



Cod. SASB06

Materiale informativo di consultazione scientifica destinato ai medici e depositato presso Aifa in data 18/10/2018

LE TERAPIE DI SUPPORTO IN RADIOTERAPIA - UNA GUIDA PRATICA

EDIZIONE 2018

Con il contributo incondizionato di

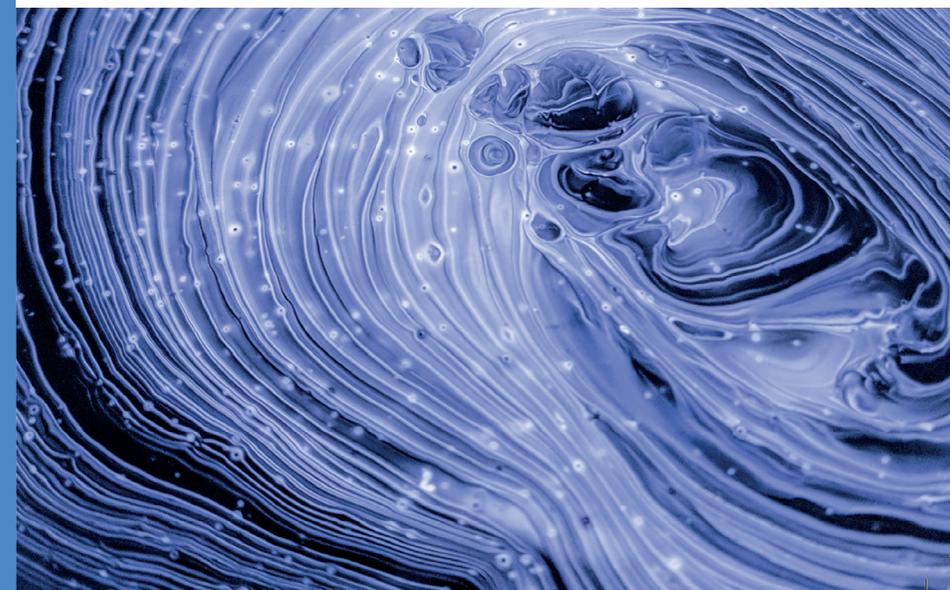
**KYOWA KIRIN**



## LE TERAPIE DI SUPPORTO IN RADIOTERAPIA UNA GUIDA PRATICA

Gruppo AIRO Inter-regionale Lazio-Abruzzo-Molise (L.A.M.)

A cura di:  
**Domenico Genovesi**  
AIRO L.A.M.





©2018 **MEDIZIONI** S.r.l. - Cod. 08/18  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma - [medizioni@medizioni.it](mailto:medizioni@medizioni.it)  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.  
Stampa: CSC Grafica Srl - Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)  
Finito di stampare nel mese di ottobre 2018





Associazione Italiana  
Radioterapia e Oncologia clinica

## **Le terapie di supporto in Radioterapia**

### **Una Guida Pratica**

Gruppo AIRO Inter-regionale Lazio-Abruzzo-Molise (L.A.M.)

A cura di:

**Domenico Genovesi**

Coordinatore AIRO L.A.M. 2016-2017

Edizione 2018

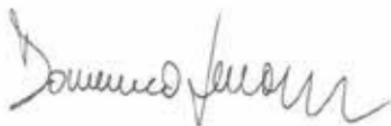


Il Coordinamento del Gruppo AIRO Inter-regionale Lazio-Abruzzo-Molise (L.A.M.) per il Biennio 2016-2017 ringrazia tutti gli Estensori e i Revisori di questa pubblicazione per il notevole sforzo profuso nel cercare di fornire le raccomandazioni riportate sugli argomenti trattati, per i quali la revisione eseguita ha sovente confermato la mancanza di una letteratura solida che non ha aiutato sempre a definire, in modo chiaro ed esaustivo, quali debbano essere le opzioni di prevenzione e trattamento migliori ed in quale ordine esse devono essere utilizzate.

**Per tale motivo è doveroso rimarcare come ogni raccomandazione riportata debba sempre essere rapportata e contestualizzata ad ogni specifica situazione clinica e pertanto ne va valutata la sua applicabilità caso per caso.**

*Domenico Genovesi*

*Coordinatore Gruppo AIRO Lazio-Abruzzo-Molise 2016-2017*

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Domenico Genovesi', written in a cursive style.

## PREFAZIONE

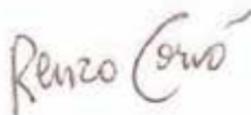
La Radioterapia oncologica ha le sue basi razionali nella grande potenzialità di una selettività di azione biologica (differente risposta da parte di tessuti diversi) e topografica (mirata erogazione della dose terapeutica ai volumi bersaglio con un ripido gradiente verso i tessuti sani limitrofi). Questi due tipi di selettività sono stati progressivamente potenziati con l'applicazione clinica dei progressi della radiobiologia cellulare e molecolare e con l'impiego di tecnologie sempre più sofisticate. Si tratta sempre di una selettività relativa perché l'esposizione di una parte di tessuti sani rimane anche con le più moderne tecniche radianti erogate da avanzate tecnologie entrate in uso clinico. Pertanto il paziente sottoposto a radioterapia può ancora manifestare tossicità acute, consequenziali e tardive che devono essere conosciute, prevenute o gestite *in primis* dal medico specialista in Radioterapia. Viene pertanto quotidianamente richiamata la necessità di **“rendere clinica la radioterapia”** con lo scopo di apprendere o rimanere aggiornati sulla patogenesi e sulla pronta diagnosi degli effetti indotti da radiazioni anche associate a nuove terapie biologiche, sulle scale di valutazione delle tossicità e sulle gestioni del più appropriato approccio di cura.

La pubblicazione **“Le terapie di supporto in Radioterapia - una Guida Pratica”** sembra ben adattarsi a questa richiesta continua di supporto al paziente da parte del medico in formazione o già specialista in Radioterapia. Il testo, redatto e revisionato da esperti colleghi del Gruppo Regionale AIRO Lazio Abruzzo Molise (LAM), appare completo per “guidare” il clinico nel riconoscere, gestire e risolvere le principali tossicità correlate ai trattamenti radianti. Il dettaglio dei diversi paragrafi della pubblicazione permette, al medico radio-oncologo, di approfondire la fisiopatologia del quadro clinico della tossicità che può insorgere nei diversi distretti corporei irradiati e di raccogliere chiare raccomandazioni orientative sul miglior trattamento di supporto.

La Commissione Scientifica dell'AIRO ha visionato in dettaglio il testo riconoscendolo come un valido strumento didattico per i giovani Soci e una fonte di ragionate raccomandazioni per la pratica clinica del medico specialista già esperto. Nel ringraziare con affetto il Prof. Domenico Genovesi, coordinatore della pubblicazione, per avermi chiesto di preparare questa breve presentazione, mi permetto di esortare gli Autori del Gruppo AIRO LAM a mantenere aggiornato, nel tempo, il testo, prevedendo già da ora prossime edizioni di aggiornamento di questa Guida Pratica. I contenuti di questa Guida avranno sicuramente un apprezzamento da tutti gli specialisti attivi nei gruppi di Studio AIRO per la migliore conduzione delle ricerche cliniche e da tutti i Soci che, auspicabilmente, utilizzeranno le raccomandazioni di Terapia di Supporto nella propria pratica assistenziale.

*Renzo Corvò*

*Coordinatore Commissione Scientifica AIRO*

A handwritten signature in dark ink, reading "Renzo Corvò". The signature is written in a cursive, slightly slanted style. The "R" is large and loops back. The "o" in "Corvò" has a small flourish at the top.

## **INTRODUZIONE**

L'argomento di questo manuale è l'insieme delle terapie di cui un paziente necessita prima, durante e dopo le terapie radianti per prevenire e curare i possibili effetti collaterali acuti e tardivi.

Questa iniziativa riprende e continua la tradizione del Gruppo Regionale AIRO Lazio, Abruzzo e Molise di profonda attenzione e interesse alle terapie di supporto in Radioterapia testimoniata dalla pubblicazione del 2013, sotto la Coordinazione del Prof. Lucio Trodella, del testo "Diagnosi e Gestione delle Tossicità in Radioterapia Oncologica".

L'evoluzione tecnologica a supporto della Radioterapia Oncologica ha reso possibile, negli ultimi anni, una estrema precisione nella definizione della geometria di irradiazione, con minor coinvolgimento del tessuto circostante, maggior risparmio funzionale e, conseguentemente, riduzione della tossicità.

Tuttavia gli eventi avversi associati alla radioterapia sono ancora frequenti, talvolta anche di grado severo tale da compromettere l'aderenza al trattamento radiante, allungando i tempi di trattamento che tanto influiscono sull'outcome oncologico.

Il miglioramento della qualità dei trattamenti radianti, unitamente ai progressi delle terapie oncologiche sistemiche e delle tecniche chirurgiche e alla definizione di Percorsi Diagnostico-Terapeutici Integrati, ha condotto in generale al miglioramento della sopravvivenza dei pazienti e in molti casi alla cronicizzazione della malattia.

I pazienti lungo-sopravvivenenti spesso si troveranno, nel lungo periodo, ad affrontare le compromissioni dello stato fisico, psicologico e della vita di relazione che derivano dalle terapie oncologiche.

In questa ottica è particolarmente importante aver pensato ad elaborare questo testo "Le Terapie di supporto in Radioterapia: una Guida Pratica" che vuole essere una guida pratica e

snella, in particolare per i giovani entrati a lavorare nel Mondo della Radioterapia ma anche un valido supporto per chi vi opera da tanti anni, offrendo un panorama delle più comuni problematiche che possono insorgere durante e dopo un trattamento radiante e di quali azioni cliniche, comportamentali e farmacologiche mettere in campo per prevenirle, limitarle o curarle secondo le evidenze della letteratura più recente.

L'opera sottolinea, ancora una volta, tanto "il Ruolo Clinico del Radioterapista" che è prima di tutto un "medico" e non solo un esperto di Tecnologie e di Tecniche Radioterapiche quanto "l'Obiettivo primo di chi opera in Radioterapia" che deve essere quello di curare i pazienti, mantenendo il più possibile accettabile la loro qualità di vita, con scelta oculata del miglior trattamento radiante dal punto di vista tecnico-dosimetrico ma anche con grande attenzione alla prevenzione, identificazione precoce e cura delle possibili tossicità.

In questo manuale di ogni specifica tossicità vengono puntualmente riportati la patogenesi e gli strumenti di valutazione, i presidi di prevenzione e di trattamento con la forza della raccomandazione.

Per coloro che vogliono approfondire gli argomenti, alla fine di ogni capitolo, è fornita una lista di riferimenti bibliografici della recente letteratura medica.

Nei vari capitoli sono analizzate le tossicità conseguenti ai trattamenti del sistema nervoso centrale (edema cerebrale e radionecrosi), del distretto testa-collo (xerostomia, mucosite orale, disfagia e dermatite da cetuximab), del distretto toracico (polmoniti, esofagiti), della mammella (tossicità cutanea e linfedema), dell'apparato gastro-enterico (nausea, vomito, tossicità epatica, enterocolite, proctite e rettorragie) e dei trattamenti del distretto pelvico (cistiti e vulvovaginiti).

Questa guida, data la sua completezza, potrà costituire una traccia di "buona pratica clinica" da rispettare per avere com-

portamenti in linea con le nuove “Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”.

La forza di questo documento sta nella dettagliata stesura dei capitoli da parte degli Autori, nell’attenta e severa opera di tutti i Revisori e nell’encomiabile opera di coordinamento svolta dal Prof. Genovesi.

*Maria Alessandra Mirri*

*Radioterapia Osp. San Filippo Neri-Roma*

*Coordinatrice Gruppo AIRO Lazio-Abruzzo-Molise 2018-2019*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Alessandra Mirri', enclosed within a thin black rectangular border.

## **ABBREVIAZIONI**

3D -CRT: Three-Dimensional Conformal Radiotherapy

5-HT3: 5-Hydroxytryptamine type 3

AC: Antraciline and Ciclofosamide

ADL: Activities of Daily Living

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BEE: Barriera Emato-Encefalica

BMI: Body Mass Index

BRT: Brachiterapia

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CINV: Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting

COX-2: Cicloossigenasi-2

CT: Chemioterapia

DEX: Desametasone

DLA: Dermato-Linfangio-Adenitiche

DNA: Deoxyribo Nucleic Acid

DVH: Dose-Volume Histogram

EBM: Evidence Based Medicine

EGF: Epithelial Growth Factor

EGFR: Epithelial Growth Factor Receptor

EGFRi: Epithelial Growth Factor Inhibitor

ESMO: European Society of Medical Oncology

FANS: Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei

FDA: Food and Drugs Administration

FU: Fluorouracile

GI: Gastro-Intestinale

GR: Grado di Raccomandazione

GU: Genito-Urinaria

HBI: Half-Body Irradiation

HCC: Hepatocellular Carcinoma

H&N: Head and Neck Cancer

HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation

HVLT: Hopkins Verbal Learning Test

IGARR: Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy

IGRT: Image Guided Radiotherapy

IMRT: Intensity Modulated Radiotherapy

I-PSS: International Prostatic Symptoms Score

KPS: Karnofsky Performance Status

LENT/SOMA: Late Effects of Normal Tissue/Somatic Objectiv  
Management Analytic scale

LLLT: Low Level Laser Therapy

LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms

LVA: Lympho-Vascular Anastomosis

MASCC/ESMO: Mucositis Study Group of the Multinational  
Association of Supportive Care in Cancer/ European Society of  
Medical Oncology

MASCC/ISOO: Mucositis Study Group of the Multinational  
Association of Supportive Care in Cancer/International  
Society of Oral Oncology

MDADI: M.D. Anderson Dysphagia Inventory

MLD: Mean Lung Dose

MSC: Mesenchymal Stem Cell

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events

NK1-antagonisti: Neurokinin1 Antagonists

OAB: Over Active Bladder

OARs: Organi a Rischio

OROs: Operator-Rated Outcomes

PDGF: Platelet-Derived Growth Factor

PPI: Proton-Pump Inhibitors

PRO-CTCAE: Patient Reported Outcomes - Common Toxicity Criteria for Adverse Events

PROs: Patient-Rated Outcomes

PRV: Planned Volume Risk

PSS-H&N: Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients

QoL: Quality of Life

QUANTEC: Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in The Clinic

RILD: Radiation-Induced Liver Disease

RINV: Radiation Induced Nausea and Vomiting

RIOM: Radiation Induced Oral Mucositis

RM: Risonanza Magnetica

ROS: Specie Reattive dell'ossigeno

RT: Radioterapia

RT-CT: Radio-Chemioterapia

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

RTOG-EORTC: Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

SF-8: Short Form-8

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome

SOMA/LENT: Late Effects of Normal Tissues/Subjective, Objective, Management, Analytic

SRT: Stereotactic Radiosurgery

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor-alfa

TGF-  $\beta$ : Trasforming Growth Factor-beta

VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy

VOD: Veno-Occlusive Disease

WBRT: Whole Brain Radiation Therapy

WCCNR: Western Consortium for Cancer Nursing Research Scale

WHO: World Health Organization

XeQoL: Xerostomia Quality of Life

XSS: Xerostomia Severity Scale

## ***Simbologia***



Con questo simbolo vengono indicate le tabelle riportate all'interno della pubblicazione alla fine di ogni capitolo.



Con questo simbolo vengono indicate le flow chart riportate all'interno della pubblicazione alla fine di ogni capitolo.

**Fig. 1.** Le immagini vengono indicate con un numero e sono riportate all'interno della pubblicazione alla fine di ogni capitolo.

## **SOMMARIO**

### **1. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE**

Edema cerebrale	pag. 16
Alopecia	pag. 30
Radionecrosi	pag. 32

### **2. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO**

Xerostomia	pag. 43
Mucosite orale	pag. 54
Disfagia	pag. 65
Dermatite da cetuximab	pag. 79

### **3. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL DISTRETTO TORACICO**

Polmone – polmoniti	pag. 124
Esofago - esofagiti	pag. 130

### **4. MAMMELLA**

Cute	pag. 157
Linfedema	pag. 175

### **5. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DELL'APPARATO GASTROENTERICO**

Nausea, vomito e tossicità epatologica	pag. 201
Enterocolite	pag. 217
Proctite e rettorragia	pag. 235

## **6. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL DISTRETTO PELVICO**

Cistite pag. 278

Vulviti e vaginiti pag. 300

**7. APPENDICE** pag. 341

## **1. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE**

**Revisori: Vittorio Donato<sup>1</sup>, Ugo De Paula<sup>2</sup>, Francesco Deodato<sup>3</sup>, Maurizio Valeriani<sup>4</sup>, Domenico Genovesi<sup>5</sup>**

*1 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S. Camillo-Forlanini, Roma*

*2 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S. Giovanni, Roma*

*3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Fondazione 'Giovanni Paolo II', Università Cattolica S. Cuore, Campobasso*

*4 U.O.C. Radioterapia Oncologica Policlinico Universitario S. Andrea, Roma*

*5 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

### **EDEMA CEREBRALE**

**Maurizio Carcaterra<sup>1</sup>, Silvia Chiesa<sup>2</sup>,**

*1 U.O.C. Radioterapia Oncologica, Ospedale Belcolle -Viterbo*

*2 Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma*

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

Il sistema nervoso centrale è irradiato parzialmente o *in toto* in diverse situazioni e principalmente:

- Metastasi cerebrali
- Tumori primitivi
- Proflassi

La comprensione dei meccanismi patogenetici e delle conseguenze dei trattamenti radioterapici sono fondamentali per la gestione delle complicanze e per una corretta informazione medico/paziente.

La sensibilità del sistema nervoso centrale è strettamente correlata con il volume d'irradiazione, la dose totale e la dose per frazione e gli effetti risultano più evidenti nel bambino e nell'anziano [1].

In base al tempo di espressione clinica dall'inizio della Radio-

terapia riconosciamo i seguenti effetti (tabella 1) [2]:



### ***Tossicità cerebrale radio-indotta e tempi di insorgenza.***

Una recente review ha analizzato le varie ipotesi patogenetiche del danno cerebrale radio-indotto come di seguito riportate [3].

#### ***Ipotesi del danno vascolare***

Alla base di questa ipotesi ci sarebbe il danno vascolare che, portando a ischemia, sosterebbe la necrosi della sostanza bianca. A sostegno di questa ipotesi un gran numero di lavori hanno riportato cambiamenti strutturali vascolari: assottigliamento delle pareti vasali, dilatazioni vasali simil-aneurismatiche ed alterazioni del nucleo cellulare dell'endotelio vascolare. È stata dimostrata nei ratti, dopo *whole brain irradiation (WBRT)*, una deplezione di capillari a livello ippocampale con conseguente ipossia già due mesi dopo l'irradiazione. Tuttavia gli stessi autori hanno anche paradossalmente evidenziato come i bassi livelli di ossigeno erano in grado di rigenerare la densità micro-vascolare e di far regredire il deficit cognitivo [4]. Tuttavia sono riportate, in letteratura, necrosi della sostanza bianca in assenza di alterazioni vascolari, quindi la sola teoria del danno vascolare non è sufficiente a giustificare i danni cerebrali radio-indotti.

#### ***Ipotesi del danno parenchimale***

Le principali categorie di cellule coinvolte sono:

1. Oligodendrociti: sono necessari per la formazione della mielina, una loro deplezione porterebbe a demielinizzazione e conseguente necrosi [5].

2. **Astrociti:** svolgono funzioni di:
  - a. modulazione trasmissione sinaptica;
  - b. mantenimento integrità Barriera Emato-Encefalica (BEE);
  - c. proteggono le cellule endoteliali ed i neuroni dal danno ossidativo [6].
3. **Microglia:** controllano attivamente il microambiente per assicurare che venga mantenuta l'omeostasi. Dopo il danno le microglia si attivano in un processo caratterizzato dalla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), citochine e chemochine, che mediano la neuro-infiammazione. Si pensa che una sua attivazione sostenuta possa contribuire ad uno stato infiammatorio cronico nell'encefalo [7].
4. **Neuroni:** una volta considerata una popolazione radio-resistente perché non poteva più dividere, i neuroni hanno dimostrato di rispondere negativamente alle radiazioni. Gli studi hanno dimostrato cambiamenti indotti dalle radiazioni nelle attività cellulari ippocampali [8].

### ***Teoria del "target" neuro-anatomico del danno cerebrale***

Le strutture bersaglio e le soglie di dose per lo sviluppo di decadimento cognitivo sono di attuale interesse clinico. Precedenti studi hanno dimostrato che l'irradiazione cerebrale parziale non può provocare lo stesso grado di deterioramento cognitivo come la *whole brain irradiation* [9]. Quest'osservazione potrebbe essere spiegata ipotizzando che ci sono specifiche regioni cerebrali che portano alla compromissione cognitiva. Quando l'intero encefalo è irradiato, non è risparmiata nessuna struttura che potrebbe svolgere alcune funzioni cognitive normali o compensative. Una recente analisi degli istogrammi dose-volume di due trial clinici prospettici indica che non è la dose per l'intero encefalo, ma piuttosto la dose

all'ippocampo e lobi temporali che predice il successivo deterioramento cognitivo indotto da radiazioni [10].

### ***Edema cerebrale (effetto acuto principale)***

Rappresenta una manifestazione clinica sia del danno indotto dalla radioterapia (RT) sia dalla patologia di base stessa. Non è quindi un'entità patogenetica bensì una reazione dell'encefalo a diverse *noxae* patogene [11,12].

L'edema viene classicamente distinto in:

1. Vasogenico: caratterizzato da un accumulo dei liquidi nel compartimento extracellulare della sostanza bianca che in seguito si estende a quello della sostanza grigia provocato da un aumento della permeabilità cerebrovascolare alle proteine contenute nel plasma secondario al danneggiamento della barriera emato-encefalica, alterazione tipica dei processi neoformati cerebrali.
2. Citotossico: è dovuto a una lesione tossica cellulare con conseguente alterazione del metabolismo cellulare e disfunzione dei meccanismi di trasporto di membrana, in particolare del trasporto di  $\text{Na}^+$  con richiamo di acqua nel compartimento intracellulare. Questo tipo di edema rappresenta la componente precoce degli insulti ischemici, anche come danno radio-indotto.
3. Osmotico: la BEE è integra, il tessuto cerebrale è iperosmotico nei confronti del plasma. Queste alterazioni possono essere prodotte dall'utilizzo dei diuretici o per alterazioni nella produzione di ACTH.
4. Idrostatico: è causato da un aumento di pressione intraventricolare ad esempio per ostacolo al deflusso (forame di Monro). Anche in questo caso la BEE è integra.

A prescindere dal meccanismo, il risultato finale è l'aumento della pressione intracranica.

***Deficit cognitivi (come espressione di effetti subacuti e tardivi)***

L'irradiazione encefalica può risultare in deficit cognitivi sia nei bambini che negli adulti, come diminuzione della capacità di apprendimento, deficit nella memoria a breve termine, difficoltà con la soluzione dei problemi fino ad una progressiva demenza *Alzheimer-like*, che è anche caratterizzata da incontinenza urinaria e disturbi dell'andatura.

Nei bambini sottoposti a trattamento radioterapico encefalico una recente *review* ha dimostrato un decadimento delle funzioni cognitive, dei risultati scolastici e dell'IQ score [13]. I due fattori più importanti, nel determinismo della severità dei sintomi, sono la dose e l'età in cui sono stati sottoposti al trattamento. I bambini sotto i 3 anni mostrano deficit maggiori, la riduzione dei volumi di irradiazione diminuisce ma non elimina la neurotossicità. Dagli studi sui sopravvissuti a Hiroshima è emerso che l'esposizione alle radiazioni tra 8<sup>e</sup> e 15<sup>e</sup> settimana di gestazione aveva portato ad un ritardo mentale. Questo ritardo non era evidente per i bambini che avevano ricevuto la stessa dose prima e dopo quel periodo gestazionale [14].

Negli adulti la *Whole Brain Irradiation* (WBRT) è associata a riduzione della capacità di apprendimento e memoria, valutata tramite l'*Hopkins Verbal Learning Test* (HVLTL). La WBRT associata a Radioterapia Stereotassica (SRT) aumenta la probabilità di HVLTL negativo. La WBRT è associata, inoltre, ad una peggiore percezione di qualità di vita valutata con il *Quality of Life Questionary dell'EORTC* (QLQ-C30). Nei pazienti trattati con radioterapia e chemioterapia per i linfomi cerebrali, il danno cerebrale tardivo rappresenta un serio problema; generalmente si somministrano 40 Gy su *whole-brain* ed alte dosi di metotrexate. Fino al 25% di questi pazienti sviluppa una demenza progressiva disabilitante entro i 5 anni dalla fine del trattamento con compar-

sa anche di disturbi dell'andamento ed incontinenza urinaria. L'evidenza di danno neurocognitivo RT-indotto negli adulti è debole. Effetti collaterali cognitivi irreversibili sono stati evidenziati in sopravvissuti che avevano subito WBRT in 3-6 Gy/frazione. Successivamente, la disfunzione cognitiva è risultata essere frequentemente presente anche prima della RT [15]. Molteplici studi hanno dimostrato un miglioramento della funzione cognitiva dopo la RT, a causa dei suoi effetti antitumorali [16-18]. I risultati di studi randomizzati sulla WBRT "profilattica" (ad esempio, per il carcinoma a piccole cellule del polmone) sono stati difficili da interpretare, perché coloro che non ricevono RT hanno la tendenza a sviluppare più metastasi cerebrali. In uno studio degli adulti, la disfunzione dell'apprendimento non si è sviluppata fino a 5 anni dopo la RT [19], tuttavia, pochi studi hanno seguito i pazienti per questo lungo periodo. Diversi studi hanno confrontato la funzione cognitiva dei pazienti sottoposti a RT con quella di chi non è stato sottoposto a RT. Quattro studi con un follow-up di 2 anni non hanno rilevato differenze. Tuttavia, i due studi con circa 5 anni di follow-up hanno riscontrato effetti cognitivi negativi della RT, con la maggior parte di questi pazienti sottoposti a irradiazione parziale dell'encefalo.

Due piccoli studi hanno suggerito che la WBRT è più dannosa della RT parziale [20,21]. Questi risultati non sono stati confermati da uno studio randomizzato di confronto radiochirurgia e radiochirurgia combinato con WBRT, tuttavia questo studio ha avuto un breve periodo di follow-up. In definitiva, vi sono limitate evidenze che dimostrino quali dosi per frazione di 2 Gy causino declino cognitivo irreversibile negli adulti [22].

### **Scale di Valutazione dei sintomi più frequenti secondo CTCAE v 4.03**



#### **Effetti acuti**

**Scale di Valutazione dei sintomi più frequenti secondo CTCAE v 4.03****Effetti tardivi****Presidi di prevenzione e trattamento delle tossicità****Edema cerebrale**

Il trattamento dell'edema cerebrale è essenzialmente farmacologico. Prevede ad oggi l'impiego della terapia cortisonica e della terapia con diuretici, in particolar modo diuretici osmotici quali il mannitolo. Quest'ultimo riduce la pressione intracranica disidratando il tessuto cerebrale normale poiché l'effetto osmotico è limitato alle aree in cui la BEE è integra. (**Grado di raccomandazione: B**).

Fin dalla fine degli anni '60 [23,24] tra i cortisonici è il **desametasone** ad essere universalmente considerato il farmaco con la maggiore efficacia in questa categoria di pazienti. Diversi studi condotti negli anni successivi hanno testato e confermato l'efficacia del desametasone nel ridurre l'edema tumore-indotto [25-27]. Detiene così un posto di rilievo poiché rappresenta la molecola con maggior potere antinfiammatorio e con un'attività mineralcorticoide nulla o trascurabile (minore ritenzione di Na<sup>+</sup>) e raggiunge il picco di azione in 24-72 h.

Le ipotesi del meccanismo attraverso cui esso agisce sono differenti e ugualmente valide. Tra queste quella per cui il cortisone è in grado di ridurre la permeabilità dei capillari tumorali, interagendo con le cellule endoteliali, a livello delle proteine di giunzione e agisce con un potere antinfiammatorio inibendo la via di attivazione di NFK- $\beta$ . In questo modo si riducono l'edema peritumorale, l'effetto massa e la pressione endocranica.

Ma nonostante il suo largo impiego, esistono pochi studi volti

a definire quale sia la dose ottimale di desametasone.

Tra tutti l'unico studio randomizzato avviato nei primi anni Novanta da un gruppo olandese, che ha randomizzato 96 pazienti con lesioni secondarie encefaliche valutando l'impatto sul performance status (KPS) e sulla qualità di vita (QoL) dell'impiego di 8 mg vs 4 mg/die e 16 mg vs 4 mg/die, non ha registrato alcuna differenza statisticamente significativa e pertanto ha portato alla conclusione che la dose con cui partire in questi pazienti può essere quella dei 4 mg [28]. **(Livello di evidenza 1+)**

Per quanto riguarda le modalità di somministrazione in relazione al quadro clinico, per i pazienti asintomatici mancano delle evidenze chiare e definitive sulla gestione terapeutica. Uno studio retrospettivo, alcune revisioni di letteratura e linee guida internazionali suggeriscono di non somministrare una terapia cortisonica in assenza di sintomatologia evidente [29-33]. **(Livello di evidenza 1-2; Grado di raccomandazione: C)**

In presenza, invece, di sintomatologia lieve o severa una strategia può essere quella di prescrivere la terapia cortisonica alla dose iniziale di 4-8 mg/die per sintomi moderati (G1) e di 8-16 mg/die b.i.d. per sintomi più severi (G3) valutati secondo la scala CTCAE [32,34]. **(Livelli di evidenza 2+ e Grado di raccomandazione: C)**

Per quanto riguarda la gestione di un quadro clinico relativo alla sintomatologia moderata non ci sono chiare indicazioni se non quelle di una modulazione della dose di prescrizione in base alla risposta.

Riportando come esempio le raccomandazioni NCCN ed. 2017, non è raccomandata una terapia di prevenzione dell'edema cerebrale. In caso di presenza di edema massivo, evidente all'imaging strumentale prima dell'inizio del trattamento e con evidente effetto massa, è utile iniziare la terapia cortisonica 24 ore prima dell'inizio della radioterapia.

In generale, laddove possibile, la terapia cortisonica con desametasone va prescritta al dosaggio più basso ed efficace, per il minor tempo possibile e prevedendo una riduzione graduale in relazione al quadro clinico [33]. (**Grado di raccomandazione: C**)

Quindi, alla luce di quanto riportato, in sintesi, nell'edema cerebrale, parlando di presidi di prevenzione, con un Grado di raccomandazione C, è indicata una profilassi solo nel caso in cui la lesione sia edemigena, sintomatica e con effetto massa. Il principio attivo più efficace è il desametasone, che può essere, prescritto nella formulazione di fiale intramuscolo o in gocce al dosaggio minimo efficace di 4-8 mg/die.

Sulla indicazione e modalità di prescrizione della terapia cortisonica in caso di radiochirurgia non ci sono chiare evidenze. Una *survey* recentemente pubblicata riporta la variabilità decisionale tra gli operatori legata alla mancanza di dati chiari sul rischio di tossicità dovuti al trattamento stereotassico. Si potrebbe ipotizzare un dosaggio di partenza profilattico di 2 mg/die, legato a quella che è l'esperienza di *panels* di esperti [35].

Quando il paziente assume già una terapia cortisonica perché prescritta da altri specialisti prima dell'inizio del trattamento radiante, se fattibile, in base al quadro clinico, diverse revisioni sistematiche suggeriscono di scalare la dose in 2-4 settimane. (**Grado di raccomandazione: C**)

In presenza di una sintomatologia lieve con edema evidente all'imaging, con presenza di residuo di malattia o con KPS<80% è indicato un trattamento con desametasone al dosaggio minimo di 4-8 mg/die. In caso di sintomatologia severa G3-G4 si aumenta la dose. In tutti quei casi in cui non si ottiene risposta con terapia cortisonica per os o i.m. si rende necessario procedere con terapia cortisonica in bolo oppure con **mannitolo** e.v. In caso di un edema cerebrale che si accompagna ad un pericolo di vita, è utilizzato il desametasone per via endo-

venosa, 10-25 mg in bolo seguito da 4-10 mg b.i.d. Se questi pazienti non rispondono al desametasone, può essere richiesta la somministrazione di mannitolo per via endovenosa. Il suo utilizzo nell'edema indotto da neoplasie cerebrali non è supportato dalla letteratura, tuttavia vi sono esperienze che ne descrivono l'impiego nel caso di un aumento della pressione intracranica [36]. Nel caso di una prolungata somministrazione, da tenere sempre presente uno stretto monitoraggio delle possibili tossicità ad esso correlate.

È bene prescrivere, in concomitanza alla terapia cortisonica, una profilassi per la gastrite con principi attivi protettori della mucosa, **ranitidina, omeprazolo o equivalenti**, ed è consigliabile mantenere uno stretto monitoraggio dei possibili effetti collaterali correlati alla assunzione di desametasone, quali l'iperglicemia, sintomi e segni legati alla immunodepressione, osteoporosi, etc.

Da segnalare, come spunto di riflessione e monitoraggio, uno studio retrospettivo del gruppo del Memorial Sloan Kettering, che ha riportato l'osservazione di un significato prognostico negativo dell'impiego dei corticosteroidi in pazienti con glioblastoma, suggerendone un uso limitato ed invitando all'esplorazione di farmaci alternativi.



**Flow chart dei presidi di prevenzione dell'edema cerebrale**



**Flow chart dei presidi di trattamento dell'edema cerebrale**

### **Danno neurocognitivo**

Alcuni studi correlano l'irradiazione dell'encefalo, soprattutto quando irradiato nella sua totalità, con il danno neurocognitivo.

Se il potenziale vantaggio di controllo locale che si ottiene con l'irradiazione dell'intero encefalo, ad esempio nelle metastasi cerebrali, documentato in letteratura, sia più rilevante della potenziale neurotossicità correlata, è stato un argomento largamente discusso [37,38]. La conoscenza sempre più approfondita da studi *in vitro* dell'effetto pro-apoptotico della reazione infiammatoria peri-neuronale sulle cellule staminali neuronali presenti a livello dell'ippocampo nello strato granulare del giro dentato, ha portato vari gruppi di ricerca all'implementazione di tecniche di salvaguardia di tali regioni anatomiche. Peraltro alcuni modelli matematici suggeriscono come la riduzione della dose per frazione e della dose totale all'ippocampo favoriscano la neurogenesi e la sopravvivenza delle cellule staminali stesse.

Uno dei dati di sicurezza di questa strategia è l'evidenza che solo il 3,3% delle metastasi si colloca entro i 5 mm dalla regione ippocampale, a giustificare pertanto una tecnica che vada a risparmiare l'ippocampo ed il PRV ippocampo durante l'irradiazione dell'intero encefalo [39].

Possiamo ottenere un risparmio dell'ippocampo con tecniche di modulazione della dose come IMRT (Radioterapia ad Intensità Modulata) e VMAT (Volumetric Modulated Arch Therapy) o con tecnologie dedicate.

I lavori finora pubblicati riportano risultati dosimetrici simili; rimane tuttavia piuttosto aperta la questione dell'impatto clinico di questa metodica [40-47].

Vi sono dei trials in corso registrati soprattutto nel contesto del trattamento delle metastasi cerebrali (NCI-2015-00030, NCT02360215) volti al risparmio di alcune aree nobili dell'encefalo.

Sono disponibili linee guida di delineazione dell'ippocampo e sono stati pubblicati i limiti di dose cui fare riferimento nell'ottimizzazione e validazione del piano di trattamento per il risparmio dell'ippocampo [48-51].

## Bibliografia

1. Lawrence YR, Li XA, El Naqa I et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S20-S27.
2. Radiation-induced brain injury: a review. DanaGreene-Schloesser. *Frontiers in Oncology* 2012;2:73.
3. Kim JH, Brown SL, Jenrow Ka et al. Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. *J Neurooncol* 2008;87(3): 279-278.
4. Warrington J, Csiszar A, Sonntag WE. Cerebral microvascular rarefaction by whole brain radiation is reversible by systemic hypoxia in mice. *Am J Physiol Hear Circ Physiol* 2011;300(3):H736-44.
5. Nagayama K, Kurita H, Nakamura M et al. Radiation-induced apoptosis of oligodendrocytes in the adult rat optic chiasm. *Neurol Res* 2005;27(4):346-50.
6. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 2002;11(11):775-87.
7. Saijo K, Glass CK. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(11):775-787.
8. Shi L, Adams MM, Long A et al. Spatial learning and memory deficits after whole-brain irradiation are associated with changes in NMDA receptor subunits in the hippocampus. *Radiat Res* 2006;166(6):892-9.
9. Torres IJ, Mundt AJ, Sweeney PJ et al. A longitudinal neuropsychological study of partial brain radiation in adults with brain tumors. *Neurology* 2003;60(7):1113-8.
10. Peiffer AM, Leyrer CM, Greene-Schloesser DM et al. Neuroanatomical target theory as a predictive model for radiation-induced cognitive decline. *Neurology* 2013;80(8):747-53
11. Kaal EC a, Vecht CJ. The management of brain edema in brain tumors. *Curr Opin Oncol* 2004;16(6):593-600.
12. Drappatz J, Schiff D, Kesari S et al. Medical management of brain tumor patients. *Neurol Clin* 2007;25(4):1035-71.
13. Butler RW, Haser JK. Neurocognitive effects of treatment for childhood cancer. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12(3):184-91.
14. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation -BEIR VII Phase 2*. 2006.
15. Gregor A, Cull A, Stephens RJ et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) and the European Organi. *Eur J Can-*

- cer 1997;33(11):1752-8.
16. Penitzka S, Steinvorth S, Sehleiter S et al. Assessment of cognitive function after preventive and therapeutic whole brain irradiation using neuropsychological testing. *Strahlentherapie und Onkol Organ der Dtsch Rontgengesellschaft* al. 2002;178(5):252-8.
  17. Steinvorth S, Welzel G, Fuss M et al. Neuropsychological outcome after fractionated stereotactic radiotherapy (FSRT) for base of skull meningiomas: a prospective 1-year follow-up. *Radiother Oncol* 2003;69:177-182.
  18. Arrieta O, Villarreal-Garza C, Zamora J et al. Long-term survival in patients with non-small cell lung cancer and synchronous brain metastasis treated with whole-brain radiotherapy and thoracic chemoradiation. *Radiat Oncol* 2011;6:166.
  19. Armstrong CL, Hunter J V, Ledakis GE et al. Late cognitive and radiographic changes related to radiotherapy: initial prospective findings. 2002;59(1):40-8.
  20. Gregor A, Cull A, Traynor E, et al. Neuropsychometric evaluation of long-term survivors of adult brain tumours: relationship with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol* 1996;41(1):55-9.
  21. Kleinberg L, Wallner K, Malkin MG. Good performance status of long-term disease-free survivors of intracranial gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(1):129-33.
  22. Aoyama H, Shirato H, Tago M et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295(21):2483-91.
  23. Galicich JH, French LA, Melby JC. Use of dexamethasone in treatment of cerebral edema associated with brain tumors. *Lancet* 1961;81:46-53.
  24. Bell BA, Smith MA, Kean DM et al. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet* 1987;1(8524):66-9.
  25. Miller JD, Leech P. Effects of mannitol and steroid therapy on intracranial volume-pressure relationships in patients. *J Neurosurg* 1975;42(3):274-81.
  26. Miller JD, Sakalas R, Ward JD et al. Methylprednisolone treatment in patients with brain tumors. *Neurosurgery* 1977;1(2):114-7.
  27. Yeung WT, Lee TY, Del Maestro RF, Kozak R, Bennett J, Brown T. Effect of steroids on iopamidol blood-brain transfer constant and plasma volume in brain tumors measured with x-ray computed tomography. *J Neurooncol* 1994;18(1):53-60.
  28. Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL. Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology* 1994;44(4):675-80.
  29. Hempem C, Weiss E, Hess CF. Dexamethasone treatment in patients with brain

- metastases and primary brain tumors: do the benefit outweigh the side effect? *Support Care Cancer* 2002;10(4):322-328.
30. Soffietti R, Cornu P, Delattre JY et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13(7):674-81.
  31. Ryken TC, McDermott M, Robinson PD et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* 2010;96(1):103-114.
  32. Gaspar LE, Gutin PH, Rogers L et al. Pre-irradiation evaluation and management of brain metastases. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria. *Radiology* 2000;215(Suppl):1105-10.
  33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Central Nervous System Tumours. Ver. 2.2017. Fort Washington, PA.
  34. Roth P, Wick W, Weller M. Steroids in neurooncology: actions, indications, side effects. *Current Opinion in Neurology* 2010;23(6):597-60.
  35. Arvold ND, Pinnell NE, Mahadeva A et al. Steroid and anticonvulsant prophylaxis for stereotactic radiosurgery: Large variation in physician recommendations. *Pract Radiat Oncol* 2016;6(4):e89-96.
  36. Freeman WD. Management of intracranial pressure *Continuum (Minneapolis)* 2015;21(5 Neurocritical Care):1299-323.
  37. Scocciati S, Detti B, Cipressi S et al. Changes in neurocognitive functioning and quality of life in adult patients with brain tumors treated with radiotherapy. *J Neurooncol* 2012;108(2):291-308.
  38. Scocciati S, Ricardi U Treatment of brain metastases: review of phase III randomized controlled trials. *Radiother Oncol* 2012;102(2):168-179.
  39. Ghia A, Tome WA, Thomas S et al. Distribution of brain metastases in relation to the hippocampus: implications for neurocognitive functional preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):971-7.
  40. Oskan F, Ganswindt U, Schwarz UB et al. Hippocampus sparing in whole-brain radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2014;190(4):337-341.
  41. Blomstrand M, Brodin NP, Munck Af Rosenschold P et al. Estimated clinical benefit of protecting neurogenesis in the developing brain during radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2012;14(7):882-9.
  42. Tarnawski R, Michalecki L, Blamek S et al. Feasibility of reducing the irradiation dose in regions of active neurogenesis for prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer. *Neoplasma* 2011;58(6):507-15.
  43. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear ac-

- celerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(4):1244-52.
44. Gutierrez AN, Westerly DC, Tome WA et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneously integrated brain metastases boost: a planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):589-97.
  45. Hsu F, Carolan H, Nichol A et al. Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for 1-3 brain metastases: a feasibility study using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(5):1480-5.
  46. Prokic V, Wiedenmann N, Fels F et al. Whole brain irradiation with hippocampal sparing and dose escalation on multiple brain metastases: a planning study on treatment concepts. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:264-70.
  47. Chiesa S, Balducci M, Azario et al. Development of a modelling to correlate site and diameter of brain metastases with hippocampal sparing using volumetric modulated Arc therapy. *Biomed Res Int* 2013;2013:568597.
  48. Gondi V, Tolakanahalli R, Mehta MP et al. Hippocampal-sparing whole-brain radiotherapy: a "how-to" technique using helical tomotherapy and linear accelerator-based intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;95(3):327-31.
  49. Linee guida AIRO per la definizione degli OA e dei limiti di dose del sistema nervoso centrale- Gruppo di studio AIRO del Sistema Nervoso Centrale 2011-2013\_ Michela Buglione.
  50. Chera BS, Amdur RJ, Patel P et al. A radiation oncologist's guide to contouring the hippocampus. *Am J Clin Oncol* 2009;32(1):20-2.
  51. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP et al. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(2):348-54.

## **ALOPECIA**

L'alopecia è un disturbo correlato al trattamento che può rendersi evidente in acuto e rimanere permanente in una bassa percentuale di casi. La perdita di capelli si verifica generalmente circa 2-3 settimane dopo un trattamento su encefalo *in toto* o su un volume più piccolo. La ricrescita completa o quasi completa è la regola, anche se può richiedere da 6 mesi ad un anno. Non ci sono trattamenti farmacologici validati noti per accelerare o massimizzare la ricrescita dei capelli. Tuttavia nel

mondo radioterapico è emergente l'idea di risparmiare il sottocute in modo da ridurre la comparsa dell'alopecia.

Uno studio di fase II di un gruppo belga ha messo a confronto la tecnica VMAT e la tecnica 3D con fasci contrapposti, valutato i parametri dosimetrici, quantificato l'alopecia e correlato il tutto con il test EORTC BN20 per la valutazione della qualità della vita. Ne è emersa la fattibilità con tecnica VMAT con una buona riduzione delle dosi al follicolo ma senza ancora un reale impatto clinico sulla caduta dei capelli e sulla qualità della vita [52].

Vi sono esperienze preliminari riportate in letteratura [53-55]: una di queste, condotta su 12 pazienti, riporta la particolare osservazione che se il paziente assume l'acido valproico durante la radioterapia l'*hair loss* si riduce perché promuove la crescita dei capelli [56]. Uno studio *ongoing* registrato (NCI-2012-00422, NCT00801086) randomizzato sta testando l'utilizzo di un gel per prevenire la caduta durante radioterapia.

## Bibliografia

52. De Puyseleir A, Van De Velde J et al. Hair-sparing whole brain radiotherapy with volumetric arc therapy in patients treated for brain metastases: dosimetric and clinical results of a phase II trial. *Radiation Oncology* 2014;9(1):170.
53. Brandon R, Mancini, Wilkinson et al. Intensity-modulated radiation therapy or volumetric-modulated arc therapy to reduce alopecia, xerostomia, and otitis after whole brain radiation therapy for brain metastases: a planning analysis. *J Radiat Oncol* 2013;2.
54. Roberge D, Parker W, Niazi TM et al. Treating the Contents and Not the Container: Dosimetric Study of Hair-sparing Whole Brain Intensity Modulated Radiation Therapy Technology in Cancer Research & Treatment 2005.
55. Mahadevan A, Sampson C, Salvatore LaRosa S, et al. Dosimetric analysis of the alopecia preventing effect of hippocampus sparing whole brain radiation therapy. *Radiation Oncology* 2015;10:245.
56. Watanabe S, Kuwabara Y, Suehiro S et al. Valproic acid reduces hair loss and improves survival in patients receiving temozolomide-based radiation therapy for high-grade glioma *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(3):357-363.

## **RADIONECROSI**

**Saide Di Biase<sup>1</sup>, Clelia Di Carlo<sup>1</sup>, Consuelo Rosa<sup>1</sup>**

**1 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata,  
Università "G. d'Annunzio", Chieti**

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

Con il termine di radionecrosi si intende la degenerazione necrotica del tessuto cerebrale che può manifestarsi in seguito ad irradiazione encefalica.

In caso di radiocirurgia encefalica l'incidenza della radionecrosi è del 5-20% [1].

Nella genesi della radionecrosi encefalica possono essere coinvolti diversi meccanismi tra i quali [2,3]:

1. Danno vascolare:
  - danno acuto endoteliale che può portare ad edema vasogenico;
  - necrosi fibrinoide delle piccole arterie con conseguente ipossia tissutale e danno alla sostanza bianca e agli oligodendrociti (es. demielinizzazione);
  - trombosi secondaria a fibrosi cronica e ialinizzazione dei vasi sanguigni cerebrali.
2. Processi mediati da VEGF e HIF1 $\alpha$  presenti negli astrociti perinecrotici.
3. Effetti sul sistema enzimatico fibrinolitico.
4. Meccanismi immunitari.

La radionecrosi cerebrale richiederebbe la dimostrazione istologica tramite biopsia di alterazioni necrotizzanti coinvolgenti il neuroparenchima attribuibili alla terapia radiante. Le caratteristiche di tali alterazioni includono zone ipocellulari di necrosi ed essudati fibrinosi che riflettono il danno vascolare,

quest'ultimo evidenziato anche da ectasia vascolare, alterazioni fibrinoidi nonché calcificazioni parietali dei vasi sanguigni presenti nella zona coinvolta. Poiché la conferma patologica non è sempre possibile, la diagnosi di radionecrosi è più comunemente effettuata sulla base di sintomi clinici ed esami radiologici [4].

La risonanza magnetica è il metodo migliore per evidenziare le variazioni di segnale provocate dalla leucoencefalopatia da raggi, ma come la TC, è spesso incapace di distinguere la necrosi da una recidiva tumorale. Per questo la PET (sensibilità 40-80%, specificità 50-100%) e la risonanza magnetica spettroscopica-SPECT (sensibilità 50-100%, specificità 80-100%) possono essere utili per valutare il metabolismo del glucosio che sarà aumentato nella recidiva e ridotto nella necrosi [5-8].

### ***Presidi di prevenzione e trattamento delle tossicità***

Al fine di ridurre al minimo le sequele neurologiche a lungo termine, è necessario rispettare i vincoli di dose indicati in letteratura e linee guida in riferimento a:

- encefalo sano;
- tronco cerebrale;
- lobi temporali;
- ghiandola pituitaria.

Nel caso particolare della radiochirurgia, un importante riferimento come criterio guida può essere rappresentato dallo studio RTOG 90-05 che ha permesso di definire le dosi massime tollerate in base al volume del tumore da trattare e i limiti di dose sugli organi a rischio encefalo, nervo facciale e tronco cerebrale [9].

Il paziente con radionecrosi può essere asintomatico o presentare sintomi quali cefalea, nausea, vomito, vertigini, perdita dell'equilibrio fino a sintomi più gravi quali crisi comiziali e deficit del linguaggio.

In caso di paziente asintomatico si procede con controlli strumentali (RM) ogni 2-3 mesi.

In caso di paziente sintomatico, il trattamento cardine della radionecrosi prevede l'utilizzo di corticosteroidi, in particolare del **desametasone**. Se il paziente non tollera la terapia cortisonica o si ha un peggioramento dei sintomi, le alternative terapeutiche possono essere le seguenti [10,11]:

- intervento chirurgico (paziente con buon performance status: Karnofsky > 70 e buona aspettativa di vita);
- bevacizumab [12,13];
- ossigeno iperbarico [14].



### ***Flow chart dei presidi di prevenzione e del trattamento della radionecrosi***

## **Bibliografia**

1. Nordal RA. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1 Target Genes in Central Nervous System Radiation Injury. Clin Cancer Res 2004;10(10):3342-53.
2. Berger PB. Radiation injury to the nervous system. New York: Raven Press, 1991.
3. Nonoguchi NJ. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: Pathological consideration of their potential roles. Neurooncol 2011;105:423-431.
4. Soussain C, Ricard D, Fike JR et al. Neurotoxicity from central nervous system irradiation and anticancer chemotherapies in adults. Lancet 2009;374.
5. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA et al. Long-term risk of radionecrosis and imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastase. J Neurooncol 2015;125(1):149-156.
6. Caraceni A, Sghirlanzoni A, Simonetti F. Le complicazioni neurologiche in oncologia. Springer, Milano 2006.
7. Chao ST, Suh JH, Raja S et al. The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with

- stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 2001;96(3):191-197.
8. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE et al. A Systematic Literature Review of Magnetic Resonance Spectroscopy for the Characterization of Brain Tumors. *American Journal of Neuroradiology* 2006;27(7):1404-11.
  9. Haberer S, Assouline A, Mazon J. Dose de tolerance a l'irradiation des tissus sains encephale et hypophyse. *Cancer Radiotherapie* 2010;14(4-5):263-8.
  10. Patel U, Patel A, Cobb C et al. The management of brain necrosis as a result of SRS treatment for intra-cranial tumors. Review article. *Traslational Cancer Research* 2014.
  11. Miyatake SI, Nonoguchi N, Furuse M et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Radiation Necrosis in the Brain. *Neurol Med Chir* 2015;55(1):50-9.
  12. Chung C, Bryant A, Brown PD. Interventions for the treatment of brain radionecrosis after radiotherapy or radiosurgery (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018.
  13. Boothe D, Young R, Yamada Y. Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery. *Neuro Oncol* 2013;15(9):1257-63.
  14. Leber KA, Eder HG, Kovac H, Anegg U, Pendl G. Treatment of cerebral radionecrosis by hyperbaric oxygen therapy. *Stereotact Funct Neurosurg* 1998;70(Suppl. 1):229-36.

## Tossicità cerebrale radio-indotta e tempi di insorgenza



<b>Acuti</b>	<b>Tardivi precoci (subacuti)</b>	<b>Tardivi</b>
Edema <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Astenia/Sonnolenza</li> <li>• Nausea e vomito</li> </ul>	Demielinizzazione transitoria <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sindrome da sonnolenza</li> <li>• Deficit dell'attenzione</li> <li>• Perdita della memoria a breve termine</li> </ul>	Anomalie vascolari Demielinizzazione e gliosi Necrosi <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficit cognitivo</li> <li>• Demenza e morte</li> </ul>

→ Giorni

→ Settimane

→ Mesi

→ Anni

**Scale di Valutazione dei sintomi più frequenti secondo CTCAE v4.03  
EFFETTI ACUTI**



<b>Alopecia</b>		2	3	4	5
<b>Grado</b>	1				
	Perdita di <50% per quella data persona non visibile se non ad una ispezione ravvicinata.	Riduzione visibile >50% della quantità di peli/capelli che richiede l'utilizzo di parrucche.	-	-	-
<b>Definizione</b>	Disordine caratterizzato da una riduzione della quantità di capelli/peli per un determinato soggetto.				
<b>Edema</b>					
<b>Grado</b>	1	2	3	4	5
	-	-	-	Imminente pericolo: richiesto intervento urgente	-
<b>Definizione</b>	Eccessiva produzione di liquido intracranico				
<b>Cefalea</b>					
<b>Grado</b>	1	2	3	4	5
	Lieve	Moderata; Limita le attività quotidiane	Limita le attività quotidiane e la cura della persona	-	-
<b>Definizione</b>	Senso di fastidio/dolore				

**Scale di valutazione dei sintomi più frequenti secondo CTCAE v4.03  
EFFETTI TARDIVI**



<b>Deficit cognitivo</b>					
<b>Grado</b>	1	2	3	4	5
	Lievi disturbi che non interferiscono con il lavoro/scuola o la vita quotidiana	Disturbi che interferiscono con i risultati scolastici/lavorativi ma che consentono ancora una vita autonoma	Severi disturbi fortemente limitanti l'attività normale scolastica/lavorativa	-	-
<b>Definizione</b>	Disordini caratterizzati da importanti cambiamenti delle capacità cognitive.				
<b>Capacità di concentrazione</b>					
<b>Grado</b>	1	2	3	4	5
	Lieve diminuzione dell'attenzione.	Moderata perdita delle capacità di concentrarsi che limita le normali azioni quotidiane	Severa perdita dei livelli di attenzione/concentrazione con importante limitazione della cura della persona e dello svolgimento delle attività quotidiane	-	-
<b>Definizione</b>	Disordine caratterizzato da deterioramento della capacità di concentrarsi				

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

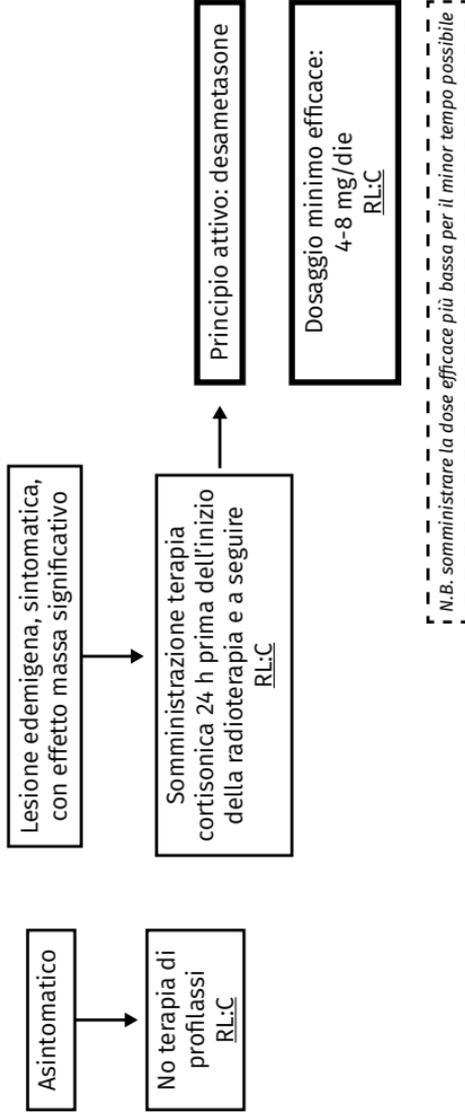
<b>Perdita di memoria</b>					
<b>Grado</b>	1	2	3	4	5
	Lieve perdita di memoria.	Perdita di memoria che limita le normali azioni quotidiane.	Severa perdita di memoria con importante limitazione della cura della persona e dello svolgimento delle attività quotidiane	-	-
<b>Definizione</b>	Disordine caratterizzato da deterioramento delle capacità mnemoniche				

<<<< CONTINUA DALLA PAGINA PRECEDENTE

## Flow chart dei presidi di prevenzione dell'edema cerebrale



### Presidi di prevenzione

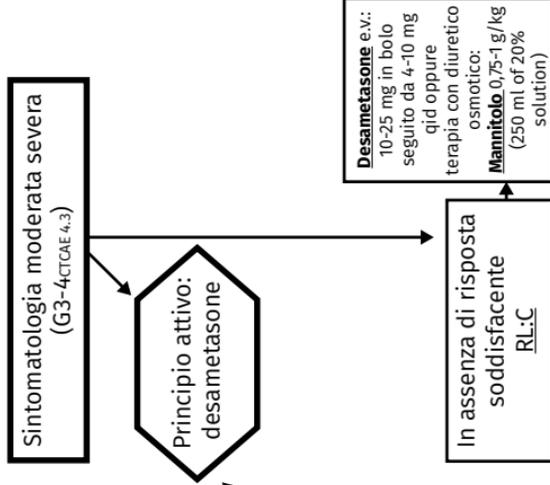


**RL:** Livello di raccomandazione

## Flow chart dei presidi di trattamento dell'edema cerebrale



### Presidi di trattamento

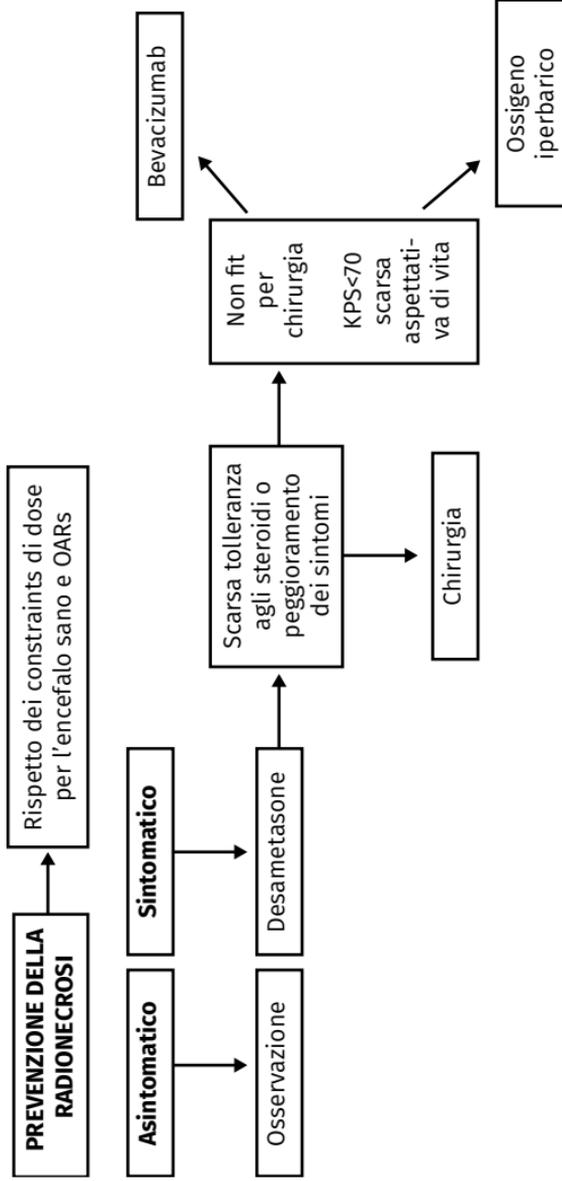


*Raccomandazioni per l'utilizzo del desametasone:*

1. Somministrare la dose efficace più bassa per il minor tempo possibile
2. Prescrivere terapia di profilassi per la gastrite
3. Costante monitoraggio dei possibili effetti collaterali: iperglicemia, immunodepressione con comparsa di muhghetto orale

**GR: Grado di Raccomandazione; RL: livello di Raccomandazione**

### Flow chart dei presidi di prevenzione e del trattamento della radionecrosi



## **2. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO**

**Revisori:** Vincenzo Tombolini<sup>1</sup>, Luca Marmirolì<sup>2</sup>, Angelo Di Pilla<sup>3</sup>, Francesco Deodato<sup>4</sup>, Maurizio Valeriani<sup>5</sup>, Domenico Genovesi<sup>3</sup>

*1 U.O.C. Radioterapia Oncologica Policlinico Umberto I-Sapienza Università, Roma*

*2 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale Fatebenefratelli, Roma*

*3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

*4 U.O.C. Radioterapia Oncologica Fondazione 'Giovanni Paolo II', Università Cattolica S. Cuore, Campobasso*

*5 Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Roma*

### **XEROSTOMIA**

**Vitaliana De Sanctis<sup>1</sup>, Francesco Miccichè<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Roma*

*<sup>2</sup>Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma*

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

La xerostomia può essere definita come una sensazione di anormale secchezza della bocca dovuta a un'insufficiente produzione di saliva. La saliva, composta per il 99% da acqua e per il restante 1% da sali inorganici e composti organici, svolge un ruolo fondamentale nel mantenere sia la corretta igiene sia l'appropriato funzionamento del cavo orale [1].

Ha un ruolo importante nella preparazione del bolo alimentare, la modulazione del gusto e partecipa alla iniziale digestione del bolo tramite le amilasi e maltasi.

Inoltre la saliva gioca un ruolo vitale nel mantenimento del pH orale tra 6,8 e 7,2, nella conservazione della integrità della mucosa orale e come antibattericida per la presenza di lattoferina e lisozima.

Più del 90% delle secrezioni salivari, con una concentrazione media giornaliera di 1000-1500 mL, sono prodotte dal-

le ghiandole salivari maggiori (parotide, sottomandibolari e sublinguali) (Figura 1).

In particolare la parotide è responsabile della maggior parte della secrezione salivare a riposo e durante le ore di sonno, contribuendo, in maniera importante, ad una normale lubrificazione della mucosa.

**Fig 1. Le ghiandole salivari maggiori**

Una riduzione della salivazione è presente nel 29%-77% della popolazione anziana, frequentemente associata anche a patologie quali artrite reumatoide, sindrome di *Sjogren*, HIV, diabete mellito, ipertensione arteriosa e può essere causata dall'assunzione di alcune classi di farmaci [2].



**Classi di farmaci che causano xerostomia**

Virtualmente tutti i pazienti sottoposti a trattamento radioterapico per le neoplasie del testa-collo mostrano un qualche grado di xerostomia come risultato del danno da radiazione a carico delle ghiandole salivari [3,4].

Alcuni studi hanno rilevato, a tre mesi dal termine del trattamento radioterapico, una riduzione del flusso salivare del 90% con la 3D CRT e del 20-40% con la IMRT. Il timing di comparsa della xerostomia è caratterizzato da un decremento del flusso salivare del 50-60% durante la 1<sup>a</sup> settimana del trattamento radioterapico, che si riduce ulteriormente fino al 20% rispetto al flusso salivare basale alla 7<sup>a</sup> settimana di trattamento (Figura 2). Importante è anche l'alterazione della qualità della saliva che, dopo la radioterapia, presenta un decremento dell'attività delle amilasi, dei bicarbonati e del pH e un significativo incremento della osmolarità, viscosità, lattoferrina, proteine, calcio ed un'alterazione della composizione delle mucine.

**Fig 2. Pattern temporale di comparsa della xerostomia durante la radioterapia e nel successivo follow-up**

Altri studi dimostrano, comunque, che il flusso salivare può anche recuperare dopo la radioterapia con un incremento di circa il 32% a distanza di 1-5 anni dal trattamento radioterapico (Figura 3).

**Fig 3. Pattern temporale di recupero della salivazione dopo radioterapia**

**Eziopatogenesi**

Sebbene noto che la xerostomia dopo trattamento radioterapico sia ascrivibile a un danno da radiazioni alle ghiandole salivari, l'esatta eziopatogenesi del danno radioindotto alle ghiandole salivari non è ancora stata ben identificata.

Già nel 1911 Jean Bergoniè ha descritto la radiosensibilità delle ghiandole salivari come un *"enigma radiobiologico"*. Le cellule funzionali delle ghiandole salivari (escretorie, acinari) sono cellule altamente differenziate e hanno un basso *turnover* cellulare e quindi non dovrebbero essere particolarmente radiosensibili. In realtà si comportano invece come le cellule indifferenziate, mostrando un pattern di radiosensibilità tipico delle cellule con elevato *"mitotic rate"*.

Quindi, sebbene per il lento *turnover* delle cellule funzionali le ghiandole salivari siano classificate tra i tessuti a lenta risposta, il rapido cambiamento conseguente alla radioterapia della quantità e della qualità della saliva conduce ad identificare il danno radio-indotto alle ghiandole salivari come danno acuto.

Le attuali conoscenze radiobiologiche hanno sviluppato l'ipotesi eziopatogenetica che il danno radio-indotto alle ghiandole salivari si sviluppi in due fasi, una precoce ed una tardiva [5,6].

Una fase precoce, che dipende essenzialmente da un deficit

funzionale a causa di un danno selettivo della membrana cellulare che interferisce sul sistema recettore-mediato del meccanismo di escrezione dell'acqua. Infatti l'escrezione dell'acqua, che costituisce il 99% del volume del flusso salivare, è già ridotta del 60% rispetto alle condizioni basali entro tre giorni dall'inizio della radioterapia, mentre la secrezione di amilasi rimane nella norma.

In questa fase non si osserva lisi cellulare.

Una fase tardiva, che invece si basa su un classico meccanismo di *cell killing* delle cellule progenitrici e delle stem cells, con la conseguenza di un'inibizione di un'appropriata ripopolazione, cui si associa anche un danno al microambiente (soprattutto vascolare) (Figura 4).

**Fig 4. Xerostomia come un danno tardivo: stem cells killing**

Di conseguenza, grande interesse recentemente è rivolto alla preservazione delle cellule staminali delle ghiandole parotidi con l'ausilio di tecniche speciali di radioterapia che possano consentire di ridurre la dose di radiazione nella zona dei dotti principali (*Parotid-gland Stem-cell Sparing Intensity-modulated radiotherapy*) [7].

Tuttavia, ad oggi, nella pratica clinica quotidiana, solo l'utilizzo della IMRT "*parotid-sparing*" è fortemente suggerito al fine di ridurre l'incidenza di xerostomia [8].

**Work-up diagnostico**

Scialometria

- Determinazione del flusso salivare stimolato (s-SFR),
- Flusso salivare non-stimolato (u-SFR),
- Secrezione palatale (PAL)
- Secrezione parotidea (PAR)

Un decremento patologico del flusso salivare è da considerare se:

- flusso salivare stimolato (s-SFR) < 0,7 mL/min.;
- flusso salivare non-stimolato (u-SFR) < 0,1 mL/min.

Questi valori sono confirmatori di xerostomia se in presenza dei sintomi specifici di xerostomia.

È importante determinare i volumi in entrambe le condizioni perché la “secrezione salivare a riposo” può risultare diminuita nonostante un normale volume dopo la stimolazione.

### ***Scintigrafia con tecnezio***

Il  $^{99m}\text{Tc}$  è assorbito e secreto dalle cellule epiteliali duttali e quindi è rilevabile nella saliva. Le ghiandole salivari danneggiate non sono in grado di secernere il tecnezio, che rimane quindi intrappolato nella ghiandola.

La scintigrafia è caratterizzata da minima invasività, basse dosi di radiazione, buona tolleranza da parte del paziente, non interferenza con la normale fisiologia della ghiandola salivare. Tali caratteristiche e la disponibilità del radiofarmaco rendono questa metodica di facile utilizzo.

I limiti della metodica includono la mancanza di standardizzazione, una bassa risoluzione spaziale e, soprattutto, è una metodica non adatta per la valutazione di modifiche morfologiche e, quindi, caratterizzata da scarsa specificità.

### ***Ecografia***

L'ecografia è la metodica standard nella diagnostica del parenchima delle ghiandole salivari, essendo in grado di riportare le dimensioni, caratteristiche di ecogenicità, definizione dell'architettura interna.

I limiti, tuttavia, dell'ecografia nel predire e/o diagnosticare la

xerostomia sono numerosi e includono:

- operatore-dipendenza;
- non visualizzazione del lobo profondo;
- non specifica definizione delle alterazioni ecostrutturali in presenza di stati infiammatori acuti e/o cronici.

### **TC**

Alla TC le ghiandole salivari sono visibili come un tessuto “*fat-ty*” incapsulato in una densa capsula, ma i dotti non sono visualizzati. I limiti di questa metodica sono numerosi, tra i quali l’elevata densità del parenchima dopo 45 Gy e l’inaccurata indicazione di un progressivo danno da radiazioni.

### **RM**

La RM ad alta risoluzione è una metodica non invasiva per la valutazione delle modifiche radio-indotte del parenchima ghiandolare, anche precoci, dopo due settimane di trattamento radioterapico.

Ci sono comunque dei limiti: collegare le alterazioni delle caratteristiche morfologiche del parenchima ghiandolare con le alterazioni dell’attività secretoria non è semplice, anche con metodiche raffinate quali la Risonanza Magnetica (RM) in diffusione, 3D RM scialografia, specialmente durante la fase di infiammazione acuta della ghiandola.

La predizione della xerostomia utilizzando “*image-based features*” (radiomica) è ancora un problema aperto; in merito vi sono pochi lavori con risultati discordanti, ma sembra uno scenario promettente [9].

### **Scale di classificazione**

La xerostomia si associa a “*oral discomfort*”, sintomatologia algica, un incremento delle carie dentali, infezioni del cavo

orale e difficoltà nel parlare e nella deglutizione: il tutto è traducibile con un peggioramento della qualità della vita.

Per una valutazione della xerostomia sono consigliabili:

- attento esame clinico;
- misure obiettive quali la misurazione del flusso salivare;
- scale di valutazione operator-rated outcomes (OROs);
- scale di valutazione patient-rated outcomes (PROs).

Le scale di valutazione operator-rated outcomes (OROs) più utilizzate sono la RTOG, NCI-CTCAE, LENT-SOMA.



***Tossicità delle ghiandole salivari secondo la Radiation Therapy Oncology Group scoring criteria (RTOG)***



***Tossicità da xerostomia secondo il National Cancer Institute Common Toxicity Criteria NCI-CTCAE v 4.03***



***Tossicità tardiva della ghiandola salivare mandibolare secondo il Late Effects of Normal Tissue/Somatic Objectiv Management Analytic scale (SOMA scale)***

Le scale di valutazione *patient-rated outcomes* (PROs) più comunemente utilizzate sono: EORTC-QLQ-NH35, *Xerostomia Quality of Life* (XeQoL), *Short Form-8* (SF-8) e *Xerostomia severity scale* (XSS).

Fortemente consigliabile è l'utilizzo, anche nella pratica clinica, di scale OROs e PROs [11].

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE TOSSICITÀ**

Gestire il problema della xerostomia nei pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-facciale sottoposti a trattamenti radioterapici più o meno associati a farmaci in concomitanza, presuppone l'identificazione delle cause, la definizione delle attuali opzioni terapeutiche, la distinzione tra i presidi di prevenzione (dose-dipendente e farmaco-dipendente) e di terapia (farmaco-dipendente).

### ***Fattori predisponenti***

Tra le cause di insorgenza di xerostomia distinguiamo fattori legati al trattamento radiante quali la dose per frazione e totale, il volume irradiato e gli organi sani prossimi al target, la tipologia di farmaci associati alla radioterapia (chemioterapici tradizionali, radiosensibilizzanti, *target therapies*) o caratteristiche legate al paziente stesso ed alle sue eventuali comorbidità (patologie/insufficienze d'organo, malattie metaboliche, malattie vascolari) [12].

### ***Opzioni terapeutiche***

Nella prevenzione e cura della xerostomia e delle sue complicanze risulta fondamentale l'**igiene del cavo orale** (spazzolino, filo interdentale, sciacqui con fluoruri topici), la **prevenzione della demineralizzazione dei denti** (gel e dentifricio), la **terapia delle infezioni della cavità orale e delle ghiandole salivari**, l'**utilizzo dell'amifostina** somministrata durante la radioterapia, i cui effetti collaterali non la rendono tuttavia utilizzabile routinariamente.

La terapia medica si può avvalere, a seconda della presenza o meno di una funzione secretoria residua, di una stimolazione, ovvero nel secondo caso dell'utilizzo di veri e propri sostituti salivari.

In presenza di funzione secretoria residua potranno essere

presi in considerazione **prodotti senza zucchero** (*chewing gum*, compresse) **contenenti acido ascorbico, acido citrico, acido malico** o la **pilocarpina**, un agonista muscarinico, assunto per os alle dosi di 5-10 mg per 3 vv/die.

Nel caso di insufficiente funzione secretoria, dovranno essere utilizzate **soluzioni ioniche acquose a base di mucina, metilcellulosa, gel contenenti enzimi e glicoproteine** [12].

### ***Prevenzione dose-volume dipendente (constraints dosimetrici)***

È noto, in letteratura, come le moderne tecniche di radioterapia (IMRT) possano garantire un maggior risparmio delle ghiandole parotidiche, consentendo dei risultati migliori in termini di qualità di vita e funzione salivare residua (Figura 5) laddove tale guadagno non vada ad inficiare l'irradiazione del CTV e conseguentemente del PTV [13].

### **Fig 5. Differenze tra IMRT e RT convenzionale nella determinazione della xerostomia**

La pilocarpina non sembrerebbe, ad oggi, aggiungere sostanziali differenze in termini di prevenzione della xerostomia se confrontata alla dislocazione chirurgica delle ghiandole sottomandibolari [14]. Sulla prevenzione della xerostomia è possibile oggi attribuire una **raccomandazione di Grado SIGN A, con forza della raccomandazione positiva debole**.

### ***Prevenzione farmaco-dipendente***

Una recente metanalisi su 1.167 pazienti ha indagato il ruolo dell'amifostina in pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo sottoposti a radioterapia esclusiva o concomitante a chemioterapia. Vantaggi statisticamente significativi, in termini di xerostomia acuta e tardiva, sono stati evidenziati soprattutto nei pazienti sottoposti a radioterapia esclusiva [15].



## ***Analisi degli effetti collaterali indotti da radiazioni secondo la strategia di trattamento***

### ***Presidi di trattamento***

Anche riguardo a eventuali strategie terapeutiche di prevenzione della xerostomia, quali l'utilizzo della pilocarpina (agonista muscarinico) è stata recentemente pubblicata una revisione sistematica su circa 700 pazienti arruolati in 6 studi prospettici randomizzati. Gli *outcomes* misurati sono stati il flusso salivare, il grado di xerostomia registrato dagli autori, il grado di xerostomia percepito dai pazienti, la qualità di vita e gli eventi avversi.

Tale revisione ha sottolineato un ruolo della pilocarpina sul flusso salivare basale ma non su quello indotto nei pazienti sottoposti a trattamenti radioterapici [16].

Un'ulteriore metanalisi su 1700 pazienti coinvolti in 20 trials, pubblicata nel 2017, ha confermato il ruolo di **pilocarpina e cevimelina** nel trattamento della xerostomia e della iposalivazione, soprattutto se confrontate con strategie terapeutiche quali agopuntura, stimolazione nervosa, sostituti salivari, umidificazione con ipertermia, terapia laser, erbe medicinali [17].

Rimane tuttavia sostenuto da evidenze di basso grado il ruolo dei presidi terapeutici quali amifostina e pilocarpina soprattutto dopo i 12 mesi dalla fine della radioterapia [18].

Sulla terapia della xerostomia è possibile oggi attribuire una **raccomandazione di Grado SIGN A, con forza della raccomandazione negativa debole.**



### ***Flow chart dei presidi di prevenzione della xerostomia***



## **Flow chart dei presidi di trattamento della xerostomia**

### **Bibliografia**

1. Kałużny J et al. Radiotherapy induced xerostomia: Mechanisms, diagnostics, prevention and treatment – Evidence based up to 2013.
2. Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of Various Etiologies: A Review of the Literature. *Adv Clin Exp Med* 2016;25(1):199-206.
3. Chambers M, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation- induced xerostomia. *Head and Neck* 2017;26(9):796-807.
4. Nuyts S, Van den Bogaert W. Radiation-Induced Xerostomia in Patients With Head and Neck Cancer. A Literature Review *Cancer* 2006;107(11): 2525-34.
5. Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11:171-88.
6. Mizrahi A, Cotrim AP, Katabi N, Mitchell J, Verheij M, Haimovitz-Friedman A. Radiation-Induced Microvascular Injury as a Mechanism of Salivary Gland Hypofunction and Potential Target for Radioprotectors. *Radiation Research* 2016;186(2):189-95.
7. Buettner F , Miah AB, Gulliford SL. Novel approaches to improve the therapeutic index of head and neck radiotherapy: An analysis of data from the PARSPORT randomized phase III trial *Radiotherapy and Oncology* 2012;103(1):82-7.
8. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127-36.
9. Van Dijk LV, Brouwer CL, van der Schaaf A et al. CT image biomarkers to improve patient-specific prediction of radiation induced xerostomia and sticky saliva. *Radiother Oncol* 2016;122(2):185-191.
10. Buglione M, Cavagnini R, Di Rosario F. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;102:47-54.
11. Ho KF, Farnell DJ, Routledge JA et al. Comparison of patient-reported late treatment toxicity (LENT-SOMA) with quality of life (EORTC QLQ-C30 and QLQ-

- H&N35) assessment after head and neck radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2010;97:270-275.
12. Antonuzzo A, Bossi P, Ripamonti C et al. *Manuale di cure di supporto in oncologia* 2015.
  13. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127-136.
  14. Rieger JM, Jha N, Lam Tang JA et al. Functional outcomes related to the prevention of radiation-induced xerostomia: oral pilocarpine versus submandibular salivary gland transfer. *Head Neck* 2012;34(2):168-74.
  15. Gu J, Zhu S, Li X et al. Effect of Amifostine in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials 2014;9(5):e95968.
  16. Yang W, Liao G, Hakim SG et al. Is Pilocarpine Effective in Preventing Radiation-Induced Xerostomia? A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;94(3):503-11.
  17. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G et al. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2017;66:64-74.
  18. Riley P, Glenny A-M, Hua F et al. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD012744.

## **MUCOSITE ORALE**

**Daniela Musio<sup>1</sup>, Marianna Trignani<sup>2</sup>, Fabiola Patani<sup>2</sup>,  
David Fasciolo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *U.O.C. Radioterapia Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma*

<sup>2</sup> *U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

La mucosite orale ed orofaringea indotta dalla radioterapia (RIOM), con o senza chemioterapia, è l'effetto collaterale acuto più frequente e problematico correlato al trattamento delle neoplasie del distretto testa collo [1].

A causa dell'elevato indice mitotico le cellule delle mucose sono, infatti, un naturale bersaglio degli agenti citotossici come

la chemioterapia e la radioterapia e per tale motivo tutti i pazienti sottoposti a radioterapia o radiochemioterapia sviluppano mucosite a vario grado di severità [2].

Provoca dolore, sanguinamento, difficoltà alla masticazione e deglutizione con conseguente impossibilità ad alimentarsi, perdita di peso, compromissione del *performance status* (PS) e aumento di probabilità di complicanze settiche. Ciò porta alla sospensione del trattamento, all'ospedalizzazione del paziente, all'aumento della spesa sanitaria e, cosa più grave, ad un ritardo nel completamento delle terapie prescritte con compromissione del risultato terapeutico [3]. I dati della letteratura, in particolare riguardo ai trattamenti delle neoplasie del distretto testa-collo, infatti, concordemente ci riportano una percentuale di diminuzione del controllo di malattia per giorno di interruzione del trattamento [4].

### ***Fisiopatogenesi***

Il decorso della RIOM durante il trattamento radioterapico con frazionamento convenzionale ha un decorso prevedibile. A dosi intorno ai 15 Gy compare eritema associato a lieve dolore che non necessita di terapia. A dosi tra i 16 ed i 22 Gy si presenta atrofia dell'epitelio di rivestimento, il dolore diventa moderato con necessità di ricorrere a terapia farmacologica per il suo controllo. Per dosi > 30 Gy compaiono lesioni ulcerative irregolari, spesso coperte da pseudomembrane a livello delle regioni ventrali e laterali della lingua, delle labbra e delle guance. Il paziente si alimenta con difficoltà o non si alimenta affatto [3,5].

Le radiazioni ionizzanti inducono la mucosite sia per un meccanismo fisico diretto sia mediato dal rilascio di mediatori dell'infiammazione. La diminuzione della salivazione e la neutropenia trattamento-relata contribuiscono ad amplificare il processo della RIOM.

Il primo ad aver ipotizzato che la mucosite potesse essere la conseguenza di una serie complessa di eventi e non semplicemente il risultato della distruzione indiscriminata delle cellule staminali dell'epitelio basale è stato *Sonis* che, sebbene nessun mecca-

nismo fisiologico complesso possa essere efficacemente semplificato, ha sviluppato la sua teoria dividendola in 5 fasi [6,7].

*Fase 1 Iniziazione.* La mucosa normale subisce l'insulto delle radiazioni ionizzanti, si ha la produzione ed il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) da parte delle cellule epiteliali ed endoteliali, fibroblasti e macrofagi. Si verificano danni letali e non al DNA delle cellule, in particolare dei vasi.

*Fase 2-3 Segnalazione e amplificazione del danno.* I ROS agiscono secondo tre pathways aumentando il danno tissutale e l'apoptosi:

1. stimolazione dei macrofagi a attivazione delle metalloproteinasi della matrice;
2. attivazione del nuclear factor-KB che stimola l'espressione genica ed il rilascio di citochine proinfiammatorie come TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6;
3. sintesi delle sfingomielinasi e ceramide.

*Fase 4 Ulcerativa.* L'amplificazione del danno da parte delle stesse citochine proinfiammatorie porta alla formazione di ulcere per perdita di integrità della membrana basale. Ciò rende possibile l'azione patogena dei batteri Gram-negativi i quali contribuiscono ad amplificare il danno ad opera dei macrofagi che producono più citochine.

*Fase 5 Riparazione.* La fase di riparazione inizia con la stimolazione, da parte delle cellule della matrice, a migrare nell'area ulcerata, proliferare e differenziarsi (Figura 6).

**Fig 6. Fisiopatologia della mucosite. Processo a 5 stadi di Stephen T. Sonis, J. Support Oncol 2004**

L'incidenza ed il grado di severità della RINV (Radiation Induced Nausea and Vomiting) sono stati dimostrati essere correlati con alcuni fattori sia radioterapia-correlati, come dose totale, frazionamento, volume irradiato, tecnica e chemioterapia concomitante, sia paziente-correlati come sesso, età, igiene orale, abitudine al fumo, *Body Mass Index* (BMI) e pregressa chemioterapia.

L'introduzione delle tecniche a più alta conformazione della dose come la IMRT ha il vantaggio teorico di poter “*disegnare*” la dose intorno al target. Questo ha determinato un indubbio vantaggio nel risparmio di alcuni organi a rischio, come nel caso delle parotidi. Tuttavia, nel caso della mucosite, i dati di letteratura non sono concordi sul fatto che l'impiego dell'IMRT possa ridurre incidenza e severità della RIOM.

I frazionamenti alterati, iperfrazionati o accelerati, come dimostrato da numerosi studi, provocano un aumento dell'incidenza e della severità della RIOM, così come l'associazione della chemioterapia o delle *target therapy* (Figura 7) [9-15].

**Fig 7. Differenza della cinetica della mucosite indotta da chemioterapia (CT) e da radioterapia (RT)**

Per quanto riguarda i fattori di rischio paziente-correlati, sempre più dati di letteratura dimostrano come vi sia una correlazione tra essi e la prevalenza e severità della RIOM.

I più studiati sono: fumo, alcool, cattiva igiene orale, sesso, età, funzionalità renale, fattori genetici, *Body Mass Index*.

Per tutti, il meccanismo patogenetico che li correla con la mucosite è chiaro. Ad esempio, la cattiva igiene orale fa sì che vi sia nel cavo orale una maggior carica batterica, in prevalenza Gram-negativi, capaci di stimolare i macrofagi che, a loro volta, innescano la cascata infiammatoria. Questo potenzia ciò che è causato dalle radiazioni, in particolare nelle fasi 3 e 4. L'età avanzata rallenta il *wound healing* interferendo con la fase 5 e così via. Ma, nonostante l'importanza della conoscenza di tutto questo, non è ancora chiaro se e come la presenza di questi fattori di rischio debba modificare il comportamento clinico [16].

La mucosite può essere complicata dalla sovrainfezione di agenti patogeni di vario genere (batteri, virus, miceti); è pertanto fondamentale una corretta diagnosi differenziale. Devono insospettire lesioni localizzate in sedi non classicamente

coinvolte da mucosite, quali dorso della lingua, gengive e palato duro, ovvero aree ricoperte da epitelio squamoso cheratinizzante.

Nei casi dubbi è mandatorio eseguire esami colturali o citologici per impostare una corretta terapia [17-22].

### **Scale di tossicità**

Per procedere alla corretta codifica dell'intensità del danno, nella RIOM, come per tutti gli effetti collaterali, è necessario ricorrere alle scale di misura della tossicità. Quelle più utilizzate sono la *World Health Organization* (WHO), la *National Cancer Institute* (NCI), *Common Toxicity Criteria* (CTC) statunitense, la *Western Consortium for Cancer Nursing Research Scale* (WC-CNR) e la scala del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG).

Tutte queste scale sono validate per l'utilizzo clinico. Si differenziano per i diversi aspetti presi in considerazione della mucosite: aspetti obiettivi, sintomatici, funzionali.

Non vi sono evidenze in letteratura circa la superiorità di una scala sull'altra.



### **Confronto tra le principali scale di tossicità**

### **Presidi di prevenzione e trattamento delle tossicità**

Numerosi presidi e misure terapeutiche sono stati valutati in letteratura sia allo scopo di prevenire la RIOM, che di ridurne la severità. Sulla base delle evidenze disponibili, diversi autori e società scientifiche hanno elaborato linee guida che offrono potenziali strategie per la gestione della mucosite. La qualità dell'evidenza che deriva dagli studi clinici, sia per quanto riguarda la prevenzione che il trattamento della mucosite orale, è però ad oggi ancora piuttosto limitata [23-27].

### **Prevenzione: Igiene orale e cura odontoiatrica**

Un'accurata igiene orale influenza positivamente sia l'incidenza che la severità della mucosite, pertanto l'educazione del paziente alle **tecniche di igiene orale** è di massima importanza.

Si raccomanda di:

- utilizzare uno spazzolino morbido, il filo interdentale o uno spazzolino inter-proximale (scovolino) e un dentifricio al fluoro;
- eseguire sciacqui orali almeno 4 volte al giorno; poiché non è stata dimostrata la superiorità di un collutorio rispetto ai risciacqui con soluzione salina o bicarbonato, considerando la mancanza di evidenze sulla scelta di un prodotto rispetto a un altro, i lavaggi della bocca con bicarbonato di sodio o soluzione fisiologica (0,9% NaCl) o collutori che non contengono alcol e senza sapore intenso sono considerati utili per l'igiene orale;
- mantenere pulite le protesi orali utilizzando una soluzione antimicrobica; le protesi dovrebbero essere rimosse durante la notte e in presenza di mucosite orale conclamata.

Per quanto riguarda la cura dentale, **il controllo della malattia parodontale e dentale preesistente e una pulizia dentale professionale pre-trattamento** possono consentire un miglior controllo della RIOM.

Si raccomanda un team qualificato di assistenza sanitaria orale, integrato in un approccio multidisciplinare, di protocolli ben definiti dalla fase pre-trattamento al follow-up.

La **terapia laser a bassa energia (LLLT)** è una modalità non invasiva per la prevenzione e la gestione della mucosite orale; la LLLT modifica la produzione dell'ossigeno reattivo intracellulare, ROS, agendo a livello mitocondriale, provocando la proliferazione dei fibroblasti, la sintesi del collagene, la diminuzione della risposta infiammatoria, l'aumento dell'an-

giogenesi e favorendo pertanto, in definitiva, la riparazione dei tessuti.

Il **laser a elio-neon a bassa energia**, applicato prima della radioterapia, ha mostrato una significativa riduzione della durata e della gravità di RIOM nei pazienti con neoplasie della testa e del collo [28-30]. In fase preventiva, tale metodica può essere considerata in pazienti ad alto rischio di sviluppare mucosite orale (pazienti con problemi orali preesistenti di grado moderato o severo, chemioterapia ad alte dosi, radioterapia per trapianto di cellule staminali, radioterapia del distretto cervico-cefalico); in assenza di prove certe di efficacia, la metodica dovrebbe essere utilizzata con cautela.

### ***Presidi farmacologici***

Tra i presidi farmacologici valutati in fase preventiva, l'unico per il quale si dispongono delle maggiori prove di efficacia è la **benzidamina**, un agente antinfiammatorio non steroideo in una formulazione per risciacquo orale, con proprietà anestetica, analgesica e antimicrobica [31]. L'efficacia della benzidamina è dimostrata nei pazienti che ricevono radioterapia a dosi moderate senza chemioterapia concomitante; in questi pazienti il suo utilizzo è pertanto raccomandato [27,32-35].

In maniera analoga, gli **agenti barriera-protettivi quali gel orali e soluzioni mucoadesive** si sono dimostrati efficaci nella prevenzione e nel trattamento della mucosite. L'evidenza deriva da un piccolo studio randomizzato in cui il gruppo di confronto era principalmente costituito da sciacqui con bicarbonato [36]. Seppur molto promettenti, l'utilizzo di questi presidi non raggiunge ancora un buon livello di evidenza, ma può essere fortemente raccomandato [37].

Non sono raccomandati, in quanto non in grado di impattare positivamente sulla mucosite, altri presidi antinfiammatori o barriera-protettivi (quali sucralfato), né antibiotici, antimicotici, antivirali, fattori di crescita per i granulociti, rimedi naturali.



## **Sintesi dei presidi di prevenzione della mucosite orale**

### **Trattamento**

Quando la mucosite orale insorge, i presidi e le procedure utilizzati durante la fase preventiva devono essere mantenuti, ma opportunamente modulati in funzione del grado di tossicità. Alla cura orale e odontoiatrica basale, precedentemente discussa, si aggiungerà il trattamento specifico della RIOM conclamata.

Premesso che nessun singolo agente è approvato dalla FDA per il trattamento della mucosite orale radio-indotta, la riduzione dei sintomi e la prevenzione delle complicanze, incluso il supporto nutrizionale, il controllo del dolore, il trattamento delle infezioni secondarie, costituiscono le pietre angolari del management della RIOM conclamata.

In tutti i gradi di tossicità, in particolare in caso di tossicità G3-G4, la **cura orale** deve essere incrementata attuando gli sciacqui orali fino a 6 volte al giorno, introducendo o incrementando la dose del protettore di mucosa. Non c'è sufficiente evidenza che la maggior parte dei presidi possa di fatto ridurre la severità della mucosite, ma il beneficio sintomatologico che ne deriva è rilevante.

In caso di comparsa di dolore, gli **sciacqui orali con morfina al 2%**, in caso di tossicità iniziale (G1-G2), sebbene con un livello di evidenza III, sono efficaci ed in grado di ridurre o ritardare il ricorso alla terapia a base di oppioidi per altre vie.

Quando il danno mucosale progredisce verso le forme di grado severo 3 e 4, il controllo del dolore diventa necessario affinché il paziente possa continuare ad alimentarsi. La tera-

pia del dolore dovrà essere valutata caso per caso, scegliendo la via migliore di somministrazione per os, ev o transdermica, seguendo, se possibile, le linee guida WHO e partendo comunque dal paracetamolo e dalla codeina al minimo dosaggio efficace [38].

In caso di RIOM, raccomandabile è **l'introduzione o intensificazione della terapia di supporto nutrizionale.**

**Una terapia antibiotica, antivirale o antimicotica dovrà essere instaurata solo in caso di comparsa di infezione.**



***Sintesi dei presidi di trattamento della mucosite orale***



***Flow chart dei presidi di prevenzione della mucosite orale***



***Flow chart dei presidi di trattamento della mucosite orale***

## **Bibliografia**

1. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS et al. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68(4):1110-1120.
2. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. *Cancer* 2008;113(10):2704-2713.
3. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol* 2010; 46(6):452-6.
4. González Ferreira JA, Olasolo JN, Azinovic I et al. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck

- cancer: Review of the literature. *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20(5):328-339.
5. Farhangfar A, Makarewicz M, Ghosh S et al. Nutrition impact symptoms in a population cohort of head and neck cancer patients: multivariate regression analysis of symptoms on oral intake, weight loss and survival. *Oral Oncol* 2014;50:877.
  6. Sonis ST, Elting SL, Keefe D et al. Perspectives on Cancer Therapy-Induced Mucosal Injury. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
  7. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009;45:1015-1020.
  8. Poulsen M, Denham J, Spry N et al. Acute toxicity and cost analysis of a phase III randomized trial of accelerated and conventional radiotherapy for squamous carcinoma of the head and neck: A Trans-Tasman Radiation Oncology Group study. *Australas Radiol* 1999;43(4):487-494.
  9. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2003;66:253-262.
  10. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK et al. Final Results of Local- Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol* 2014; 89(1):13-20.
  11. Pignon J-P, le Maire A, Maillard E et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009; 92(1):4-14.
  12. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD002026.
  13. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2011;100(1):33-40.
  14. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta- analysis. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2014;110(1):9-15.
  15. Sanguineti G, Gunn GB, Parker BC et al. Weekly dose-volume parameters of mucosa and constrictor muscles predict the use of percutaneous endoscopic gastrostomy during exclusive intensity-modulated radiotherapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(1):52-59.
  16. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016;100:147-166.
  17. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interven-

- tions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):917-930.
18. Russo G, Haddad R, Posner M et al. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *The Oncologist* 2008;13(8):886-898.
  19. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:27-37.
  20. Osama Muhammad M, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol* 2017;7.
  21. Schindler A, Denaro N, Russi EG et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;9(2):372-384.
  22. Mirabile A, Numico G, Russi EG et al. Sepsis in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;5:191-213.
  23. Cinausero M. New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Front Pharmacol* 2017;8:354.
  24. Buglione M. Oral toxicity management in head and neck cancer patients treated with chemotherapy and radiation: Xerostomia and trismus (Part 2). Literature review and consensus statement. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016;102:47-54.
  25. Maria OM. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol* 2017;7:89.
  26. De Sanctis V. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016;100:147-166.
  27. Lalla RV. MASCC/ ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453-1461.
  28. Moshkovska T, Mayberry J. It is time to test low-level laser therapy in Great Britain. *Postgrad Med J* 2005;81(957):436-441.
  29. Bensadoun RJ. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999;7(4):244-252.
  30. Lalla RV. Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dent Clin North Am* 2008;52(1):61-67.
  31. Rubenstein EB. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 22(Suppl 6): vi78-vi8.
  32. Keefe DM. Updated clinical practice guidelines for the prevention and tre-

- atment of mucositis. *Cancer* 2007;100(9 Suppl):2026-46.
33. Kin-Fong Cheng. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs* 2006;29(5):423-30.
  34. Epstein JB. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001;92(4):875-85.
  35. Nicolatou-Galitis O. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21(11):3179-89.
  36. Allison RR. Multi-institutional, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of a mucoadhesive hydrogel (MuGard) in mitigating oral mucositis symptoms in patients being treated with chemoradiation therapy for cancers of the head and neck. *Cancer* 2014;120(9):1433-40.
  37. Quinn B et al. European Oral Care in Cancer Group: Oral Care Guidance and Support 2017;
  38. WHO, Essential medicines and health products, Treatment Guidelines on Pain.

## **DISFAGIA**

**Antonietta Augurio<sup>1</sup>, Saide Di Biase<sup>1</sup>, Albina Allajbeji<sup>1</sup>, Piero Maria Bianchi<sup>2</sup>**

**1.U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti**

**2.U.O.C. Radioterapia, Ospedale "SS. Trinità", Sora**

## **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

### ***Fisiologia della deglutizione***

La deglutizione è il meccanismo che permette la progressione del cibo dal cavo orale all'esofago attraverso lo sfintere esofageo superiore. È associato alla protezione delle vie aeree e coinvolge sia meccanismi volontari che involontari (riflessi). La fisiologia della deglutizione prevede diverse fasi. Vi è una *fase orale* in cui si distingue anche una fase preparatoria caratterizzata dalla masticazione e dall'idratazione del cibo con la saliva ai fini della trasformazione dello stesso in un bolo omogeneo.

È una fase sia volontaria che involontaria e coinvolge i muscoli masticatori, i denti, la lingua, le ghiandole salivari, i recettori sensoriali della mucosa orale e gli archi riflessi che permettono alla lingua di posizionare correttamente il cibo nel cavo orale per masticare escludendo la lingua dal processo di masticazione. Questa fase è regolata dai nervi cranici V, VII e XII.

Nella fase orale propriamente detta, invece, il bolo è quindi formato sulla superficie dorsale della lingua nella linea mediana ed è compresso contro il palato e successivamente spinto posteriormente dalla base lingua premendo contro la parete faringea posteriore mentre il palato molle è innalzato contro la parete faringea posteriore per prevenire il passaggio del bolo nel nasofaringe. Segue una *fase faringea* in cui il bolo avanza nel faringe passando attraverso la vallecola tra la base della lingua, l'epiglottide e la parete faringea posteriore. La vallecola gioca un ruolo di conservazione temporanea del bolo durante questa fase. L'epiglottide successivamente si inclina posteriormente a proteggere l'orifizio laringeo.

Le pliche ariepiglottiche, le aritenoidi e le corde vocali vere e false formano lo sfintere laringeo che si chiude per prevenire l'aspirazione. Allo stesso tempo la laringe e la faringe si sollevano e si estendono anteriormente grazie all'azione dei muscoli faringei longitudinali.

Infine segue una *fase esofagea* in cui la successiva contrazione dei muscoli costrittori circolari consente la progressione verso il basso del bolo seguita dall'apertura dello sfintere esofageo inferiore, consentendo l'accesso nello stomaco grazie ai movimenti peristaltici della parete esofagea. La fase faringea e quella esofagea sono controllate da un arco riflesso in cui le afferenze sensoriali sono trasportate nei nervi cranici V, VII, IX e X (soprattutto il nervo laringeo superiore e il nervo laringeo ricorrente) e XII. Tutti questi stimoli sensoriali sono integrati nel midollo allungato in un centro chiamato centro della deglutizione, i cui 2 nuclei principali sono situati nel nucleo

del tratto solitario e nel nucleo ambiguo del midollo allungato.

Il centro della deglutizione riceve anche afferenze corticali e sottocorticali.

I rami efferenti da questi centri passano nei nervi cranici V, VII, X e XII nel faringe.

Quando uno di questi meccanismi è alterato e si verifica il passaggio di parte del bolo dentro e sotto il vestibolo (aspirazione: il bolo entra nel vestibolo) i recettori sensitivi della mucosa faringea sono stimolati scatenando la tosse attraverso un arco riflesso che coinvolge i nervi cranici X, IX, V e il midollo allungato designato ad espellere il bolo dalla laringe.

In assenza o in caso di inefficienza di questo meccanismo di salvataggio, parte del bolo scende al di sotto della glottide (inalazione: il bolo scende sotto la glottide) [1].

La disfagia radioindotta è definita come la difficoltà nella deglutizione di solidi e liquidi e può manifestarsi nella fase orale, faringea o esofagea della deglutizione. I disordini della deglutizione possono essere già presenti prima del trattamento radiante a causa della neoplasia e ciò rende difficile determinare se la disfagia è dovuta esclusivamente alla radioterapia. Nei pazienti trattati con RT la disfagia è secondaria ad un danno dei tessuti molli e nervosi ed è associata ad una serie di fattori di rischio: chirurgia pregressa, associazione alla chemioterapia, fattori genetici, malnutrizione, abitudine al fumo. Si può manifestare durante il trattamento (tossicità acuta: associata ad infiammazione dei tessuti molli, edema, dolore e xerostomia) o come effetto tardivo (associato a fibrosi dei tessuti molli, linfedema, alterazioni neurologiche) che possono alterare il processo di deglutizione e può causare conseguenze sulla QoL: cambiamento della dieta e prolungamento del tempo del pasto che sono responsabili di anoressia e della malnutrizione post-trattamento con conseguente possibilità di isolamento del paziente e riduzione della qualità di vita.

Infine può associarsi ad aspirazione e polmonite *ab ingestis*.

L'incidenza di aspirazione dopo Radio-Chemioterapia (RT-CT) è tra il 40% e l'80%.

A causa dell'aspirazione si può verificare il passaggio di parte del bolo dentro e sotto il vestibolo laringeo e in assenza o in caso di inefficienza del meccanismo di salvataggio del riflesso della tosse, si ha l'inalazione con il bolo che scende sotto la glottide. Ciò si può associare alla polmonite *ab ingestis* che è la causa principale di morbidità e mortalità in questi pazienti [2].

### ***Patogenesi della disfagia radioindotta***

Non tutte le modifiche radioindotte delle strutture coinvolte nella deglutizione sono completamente note. La disfagia può essere anche esacerbata dalla xerostomia.

Possiamo osservare, nei pazienti con disfagia sottoposti a radioterapia, le seguenti modifiche:

- modifiche funzionali;
- modifiche istologiche dopo radioterapia.

Per quanto riguarda le modifiche funzionali l'analisi videoesoscopica del processo della deglutizione dopo radioterapia rivela le seguenti alterazioni del processo deglutitorio:

- la riduzione della peristalsi faringea e la ridotta sincronizzazione tra la contrazione faringea, l'apertura dello sfintere esofageo superiore e la chiusura della laringe;
- la riduzione o l'alterazione della spinta posteriore della base della lingua verso la parete faringea posteriore;
- l'incompleta e/o ritardata chiusura della laringe con riduzione della abduzione laringea durante la deglutizione;

- il ridotto innalzamento dell'osso ioide e della laringe e la riduzione della chiusura dell'epiglottide;
- il ritardo dell'apertura dello sfintere esofageo superiore.

Queste alterazioni sono responsabili della disfagia e di un rischio di aspirazione e/o persistenza di un residuo di bolo nell'orofaringe, nelle vallecole e nell'ipofaringe durante l'ultima fase della deglutizione e ciò potrebbe conseguentemente portare all'inalazione anche considerando che il riflesso di protezione della tosse è spesso ridotto in seguito alla radioterapia.

Per quanto riguarda le modifiche istologiche, che riguardano le mucose, i muscoli e i nervi, le lesioni radioindotte possono essere classificate in due principali processi fisiopatologici che colpiscono tutti i tessuti: infiammazione (e il conseguente edema) e fibrosi. Inoltre si osservano spesso modifiche microvascolari, atrofia delle fibre muscolari e dei vasi e depositi di collagene.

Per quanto riguarda le alterazioni della mucosa, le mucositi tardive radioindotte comprendono la perdita del colorito, assottigliamento, rigidità della mucosa e indurimento dei tessuti sottocutanei e possono essere complicate da ulcerazioni e necrosi. Queste alterazioni sono dovute all'ischemia secondaria alla fibrosi e alla occlusione dei piccoli vasi.

Tali effetti sono progressivi e irreversibili e possono essere osservati tra 6 mesi e 5 anni dopo la radioterapia.

Le modifiche istologiche a carico dei muscoli sono rappresentati da un'infiammazione che sembra essere conseguente alla fase infiammatoria acuta della mucosa faringea che ricopre tali muscoli suggerendo che la stessa si propaghi per contiguità. I muscoli maggiormente interessati dal processo in questione sono: i muscoli costrittori del faringe, che appaiono in media con uno spessore raddoppiato dopo Radioterapia rispetto ad altri come per esempio il muscolo ster-

nucleidomastoideo, i muscoli pterigoidei e il massetere (che insieme all'alterazione dell'articolazione temporo-mandibolare dovuta all'assottigliamento della cartilagine e alla riduzione del liquido sinoviale sono associati al trisma radioindotto) e il muscolo cricofaringeo (sfintere esofageo superiore).

Per quanto riguarda le alterazioni istologiche a carico dei nervi, non sono state dimostrate alterazioni morfologiche dei gangli che innervano l'esofago e la faringe; tuttavia non è possibile escludere disfunzioni nervose senza corrispondenti modifiche morfologiche.

Le innervazioni terminali della faringe sono assicurate dal plesso faringeo innervato dai nervi cranici V, VII, IX e X situati nella guaina di tessuto connettivo che ricopre i muscoli faringei le cui fibre terminali attraversano lo strato muscolare per terminare nella mucosa e sottomucosa. Le modifiche della mucosa possono danneggiare le fibre nervose terminali afferenti ed efferenti responsabili di alterazioni sensitive e motorie (come per esempio la denervazione di metà della lingua dovuta alla stenosi fibrotica tardiva del nervo ipoglosso) [3-6].

### ***Strumenti di valutazione della disfagia radioindotta***

La deglutizione è un atto fisiologico complesso che si esegue rapidamente.

La valutazione clinico-strumentale del paziente disfagico deve evidenziare: le alterazioni strutturali e funzionali delle strutture coinvolte, il grado di efficacia dell'atto deglutitorio, modificazioni dell'atto deglutitorio in relazione al tipo e alla consistenza del bolo, l'adeguata protezione delle vie aeree inferiori e la coordinazione tra respirazione e deglutizione e la presenza di disordini motori dell'esofago. La valutazione del paziente disfagico deve essere multidisciplinare e prevedere una valutazione clinico-strumentale complessa. La disfagia

radioindotta può essere quantificata da un punto di vista clinico mediante:

- la valutazione della perdita di peso durante il trattamento che è un parametro oggettivo facilmente misurabile. La riduzione dell'introito di cibo potrebbe tuttavia essere dovuta a ragioni diverse dalla disfagia, come ad esempio anoressia, disgeusia e dolore del cavo orale dovuto alla mucosite;
- questionari sulla qualità di vita: MDADI (*M.D. Anderson Dysphagia Inventory*); è l'unico questionario tradotto e validato nella lingua italiana per la disfagia radioindotta;
- sulla base del colloquio clinico con il paziente possibilmente utilizzando una scala di valutazione:
  - *CTACE v.4.0 (consigliato da QUANTEC)*;
  - *RTOG/EORTC*;
  - *SOMA/LENT*.
- Scala del *Performance Status* per Tumori H&N (*PSS-H&N*).

Nessuna di queste scale è stata validata come superiore alle altre, ma quella maggiormente consigliata nella pratica clinica è la CTACE v. 4.0 [7-10].

Da un punto di vista strumentale, l'analisi della disfagia può essere effettuata mediante le seguenti indagini funzionali:

- la *Videofluoroscopia*: al paziente è richiesto di deglutire pasto baritato di differenti volumi e densità che sono visibili durante la videofluoroscopia. Durante la stessa sono analizzate e misurate tutte le fasi della deglutizione. Si analizza l'eventuale persistenza di bolo residuo dopo la fine della deglutizione. La videofluoroscopia permette di valutare, in caso di aspirazione, la reazione del paziente: a) tosse con emissione di bolo, b) tosse insufficiente che non permette l'emissione di tutto il bolo, c) assenza del riflesso del-

la tosse. I dati che derivano da questa valutazione possono essere combinati con i dati clinici per ottenere uno score, lo *Swallowing Performance Scale*, che combina i risultati radiologici con il tipo di dieta, la presenza di aspirazione all'esame clinico e le misure correttive attuate (integrazione di cibo, SNG);

- questo esame può essere combinato anche con la manometria che misura la pressione nel faringe, nello sfintere esofageo superiore e nell'esofago durante la deglutizione;
- la concomitanza di videofluoroscopia e manometria può essere utilizzata per correlare i movimenti delle strutture anatomiche con la pressione intraluminale di tali strutture;
- *l'endoscopia transnasale*: permette la valutazione durante la fonazione della deglutizione spontanea e volontaria di sostanze viscosi. La sensibilità della faringe è valutata dalla pressione dell'endoscopio contro la mucosa. Inoltre è valutata la presenza dei residui di bolo al termine della deglutizione nelle vallecole e nel seno. Questo esame può essere utilizzato per dimostrare la presenza di aspirazione, la reazione del paziente all'aspirazione e la presenza di stenosi;
- *la scintigrafia*.

Queste indagini forniscono una obiettiva misurazione della disfagia ma sono costose, richiedono tempo e sono operatore-dipendente; è pertanto preferibile una valutazione clinica [11-15].

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE TOSSICITÀ**

La disfagia rappresenta una delle possibili sequele maggiori del trattamento dei tumori della testa e del collo. La sua incidenza è sottostimata a causa della modesta attenzione prestata dal medico a questo problema e spesso anche dai pazienti stessi che, da una parte, appartengono frequentemente alle classi socio-economiche più basse, e dall'altra, sono abituati a convivere con le patologie corre-

late all'abuso di alcool e fumo. Oltre al disturbo di per sé che interessa un'azione giornaliera e che quindi influisce sensibilmente sulla qualità della vita, l'importanza della disfagia deriva dalla sua eventuale correlazione con altre complicanze, prime fra tutte la polmonite *ab ingestis* secondaria al passaggio di materiale alimentare nella via respiratoria.

La disfagia può essere classificata sulla base delle strutture interessate nel suo determinismo (muscolare, neurologica) ma in genere, ed in particolare nella disfagia che insorge dopo trattamenti radianti, essa riconosce contemporaneamente diverse cause legate a sofferenza della muscolatura intrinseca ed estrinseca del faringe, dei nervi cranici interessati nei complessi movimenti della deglutizione, delle ghiandole salivari e della mucosa del cavo orale.

La sofferenza contemporanea di queste strutture rende peraltro ragione della frequente coesistenza di disturbi quali la disartria e la disfonia.

Dal punto di vista dell'insorgenza, la disfagia secondaria a trattamento radiante è classificata in precoce, ad insorgenza entro sei mesi dalla fine del trattamento, e tardiva, ad insorgenza posteriore a quella data. La classificazione è utile per avere idea dei meccanismi patogenetici che la sottendono ma ovviamente nella pratica clinica i quadri di passaggio tra l'una e l'altra sono la regola.

Nella disfagia precoce prevalgono i meccanismi legati all'infiammazione ed i mediatori maggiormente coinvolti sono il TNF (*Tumor Necrosis Factor*) e le interleuchine 1 e 6. La loro azione si esercita soprattutto sui piccoli vasi a livello dei quali si osserva un aumento di permeabilità associato ad una deplezione del compartimento basale della mucosa. I segni clinici di questi effetti sono l'edema e l'epiteliolisi che condizionano una limitazione dei movimenti che è soprattutto una reazione antalgica [16].

Nella disfagia tardiva l'infiammazione cede il posto alla proliferazione del tessuto connettivo che rende meno elastici i muscoli ed alla sofferenza eventuale dei nervi cranici, soprattutto il glossofaringeo, ma anche trigemino, faciale e vago che, unitamente al primo, formano il cosiddetto plesso faringeo, e l'ipoglosso. Il mediatore maggiormente implicato a livello muscolare è il TGF $\beta$  (*Transforming Growth Factor  $\beta$* ) mentre a livello dei nervi le fibre coinvolte sono quelle di tipo IIB deputate a trasportare l'impulso centripeto. Obiettivamente questa sofferenza muscolare si traduce nell'ispessimento dei muscoli costrittori della faringe alla RM che dai normali 2-2,5 mm possono raggiungere uno spessore di 5-6 mm. cui si accompagna una riduzione del segnale in T1 ed un aumento di quello in T2 che ne denuncia l'imbibizione edematosa, segno questo che tende a sfumare col tempo mano a mano che l'edema cede il posto alla fibrosi. Altri muscoli implicati nel determinismo della condizione sono gli pterigoidei, i masseteri, i digastrici, il miloioideo ed i genioioidei (coinvolti questi ultimi nel movimento di richiamo anteriore della laringe nel corso della deglutizione).

Nel determinismo della condizione patologica si riconoscono alcune situazioni cliniche predisponenti che ne aumentano il rischio di insorgenza, quali la malattia avanzata (con interessamento dei muscoli della deglutizione la cui risposta alla terapia può esitare in fibrosi), i frazionamenti radioterapici alterati che comportino accelerazione (riduzione del tempo totale nel quale la dose viene somministrata), l'utilizzo contemporaneo della chemioterapia, l'esordio con malattia avanzata e la localizzazione oro-nasofaringea *versus* cavo orale ed ipofaringe/laringe e la pregressa chirurgia. Anche fattori generali come la perdita di peso possono correlarsi con lo sviluppo della disfagia.

La terapia della disfagia sortisce risultati assolutamente deludenti e tutti i presidi cui si ricorre non hanno dimostrato un'efficacia tale da farne raccomandare l'utilizzo.

In particolare gli antinfiammatori, il cortisone e gli stimolatori del flusso salivare vengono utilizzati senza sicura dimostrazione di efficacia, sulla base di una abitudine clinica legata alla mancanza di presidi efficaci piuttosto che all'esistenza di un razionale convincente [17,18].

Sono in fase sperimentale alcuni tentativi di utilizzo degli antagonisti del TNF nella fase acuta della risposta al trattamento ma nessun dato utile clinicamente può al momento essere dedotto da questi studi.

Stante la situazione illustrata, i tentativi di limitare il problema della disfagia si sono concentrati sulla sua prevenzione, che si è sviluppata lungo due filoni: da una parte il risparmio in termini di dose assorbita dalle strutture coinvolte nel suo sviluppo e dall'altro nel ricorso ad esercizi che permettano al paziente di sfruttare al meglio la funzionalità residua delle strutture interessate ovvero che ne prevenga, per quanto possibile, l'evoluzione verso la fibrosi.

Per quanto attiene alla disfagia radio-indotta particolare attenzione è stata posta alla dose somministrata a strutture il cui danneggiamento può causare lo sviluppo di disfagia. Queste strutture sono ad oggi identificate con una serie di muscoli coinvolti nei movimenti di deglutizione, nella mucosa del distretto non interessata dalla malattia e nelle ghiandole salivari. Queste ultime rivestono un ruolo di primo piano in quanto la riduzione della componente acquosa della saliva ne condiziona un ispessimento tale da far sì che tutta la deglutizione ne risenta. Dal punto di vista del possibile risparmio di tali strutture, sono stati proposti vari limiti di dose che non dovrebbero essere superati e che sono espressi sia in termini di dose massima tollerata da un determinato volume di una struttura critica e sia in termini di dose media somministrata a quella struttura. I valori (constraints) più utilizzati sono riportati nella letteratura scientifica e nelle linee guida e riguardano le seguenti strutture.



## OARs

Nell'ambito di queste strutture, quelle che maggiormente si prestano, con la tecnica attuale e nel contesto anatomico, ad essere risparmiate sono le ghiandole parotidi ed in minor misura le sottomandibolari, per le quali sono disponibili tutti gli studi condotti con IMRT che hanno dimostrato come il loro risparmio si traduca in un miglioramento del flusso salivare. Questo dato, unitamente al fatto che esse sono interessate eccezionalmente dalla malattia del distretto cervico-cefalico, permette di contenere la dose ad esse somministrata senza compromettere la dose al PTV [19]. Questo discorso appare meno semplice per i muscoli costrittori del faringe, il cui risparmio appare problematico per localizzazioni che non siano limitate al cavo orale.

Nell'ottica del risparmio delle strutture anatomiche coinvolte nel determinismo della disfagia, appare indispensabile diffondere, tra i radio-oncologi, le conoscenze e la cultura necessarie a contornare i volumi di interesse, avendo chiare le problematiche che il trattamento di un distretto tanto critico comporta [20,21].

Nell'ultimo periodo molta attenzione è stata posta alla delimitazione delle ghiandole salivari minori oltre che alle ghiandole salivari maggiori nello sviluppo della disfagia; tuttavia, ad oggi, non è dato di distinguere tra l'impatto legato all'irradiazione della mucosa non compresa nel PTV rispetto all'irradiazione delle ghiandole salivari minori che pure possono concorrere alla ridotta produzione di saliva in grado di assicurare un'adeguata pulizia del cavo orale ed un'adeguata imbibizione del bolo alimentare.

Dal punto di vista degli esercizi che possono aiutare a prevenire lo sviluppo di disfagia, questi sono diretti a conservare i

movimenti della lingua, con particolare riguardo alla escursione posteriore, rinforzare i movimenti di risalita della laringe e prolungamento dell'apertura del complesso crico-faringeo, facilitare il passaggio dell'aria durante la deglutizione, mantenere e migliorare i movimenti della mandibola allo scopo di evitare lo sviluppo del trisma che aumenta sensibilmente il rischio di sviluppare disfagia [22,23].

Questi esercizi dovrebbero essere intrapresi *prima* dell'inizio della radioterapia per essere continuati *durante* e *dopo* la stessa. È importante che il paziente abbandoni stili di vita che aumentano il rischio di infiammazione e/o di atrofia mucosa, come l'abitudine al fumo e l'abuso di alcool.

Ad oggi questi presidi ed attenzioni sono gli unici mezzi atti a prevenire lo sviluppo di disfagia e pertanto andrebbero sempre intrapresi, dopo un'attenta valutazione preliminare, nel paziente, per il quale sussiste un'indicazione al trattamento radiante sottolineando anche come la loro corretta applicazione comporta una proficua collaborazione multidisciplinare.



### ***Flow chart dei presidi di prevenzione della disfagia***



### ***Flow chart dei presidi di trattamento della disfagia***

## **Bibliografia**

1. Servagi-Vernata S, Alib D, Roubieuc C et al. Dysphagia after radiotherapy: State of the art and prevention. *European Annals of Otorhinolaryngology* 2015;132:25-29.
2. Schindler A, Denaro N, Russi EG et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature and consensus. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015;96:372-384.
3. King N, Dunlap Neal E, Tennant PA et al. Pathophysiology of Radiation-Indu-

- ced Dysphagia in Head and Neck Cancer. *Dysphagia* 2016;31(3):339-351.
4. Kotz T, Costello R, Yi Li et al. Swallowing Dysfunction After Chemoradiation For Advanced Squamous Cell Carcinoma Of The Head And Neck. *Head and Neck*, 2004.
  5. Popovtzer A, Cao Y, Feng FY et al. Anatomical changes in the pharyngeal constrictors after chemo-irradiation of head and neck cancer and their dose-effect relationships: MRI-based study. *Radiotherapy and Oncology* 2009;93(3): 510-515.
  6. Manikantan K, Khode S, Sayed SI et al. Dysphagia in head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2009;35(8):724-732.
  7. Cox JD, Stetz J, Pajak TF et al. Toxicity Criteria Of The Radiation Therapy Oncology Group Treatment Of Cancer (RTOG) And The European Organization For Research And Treatment Of Cancer (EORTC). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995;31(5):1341-1346.
  8. Pavy J-J, Denekamp J, Letschert J et al. EORTC late effects working group-Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Radiotherapy and Oncology* 1995;35(1):11-15.
  9. Bentzen SM, Dorr W, Anscher MS et al. Normal Tissue Effects: Reporting and Analysis. *Seminars in Radiation Oncology*, 2003.
  10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, 2009.
  11. Quon H, Hui X, Cheng Z et al. Quantitative Evaluation of Head and Neck Cancer Treatment Related Dysphagia in the Development of a Personalized Treatment Deintensification Paradigm. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2017;99(5): 1271-1278.
  12. Hawkins PG, Kadam AS, Jackson WC et al. Organ-Sparing in Radiotherapy for Head-and- Neck Cancer: Improving Quality of Life. *Semin Radiat Oncol* 2017;28(1):46-52.
  13. Ursino S, D'Angelo E, Mazzola R et al. A comparison of swallowing dysfunction after three-dimensional conformal and intensity-modulated radiotherapy. A systematic review by the Italian Head and Neck Radiotherapy Study Group. *Strahlenther Onkol* 2017;193(11):877-889.
  14. Jaghagen EL, Bodin I, Isberg A et al. Pharyngeal Swallowing Dysfunction Following Treatment For Oral And Pharyngeal Cancer— Association With Diminished Intraoral Sensation And Discrimination Ability. *Head and Neck* 2008;29(7):638-647.
  15. Christianen M, Johannes A, Langendijk A et al. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology* 2011;101(3):394-402.
  16. Christiansen MEMC et al. Delineation of organs at risk involved in swallowing for radiotherapy treatment planning. *Radiotherapy and Oncology* 2011;101(3):394-402.
  17. Hutcheson KA et al. Late Dysphagia after Radiotherapy-Based Treatment of

Head and Neck Cancer. *Cancer* 2012;118(23):5793-5799.

18. Schindler et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Haematol* 2015;96(2):372-384.
19. Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R et al. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group. *Radiat Oncol* 2014;9:264.
20. Servagi-Vernat S, Ali D, Roubieu C, Durdux C, Laccourreye O, Giraud P. Dysphagia after radiotherapy: State of the art and prevention. *Europ Ann Otolaryngol Head Neck Dis* 2015;132(1):25-29.
21. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, Leemans CR, Aaronson NK, Slotman BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3770-3776.
22. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, Pitts T. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. *Dysphagia* 2016;31(3):339-351.
23. Russi EG, Corvò R, Merlotti A, Alterio D et al. Swallowing dysfunction in head & neck cancer patients treated by radiotherapy: Review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology. *Cancer Treat Rev* 2012;38(8):1033-1049.

## **DERMATITE DA CETUXIMAB**

**Milena Di Genesio Pagliuca<sup>1</sup>, Maria Taraborrelli<sup>2</sup>, Clelia Di Carlo<sup>2</sup>, Consuelo Rosa<sup>2</sup>, Lucrezia Gasparini<sup>2</sup>**

**1 U.O.C. Radioterapia, Ospedale Giuseppe Mazzini, Teramo**

**2 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti**

## **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

La dermatite è un'infiammazione della cute che si manifesta con un quadro multiforme ed è l'effetto collaterale più importante e peculiare associato al trattamento con cetuximab, un anticorpo monoclonale chimerico umano-murino che agisce per inibizione competitiva del legame con il dominio extracellulare del recettore per il fattore di crescita epidermica (EGFR).

Tale fattore di crescita è espresso normalmente sulla superficie delle cellule della cute regolando la proliferazione cellula-

re e promuovendo la differenziazione cheratinocitaria; inoltre è responsabile anche del controllo delle risposte infiammatorie ed antibatteriche che si realizzano a livello dell'unità pilo-sebacea [1,2].

L'EGFR risulta mutato dal 30% al 100% dei tumori solidi e questa mutazione determina una proliferazione cellulare incontrollata a causa dell'aumento della replicazione, del blocco dell'apoptosi, dell'aumento della motilità cellulare e di una aumentata angiogenesi.

La tossicità da cetuximab è conseguente al blocco dell'EGFR, il quale induce un'alterazione della fisiologica maturazione cheratinocitaria, induce apoptosi delle cellule e il *recruitment* delle cellule infiammatorie. A livello della ghiandola sebacea ciò si traduce nella produzione eccessiva di sebo e nel rilascio di molecole pro-infiammatorie che sfociano nel richiamo di neutrofilii in sede periannessiale fino alla formazione di quelle che clinicamente definiamo pustole. Queste, all'inizio, risultano sterili ma successivamente vanno incontro spesso a sovrainfezione batterica [3].

La tossicità cutanea in corso di cetuximab si può manifestare come *rash* acneiforme (volto e tronco), secchezza, desquamazione, prurito cutaneo, alopecia, tricomegalia, ipertricosi e paronichia.

Il *rash* acneiforme è il primo a comparire raggiungendo l'acme in prossimità della III-V settimana e va incontro a risoluzione completa entro le 4 settimane dalla fine del trattamento.

Il cetuximab può essere utilizzato in concomitanza al trattamento radiante o successivamente.

Nel primo caso l'incidenza di radiodermiti e di effetti avversi, tipo *rash* acneiforme, sono più precoci e presentano una maggiore incidenza rispetto alle terapie utilizzate singolarmente [5,6]. Inoltre il *rash* acneiforme si localizza prevalentemente nella zona irradiata. Questo è dovuto al fatto che le radiazioni

*up-regolano* l'espressione del recettore per l'EGF a livello cutaneo e quindi il suo blocco comporta un incremento delle reazioni avverse.

Nel secondo caso, quando l'EGFRi viene somministrato dopo il trattamento radiante, si può osservare un ridotto sviluppo del caratteristico *rash* acneiforme nelle zone precedentemente irradiate. Questo sarebbe da porre in relazione alla riduzione, indotta dalla radioterapia, della quota di follicoli pilosebacei che rappresentano il *target* principale della reazione tossica cutanea da EGFRi [7].

La correlazione tra tossicità cutanea e *outcome* della terapia non è ancora chiara. Alcuni lavori hanno mostrato una correlazione positiva tra il grado di tossicità cutanea da inibitori dell'EGFR e l'attività antitumorale, mostrando che i pazienti che hanno riferito reazioni avverse importanti (*rash* grado 2 e grado 3) hanno presentato sopravvivenze più lunghe rispetto a quei pazienti nei quali non è stato riscontrato nessun *rash* o *rash* di grado lieve [8-10].

### **Scale di riferimento per la valutazione dei sintomi**

Per la valutazione della tossicità cutanea in corso di radioterapia è comunemente usato il *National Cancer Institute Common Terminology criteria* per eventi avversi versione 4.03 [11].



#### **CTCAE 4.03: Tossicità cutanea**

Per la valutazione della dermatite da cetuximab associata a radioterapia sembrerebbe più appropriata la scala NCI-CTCAE versione 4.03 revisionata e adattata da *Bernier* e colleghi [12].



#### **CTCAE 4.03 modificata: Tossicità cutanea**

La collaborazione tra dermatologo, oncologo, radioterapista e infermiere è fondamentale per evitare la sospensione del trattamento, salvaguardare la qualità di vita del paziente e per il riconoscimento di forme potenzialmente fatali.

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA TOSSICITÀ**

La prevenzione consiste nell'individuazione dei fattori predisponenti la tossicità che ne aumentano il rischio [13]. Essi sono distinguibili in intrinseci, relativi al paziente, ed estrinseci, relativi ai trattamenti che il paziente riceve [14].

### ***Prevenzione, fattori intrinseci [14,15]***

1. Prima del trattamento:
  - lavarsi con acqua tiepida e sapone delicato (pH neutro o sapone non alcalino) [16];
  - rasarsi con rasoi multilama usa e getta (affilati, bagnati e disinfettati) umidi o con rasoi elettrici, non traumatizzanti [17];
  - evitare fibre sintetiche a contatto con il collo;
  - evitare profumi e sostanze a base alcolica.
2. Durante il trattamento (in aggiunta alle precedenti):
  - lavarsi le mani prima di toccare la zona affetta;
  - manipolare con cura le zone affette;
  - asciugarsi con salviette pulite;
  - tagliarsi correttamente le unghie;
  - astenersi dal fumo;
  - evitare la tinta ai capelli;
  - evitare cera depilatoria e di estirpare i peli;

- evitare di applicare cosmetici;
  - evitare fibre sintetiche a contatto con le aree affette e/o radiotrattate;
  - evitare microtraumi, cerotti e materiali adesivi nella zona irradiata (vestiti troppo stretti, cuciture dei vestiti etc...);
  - evitare l'esposizione solare soprattutto se senza schermo e a temperature elevate;
  - evitare lozioni, profumi e sostanze a base alcolica nelle zone radiotrattate [17];
  - evitare di grattarsi e di rimuovere autonomamente le croste;
  - idratarsi adeguatamente (se non controindicato);
  - attenersi alle prescrizioni mediche;
  - evitare l'applicazione di prodotti da 1 a 4 ore prima della radioterapia per evitare l'effetto *build-up* [18].
3. Dopo il trattamento:
- evitare di esporsi al sole per almeno 3 mesi dal termine del trattamento e farlo sempre con la protezione;
  - evitare di tingersi i capelli per almeno 2 mesi dalla fine del trattamento.

### **Prevenzione, fattori estrinseci [14,15]**

1. Raccolta adeguata dell'anamnesi patologica, familiare e farmacologica:
- mantenere il controllo dello stato nutrizionale;
  - controllare il diabete e l'ipertensione;
  - aiutare il paziente nella dissuasione dal fumo.

2. Valutazione attenta della modalità di irradiazione per evitare i sovradosaggi sulla cute (attraverso algoritmi di calcolo) [19,20].
3. Stabilire un *timing* adeguato con la chemioterapia (la sospensione deve essere di almeno una settimana).
4. Modificare l'irradiazione (utilizzare frazionamenti convenzionali, ridurre al minimo i volumi, intensificare i controlli clinici...) al riacutizzarsi di malattie del collagene.
5. Evitare l'esposizione non necessaria a sostanze fotosensibilizzanti.
6. Considerare di non irradiare i pazienti con difetti di riparazione del DNA.

### **Trattamento**

È consigliabile che in corso di trattamento con cetuximab il paziente sia visitato una volta a settimana all'inizio della terapia e più frequentemente alla comparsa di segni/sintomi.

#### ***Dermatite da cetuximab (rash) grado 1***

BIO-D (dermatite associata al farmaco biologico): papule e/o pustole estese per <10% della BSA (Body Surface Area), che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore;

BIO-RT-D (dermatite associata al farmaco biologico + radioterapia): eritema lieve o desquamazione secca; lesioni dovute a bio-trattamento (xerosi, papule, pustole e altri segni clinici), che possono o meno essere associate a prurito o sensibilità; nessuna limitazione delle attività quotidiane.

Nel caso di tossicità di grado 1, non è raccomandato alcun trattamento specifico, ma solo misure profilattiche [14,15,17,21-25].

Sono consigliati **idratanti topici** [21-23,14], in particolare a base

di urea in concentrazioni  $\leq 10\%$ , gli **antisettici topici** (a base di clorexidina 0,5-1% o l'eosina 2% in soluzione acquosa) al fine di prevenire e di trattare le infezioni [22,23]. Alcuni Autori riportano l'impiego della vitamina E topica come sostanza antiossidante e dell'eosina topica al 2% come sostanza antinfiammatoria/antibatterica [23], mentre è controverso è l'impiego topico della vitamina K1 [14,15].



### **Indicazioni di terapia della dermatite di grado 1**

#### ***Dermatite da cetuximab (rash) grado 2***

BIO-D: papule e/o pustole estese per il 10-30% della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, associate a impatto psicosociale, limitando l'ADL strumentale.

BIO-RT-D: eritema da moderato a intenso; desquamazione umida irregolare nelle pieghe; lesioni dovute a bio-trattamento (croste, papule, pustole e altri segni clinici) per lo più confinate in meno del 50% dell'area irradiata; lesioni sanguinanti all'attrito o trauma; limitazione delle attività quotidiane appropriata all'età.

Nel caso di tossicità di grado 2, è importante mettere in atto le misure precauzionali come nel grado 1. Si rende, inoltre, necessaria una più attenta valutazione del paziente con controlli clinici più frequenti.

Sono comunque consigliati **idratanti e antisettici** come nel grado 1.

Il ruolo degli steroidi topici (metilprednisone aceponato 0,1%, mometasone furoato 0,1%, betametasone valerato 0,1%) è molto controverso: sembrerebbero infatti potenziare la tossicità del cetuximab. Pertanto, se proprio necessari, il loro utilizzo dovrebbe essere limitato a meno di 1-2 settimane [17,28].

Alcuni Autori consigliano l'impiego della **trolamina topica come antinfiammatorio** [21-23] e della **vitamina K1 topica** (come nel grado 1) [25].

Nel caso di desquamazione umida nelle pieghe cutanee, è consigliata l'aggiunta di **sostanze cicatrizzanti, lenitive e antisettiche**.

Oltre alla già sopra-citata eosina [14,15,17,23], alcuni Autori consigliano l'impiego di **pasta all'ossido di zinco** (consigliata rimozione attraverso lavaggio prima della seduta di radioterapia) [15,17,21-23] e di **creme a base di betaglucano** [22,23].

È consigliato l'impiego di **cicatrizzanti a base di acido ialuronico** da solo o in associazione alla **sulfadiazina argentea** (da rimuovere prima della radioterapia) [22,23].

In considerazione della possibilità di sanguinamento delle lesioni cutanee, è opportuno evitare traumi ed eventualmente coprirle [22-24]. Anche se non strettamente raccomandato, è opportuno **l'utilizzo di pellicole o schiume di poliuretano**.

Nel caso di lesioni essudanti, è consigliato l'utilizzo di **idro-gel** (associabile a medicazioni secondarie) che può essere utile anche nel *debridement* delle croste [22-24].

L'utilizzo di **antistaminici** come l'ebastina o la clorfenamina è indicato nel trattamento sintomatico del prurito. In presenza di segni/sintomi di infezioni è consigliato l'impiego di **antibiotici topici** attivi contro lo *S. aureus*, come l'acido fusidico, l'eritromicina o la clindamicina. Nel caso di infezione più severa, è consigliabile l'impiego di **antibiotici per os** (come la minociclina, la doxiciclina e la clindamicina, la cui assunzione non deve essere inferiore alle 4 settimane) [14,17,21,23]. Esiste un corpo di letteratura sull'impiego in profilassi delle **tetracicline** nei pazienti trattati con cetuximab [29].



## **Indicazioni di terapia della dermatite di grado 2**

### ***Dermatite da cetuximab (rash) grado 3***

BIO-D: papule e/o pustole estese per >30% della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando la cura personale nell'ADL; associata a sovrainfezione locale con l'indicazione di antibiotici orali.

BIO-RT-D: desquamazione umida in aree diverse dalle pieghe della pelle; lesioni dovute al bio-trattamento (croste, papule, pustole e altri segni clinici) estese (>50% dell'area irradiata) e confluenti associate a sanguinamento da trauma o abrasione minori. Limitazione delle attività quotidiane.

Il trattamento di questo grado di tossicità è analogo a quello del grado 2.

Tuttavia, i pazienti che sviluppano tossicità di grado 3 sono a più alto rischio di infezioni/superinfezioni, per cui è sempre opportuno effettuare la coltura e l'antibiogramma delle aree sospette/infette (anche in assenza di segni di infezione sistemica).

Il ruolo della terapia steroidea e antibiotica topica è incerto, per cui è opportuno trattare questi pazienti con terapie per os e/o intramuscolari e/o endovenose (prednisone 0,5 mg/kg o metilprednisolone 0,4 mg/kg; amoxicillina+acido clavulanico o piperacillina/tazobactam o ciprofloxacina/levofloxacina da soli o in associazione con vancomicina o teicoplanina), anche in considerazione dell'eventuale concomitante tossicità mucosica, specialmente orofaringea [17].

Utile considerare, in questi casi, l'ospedalizzazione.

In considerazione, inoltre, della tendenza delle lesioni al san-

guinamento e al fatto che sono essudanti e/o sanguinanti, si consiglia la copertura delle stesse con **idrocolloidi o idrofibre** [14,15,17,24,30].

È controverso l'impiego di retinoidi [24,25].



### **Indicazioni di terapia della dermatite di grado 3**

#### ***Dermatite da cetuximab (rash) grado 4***

BIO-D: papule e/o pustole estese per qualunque % della BSA, che possono essere o meno associate a sintomi di prurito o dolore, limitando l'ADL; associata a estesa sovrainfezione con l'indicazione di antibiotici ev; conseguenze sulla mortalità;

BIO-RT-D: necrosi cutanea o ulcerazione del derma a tutto spessore; lesioni dovute al bio-trattamento (croste, papule, pustole e altri segni clinici) estese (> 50% dell'area irradiata) e confluenti associate a sanguinamento spontaneo. Conseguenze potenzialmente letali. Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (**SIRS**) con almeno 2 delle seguenti variabili:

1. temperatura corporea  $>38^{\circ}$  o  $<36^{\circ}$ ;
2. frequenza cardiaca  $>90$  battiti/minuto;
3. frequenza respiratoria  $>20$  respiri al minuto;
4.  $\text{paCO}_2 <32$  mmHg;
5. globuli bianchi  $>12000 \mu\text{L}$  o  $<4000 \mu\text{L}$ .

Molto spesso la **SIRS** è associata a infezione, stomatite, malnutrizione, disfagia, aspirazione con rischio di *ab ingestis*.



### **Indicazioni di terapia della dermatite di grado 4**

In caso di tossicità di grado  $\leq 3$  è opportuno ogni sforzo per non interrompere il trattamento (quantomeno quello radioterapico) in quanto il tempo necessario per la regressione della tossicità potrebbe favorire il ripopolamento del tumore, riducendo così il controllo locale [19-21].



### **Modulazione dei trattamenti oncologici in corso**

#### **Trattamento di altre forme di tossicità**

- Ragadi alle estremità: guanti e calzini protettivi; applicazioni di vaselina.
- Eczema: steroidi topici a media potenza come il betametasone valerato o il metilprednisolone aceponato per 1-2 settimane. In caso di superinfezioni, aggiungere antibiotici topici come l'acido fusidico in crema.
- Paronichia
  - Profilassi, tagliando correttamente le unghie, evitando pressione/frizione del letto ungueale, lavandosi con soluzioni diluite di acido cloridrico o di acido bórico e utilizzando bendaggi occlusivi semplici.
  - Steroidi associati ad antibiotici topici (betametasone 0,05% + cliochinolo 3%, betametasone 0,1% + gentamicina 0,1% o betametasone valerato 0,1% + acido fusidico 2% crema).
  - Antibiotici sistemici (amoxicillina/acido clavulanico o cefalexina o clindamicina) in caso di superinfezioni.

**FORZA DI RACCOMANDAZIONE: positiva debole.**



**Flow chart dei presidi di prevenzione della dermatite da cetuximab**



**Flow chart dei presidi di trattamento della dermatite da cetuximab**

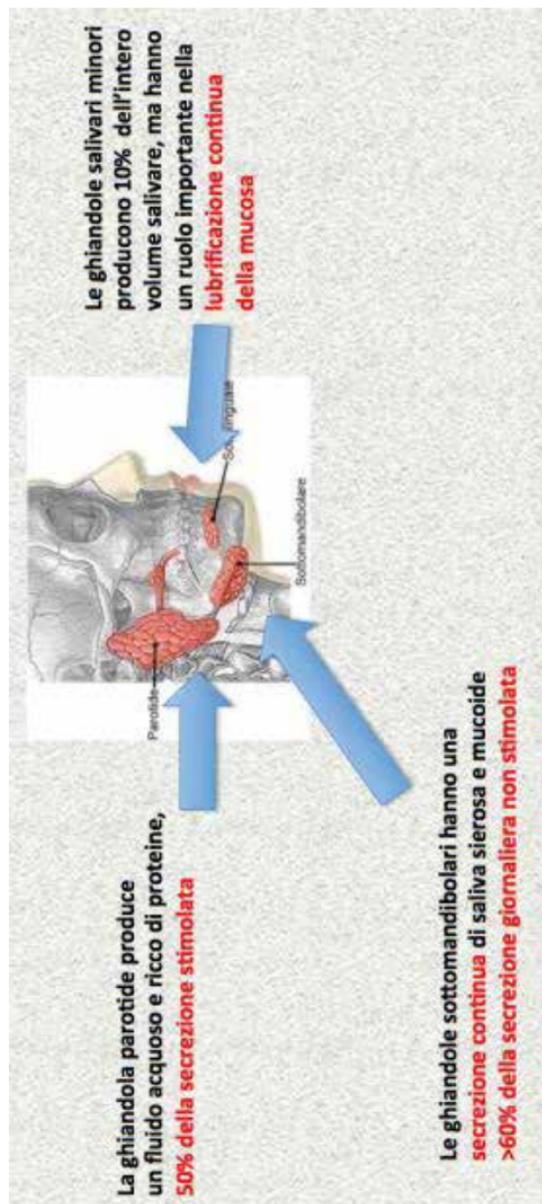
## **Bibliografia**

1. Mascia F, Mariani V, Girolomoni G et al. Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation. *Am J Pathol* 2003;163(1):303-312.
2. Mascia F, Cataisson C, Lee TC et al. EGFR regulates the expression of keratinocyte-derived granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2010;130(3):682-693.
3. Perez-Soler R1, Saltz L et al. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol* 2005;23(22):5235-5246.
4. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004;18(5):909.
5. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16(9):1425-1433.
6. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2006;6(10):803-12.
7. Bossi P, Liberatoscioli C, Bergamini C, Locati LD, Fava S, Rinaldi G, Orlandi E, Olmi P, Tagliabue E, Ménard S, Licitra L. Previously irradiated areas spared from skin toxicity induced by cetuximab in six patients: implications for the administration of EGFR inhibitors in previously irradiated patients. *Annals of Oncology* 2007;18(3):601-602.
8. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;6:63.
9. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J et al. Correlation between development of

- rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13(13):3913-3921.
10. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
  11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010).
  12. Bernier J, Russi EG, Homey B et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(10):2191-2200.
  13. Gewandter JS, Walker J, Heckler CE et al. Characterization of skin reactions and pain reported by patients receiving radiation therapy for cancer at different sites. *J Support Oncol* 2013;11(4):183-189.
  14. Russi EG, Moretto F, Rampino M et al. Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: literature review and consensus. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2015;96(1):167-182.
  15. Villavicencio M, Granados-Garcia M, Vilajosana E et al. Management of radio-dermatitis associated with cetuximab in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Dermatology* 2017;56:6:602-609.
  16. Bolderston A, Lloyd NS, Wong RKS et al. Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2006;14(8):802-817.
  17. Bernier J, Russi EG, Homey B et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving Cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2011;22(10):2191-2200.
  18. Burch SE, Parker SA, Vann AM et al. Measurement of 6-MV X-ray surface dose when topical agents are applied prior to external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol* 1997;9:313-323.
  19. Roland TF, Stathakis S, Ramer R et al. Measurement and comparison of skin dose for prostate and head-and-neck patients treated on various IMRT delivery systems. *Appl Radiat Isot* 2008;66(12):1844-9.
  20. Cabezon Gutierrez L, Khosravi-Shahi P, Escobar Alvarez Y. Management of dermatitis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab and radiotherapy. *Oral Oncology*

- 2012;8(4):293-297.
21. Roland TF, Stathakis S, Ramer R, Papanikolaou N. Measurement and comparison of skin dose for prostate and head-and-neck patients treated on various-SIMRT delivery systems. *Appl Radiat Isot* 2008;66(12):1844-9.
  22. Bernier J, Bonner J, Vermorken JB et al. Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2008;19(1):142-149.
  23. Ricci F, Paradisi A, Silveri SL et al. Adverse skin reactions during treatment with cetuximab plus radiotherapy: multidisciplinary approach to minimize radio-chemotherapy interruption. *J Dermatolog Treat* 2015;39(4):407-415.
  24. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G et al. Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy. *The Oncologist* 2011;16(2):228-238.
  25. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, et al. Management of Skin Reactions During Cetuximab Treatment in Association with Chemotherapy or Radiotherapy. Update of the Italian Expert Recommendations. *Am J Clin Oncol* 2016;9(4):407-415.
  26. Pardo Masferrer J, Murcia Mejia M, Vidal Fernandez M et al. Prophylaxis with a cream containing urea reduces the incidence and severity of radio-induced dermatitis. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2010;12:43-48.
  27. Ocvirk J, Rebersek M. Management of cutaneous side effects of Cetuximab therapy with vitamin K1 creme. *Radiol Oncol* 2008;42(4):215-224.
  28. Li T, Perez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol* 2009;4(2):107-119.
  29. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by antiepidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2016;175(6):1166-1174.
  30. Russi EG, Merlano MC, Comino A et al. Ultrathin hydrocolloid dressing in skin damaged from alternating radiotherapy and chemotherapy plus cetuximab in advanced head and neck cancer (G.O.N.O. AlteRCC Italian Trial): in regard to Macmillan et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2):638-639.
  31. Robertson C, Robertson AG, Henry JH et al. Similar decreases in local tumor control are calculated for treatment protraction and for interruptions in the radiotherapy of carcinoma of the larynx in four centers. *Int J Radiat Oncol* 1998;40(2):319-320.
  32. Rades D, Stoehr M, Kazic N et al. Locally advanced stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck: impact of pre-radiotherapy hemoglobin level and interruptions during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol* 2008;70(4):1108-14.

Fig 1. Le ghiandole salivari maggiori

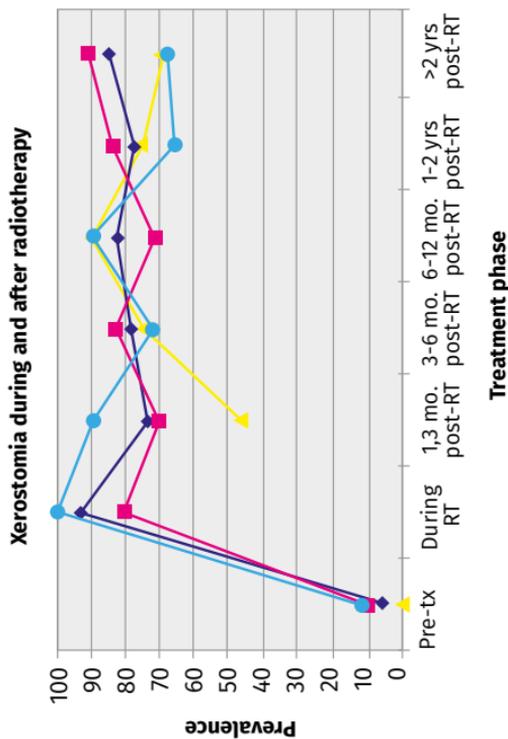


## Classi di farmaci che causano xerostomia



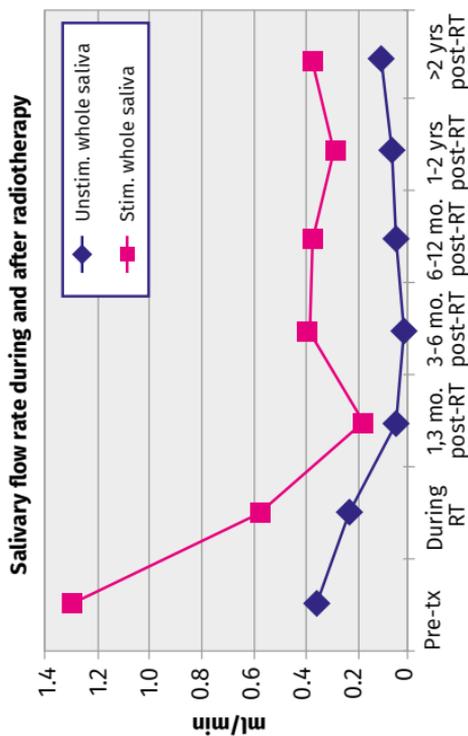
<p>Diuretici                      Antidepressivi                      Antistaminici                      Neurolettici                      Broncodilatatori                      Ansiolitici                      Anti-colinergici                      Anti-ipertensivi                      Oppioidi                      Immunostimolanti                      Depressivi dell'appetito                      Anti-emicrania</p>	<p>Clorotiazide, idroclorotiazide                      Amitriptilina, imipramina, reboxetina, bupronione, idrocloride                      Clemastina                      Derivati della fenotiazina, butirrofenone, tioxantene                      β<sub>2</sub>-adrenomimetici, glucocorticoidi e colinolitici per aerosol                      Diazepam, lorazepam, oxazepam                      Atropina, scopolamina                      ACE-inibitori, analapril, captopril, lisinopril, perindopril                      Morfina, Codeina, metadone, petidina                      INF-α                      Sibutramina                      Rizatriptan</p>
--	---

**Fig 2. Pattern temporale di comparsa della xerostomia durante la radioterapia e nel successivo follow-up**



**Mod. da: A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life S. B. Jensen et al. Supportive Care in Cancer 2010, 18 - 8, 1039-1060**  
**Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/ International Society of Oral Oncology (ISOO) Support Care Cancer (2010) 18:1039-1060**

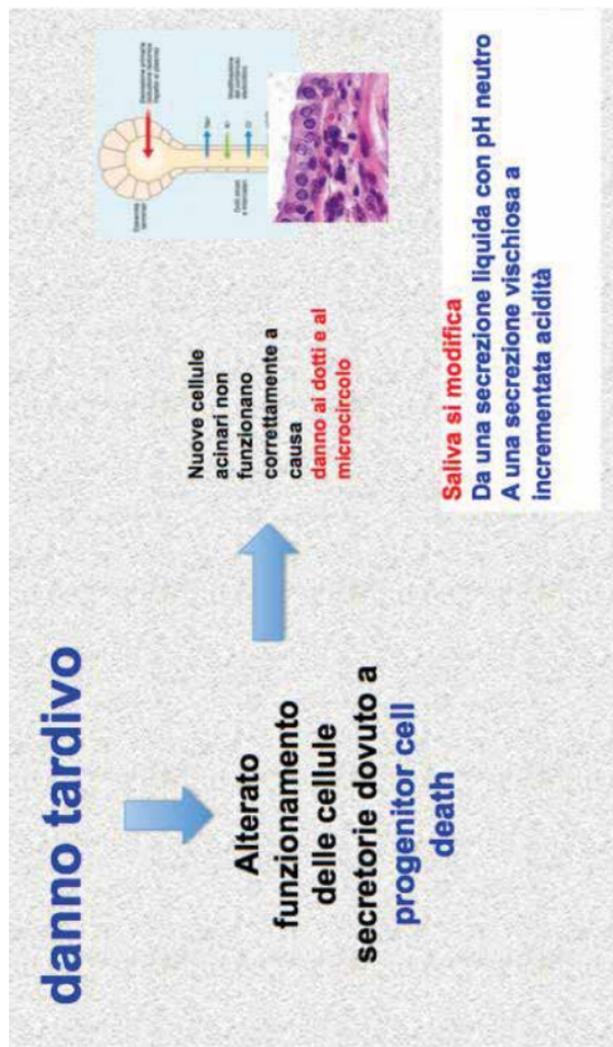
**Fig 3. Pattern temporale di recupero della salivazione dopo radioterapia**



**Treatment phase**

*Mod. da: A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies; prevalence, severity and impact on quality of life S. B. Jensen et al. Supportive Care in Cancer 2010, 18 - 8, 1039-1060*  
*Salivary Gland Hypofunction/Xerostomia Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/ International Society of Oral Oncology (ISOO) Support Care Cancer (2010) 18:1039-1060*

Fig 4. Xerostomia come un danno tardivo: stem cells killing



### Tossicità delle ghiandole salivari secondo la Radiation Therapy Oncology Group scoring criteria (RTOG)



	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Grado 5</b>
Xerostomia	Xerostomia lieve; buona risposta alla stimolazione	Xerostomia moderata; scarsa risposta alla stimolazione	Xerostomia completa; nessuna risposta alla stimolazione	Fibrosi	Morte direttamente correlata agli effetti ritardati delle radiazioni

### Tossicità da xerostomia secondo il National Cancer institute Common Toxicity Criteria NCI-CTCAE v 4.03



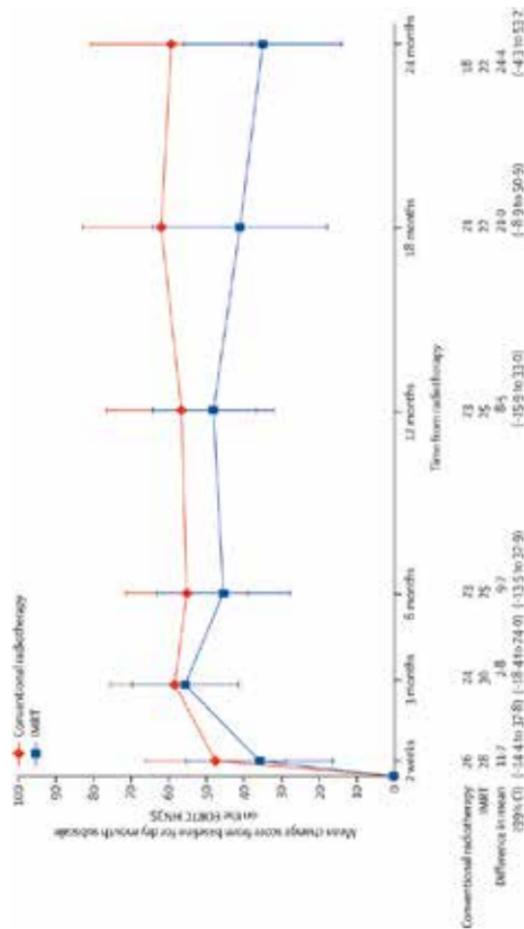
	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
Xerostomia	Sintomatico (ad es. saliva secca o densa) senza alterazioni dietetiche significative; flusso di saliva non stimolato 0,2 ml/min.	Sintomi moderati; alterazioni dell'assunzione orale (ad es. acqua, altri liquidi, dieta limitata ad alimenti liquidi, morbidi e umidi); Saliva non stimolata 0,1-0,2 ml/min.	Incapacità di nutrirsi adeguatamente per via orale; Sondino naso-gastrico o TPN indicato; Flusso di saliva non stimolato 0,1 ml/min.	-

**Tossicità tardiva della ghiandola salivare mandibolare secondo il Late Effects of Normal Tissue/Somatic Objective Management Analytic scale (SOMA scale)**



	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Ghiandole salivari</b>				
<b>Soggetto</b>				
<b>Xerostomia</b>	Secchezza occasionale	Parziale ma persistente secchezza	Completa secchezza, non debilitante	Completa secchezza, debilitante
<b>Oggetto</b>				
<b>Saliva</b>	Normale umidità	Scarsa saliva	Assenza di umidità, saliva vischiosa	Assenza di umidità
<b>Management</b>				
<b>Xerostomia</b>		La saliva occasionale si sostituisce a caramelle o gomme senza zucchero, scialagoghi	Frequente sostituto della saliva con caramelle o gomme senza zucchero, scialagoghi	Necessità di sostituti della saliva o dell'acqua per mangiare caramelle o gomme senza zucchero, scialagoghi
<b>Analytic</b>				
<b>Flusso salivare / quantità / stimolazione</b>	76-95% del pre-trattamento	51-75% del pre-trattamento	26-50% del pre-trattamento	0-25% del pre-trattamento

**Fig 5. Differenze tra IMRT e RT convenzionale nella determinazione della xerostomia**



**Mod. da: Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Nutting C., Christopher M et al. The Lancet Oncology 2011**

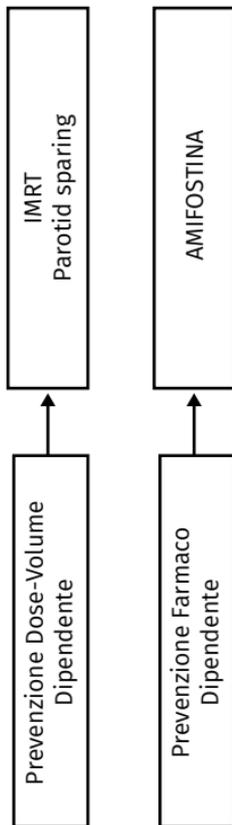
## Analisi degli effetti collaterali indotti da radiazioni secondo la strategia di trattamento



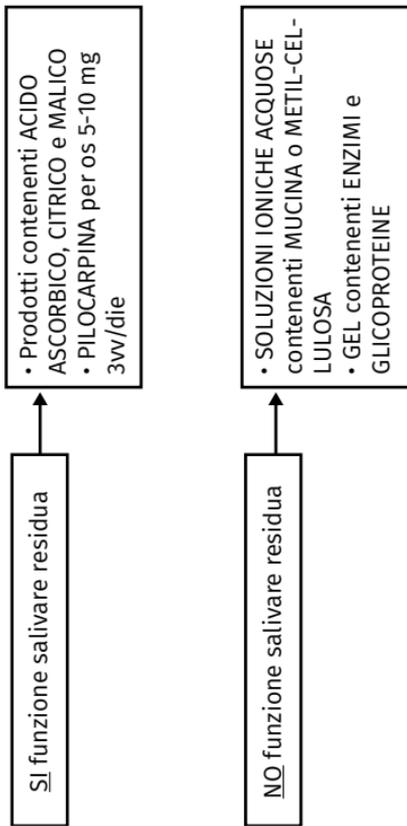
	Mucositi		p	Xerostomia acuta		p	Xerostomia tardiva		p	Disfagia		p
	RR	95% CI		RR	95% CI		RR	95% CI		RR	95% CI	
<b>Trattamento</b>												
Chemio-Radio	0,97	0,74-1,26	0,8	0,35	0,02-5,44	0,45	0,4	0,13-1,24	0,11	0,23	0,01-4,78	0,35
Radioterapia esclusiva	0,49	0,3-0,78	0,03	0,69	0,52-0,93	0,02	0,64	0,45-0,91	0,01	0,32	0,17-0,61	0,004
<b>Somministrazione</b>												
Amifostina (EV)	0,52	0,34-0,78	0,002	0,73	0,54-0,97	0,03	0,6	0,49-0,74	0,00001	0,39	0,17-0,92	0,03
Amifostina (inalazione)	1,09	0,94-1,27	0,24	0,08	0-1,34	0,08						

Mod. da: Gu J, Zhu S, Li X, et al. Effect of Amifostine in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. 2014

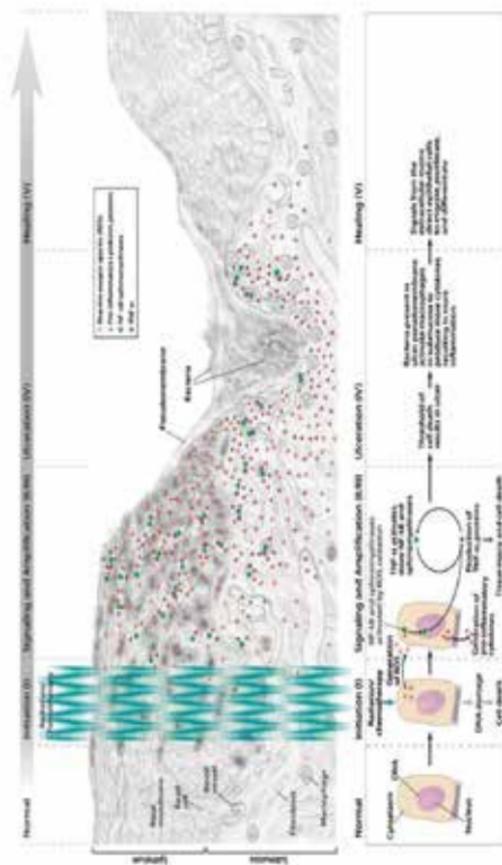
### Flow chart dei presidi di prevenzione della xerostomia



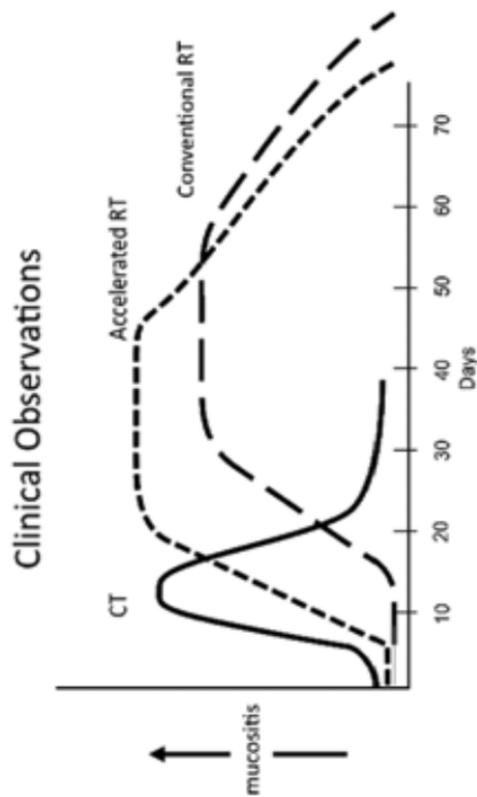
## Flow chart dei presidi di trattamento della xerostomia



**Fig 6. Fisiopatologia della mucosite. Processo a 5 stadi di Stephen T. Sonis, J. Support Oncol 2004**



**Fig 7.** Differenza della cinetica della mucosite indotta da chemioterapia (CT) e da radioterapia (RT)



## Confronto tra le principali scale di tossicità



	WHO	RTOG	OMAS	NCI-CTCAE v 4.0
<b>Gradi di mucosite e parametri di valutazione</b>	0	Nessun sintomo	Mucosa integra	Nessun cambiamento di colore della mucosa e nessuna lesione
	1	Dolore senza ulcere	Eritema della mucosa	Aumento intensità del colore della mucosa e lesioni <1 cm
	2	Dolore alla mucosa con ulcere, alimentazione normale	Placche e aree di lesioni <1,5 cm	Mucosa di colore sanguigno e lesioni >1 cm <sup>2</sup> e <3 cm <sup>2</sup>
	3	Il paziente riesce ad assumere solo dieta liquida	Aree confluenti di lesioni >1,5 cm	Superficie delle lesioni >3 cm <sup>2</sup>
	4	Il paziente non riesce né a mangiare né a bere	Necrosi o ulcerazioni profonde, +/- sanguinamento	/
	5	/	/	Morte

## Sintesi dei presidi di prevenzione della mucosite orale



	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
Igiene orale	III	Positiva forte
Cura dentale	III	Positiva forte
Benzidamina*	I	Positiva forte
Agenti protettivi di barriera	III	Positiva forte
LLL**	III	Positiva forte
Altro***	IV	Negativa forte

*\*in pazienti trattati con sola radioterapia a dosi moderate;\*\*in pazienti con rischio elevato di sviluppare mucosite orale (problemi orali preesistenti di grado moderato o severo, chemioterapia ad alte dosi, radioterapia per trapianto di cellule staminali, radioterapia del distretto cervico-cefalico).\*\*\* farmaci antinfiammatori non steroidei, sucralfato, antibiotici, antimicotici, antivirali, fattori di crescita per i granulociti, rimedi naturali*

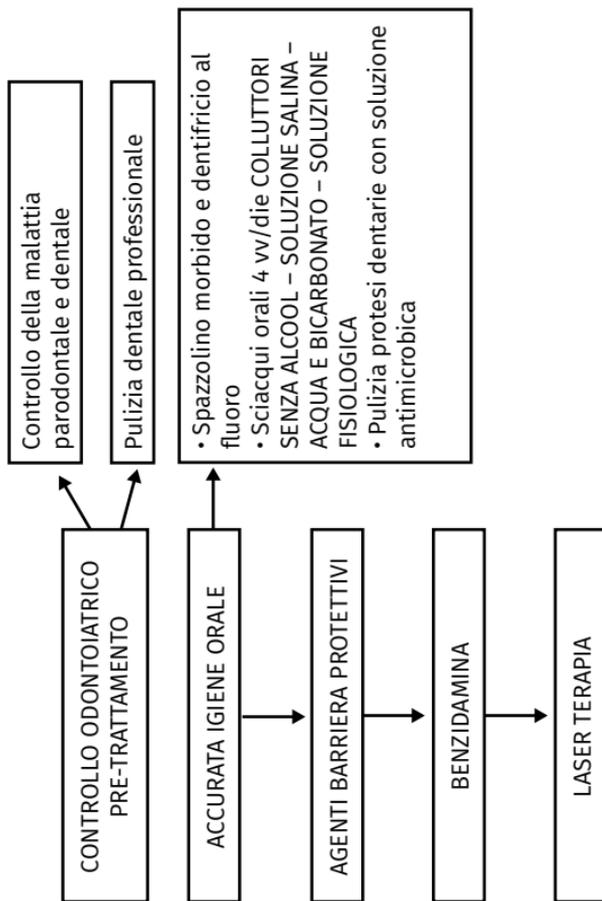
## Sintesi dei presidi di trattamento della mucosite orale



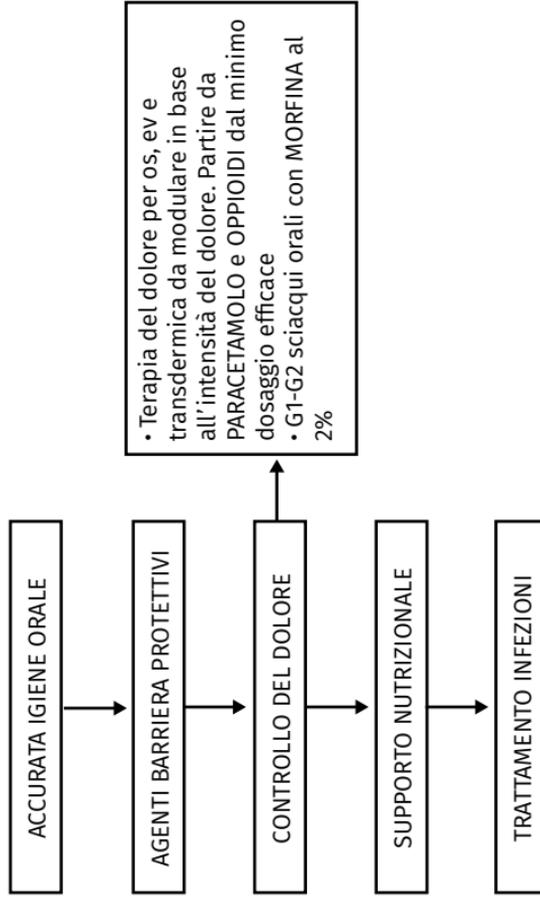
Grado di tossicità	Presidio	Livello di evidenza	Forza della raccomandazione
<b>G1</b>	Igiene orale, Cura dentale*	III	Positiva forte
	Benzidamina (se RT esclusiva)*	I	Positiva forte
<b>G2</b>	Igiene orale, Cura dentale*	III	Positiva forte
	Benzidamina (se RT esclusiva)*	I	Positiva forte
	Morfina al 2% sciacqui orali (in caso di dolore)	III	Positiva forte
	Monitoraggio nutrizionale	III	Positiva forte
<b>G3-G4</b>	Igiene orale, Cura dentale*	III	Positiva forte
	Benzidamina (se RT esclusiva)*	I	Positiva forte
	Morfina al 2% sciacqui orali (in caso di dolore)	III	Positiva forte
	Terapia antalgica sec. WHO	I	Positiva forte
	Monitoraggio e supporto nutrizionale	III	Positiva forte
	Terapia specifica delle infezioni	I	Positiva forte

\* Come da tabella precedente

## Flow chart dei presidi di prevenzione della mucosite orale



## Flow chart dei presidi di trattamento della mucosite orale

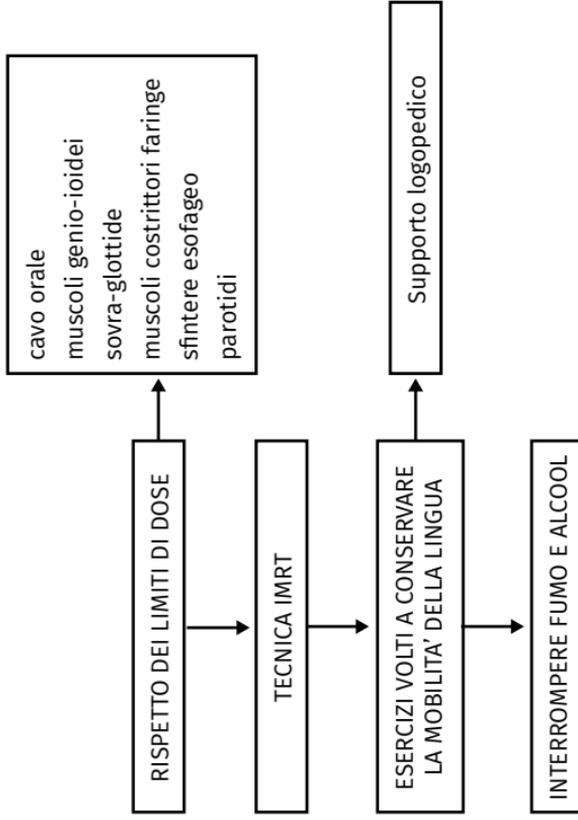


## OARS

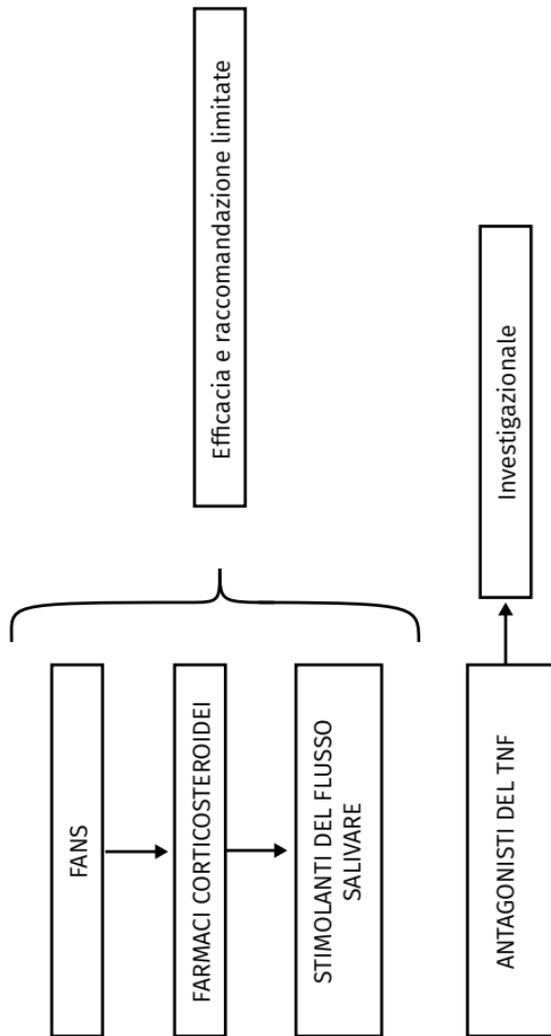
<b>Struttura</b>
Cavo orale
Muscoli genio-ioidei
Sovra-glottide
M. Costrittori del faringe
Sfintere esofageo
Parotidi



## Flow chart dei presidi di prevenzione della disfagia



## Flow chart dei presidi di trattamento della disfagia



### CTCAE 4.03: Tossicità cutanea



Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Alopecia</b>	Perdita dei capelli fino al 50% del normale per l'individuo, che non è visibile da lontano, ma solo ad una ispezione ravvicinata; un taglio di capelli diverso può servire a mascherare la perdita di capelli, ma non è necessario il ricorso a parrucca o toupée	Perdita dei capelli > 50% del normale per l'individuo, evidente agli altri; è necessaria una parrucca o un parrucchino se il paziente vuole camuffare completamente la perdita di capelli; si associa ad un impatto psico-sociale	-	-	-
<b>Secchezza cutanea</b>	Ricopre <10% della superficie corporea e non è associata ad eritema o prurito	Ricopre il 10-30% della superficie corporea e si associa a eritema o prurito; limitazione delle attività quotidiane	Ricopre > 30% della superficie corporea e si associa a prurito; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	-	-

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

<b>Distrofia ungueale</b>	Asintomatica, solo osservazione clinico-diagnostica; non indicato intervento	-	-	-	-
<b>Rash acroinfornate</b>	Papule e/o pustole che ricoprono meno del 10% della superficie corporea, che possono o meno essere associate a sintomi di prurito o di dolore	Papule e/o pustole che ricoprono il 10-30% della superficie corporea, che possono o meno essere associate a sintomi di prurito o di dolore, limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Papule e/o pustole che ricoprono > 30% della superficie corporea, che possono o meno essere associate a sintomi di prurito o di dolore, limitazione delle attività quotidiane di cura della persona; associate a superfezione locale con indicazione a un trattamento antibiotico per os	Papule e/o pustole che ricoprono quasi % della superficie corporea, con presenza o meno di sintomi di prurito o di dolore e associate a estesa sovrainfezione con indicazione a un trattamento antibiotico e.v.; conseguenze potenzialmente letali	Decesso
<b>Dermatite da radiazione</b>	Lieve eritema o desquamazione secca	Eritema da modesto a vivace; desquamazione umida irregolare, per lo più confinata a pieghe cutanee; edema moderato	Desquamazione umida in zone diverse dalle pieghe cutanee; emorragia indotta da trauma minore o abrasione	Conseguenze potenzialmente letali; necrosi cutanea o ulcerazione a tutto spessore del derma; sanguinamento spontaneo della sede interessata; indicato innesto cutaneo	Decesso

<<<< CONTINUA DALLA PAGINA PRECEDENTE

### CTCAE 4.03 modificata: Tossicità cutanea



Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Dermatite</b> <b>CTCAE modifi-</b> <b>cata</b>	Eritema lieve, desquamazione secca.	Eritema da moderato a intenso e/o desquamazione secca; chiazze di desquamazione umida, o croste non emorragiche principalmente confindate nelle pieghe della pelle.	Desquamazione umida o croste emorragiche; lesioni crostose non emorragiche in sedi diverse dalle pieghe cutanee; sanguinamento indotto da traumi minori o abrasioni; superinfezioni che richiedono antibiotici per via orale.	Vaste lesioni crostose emorragiche e confluenti o ulcerazioni che ricoprono più del 50% del campo di trattamento; emorragia spontanea dal 40% della regione di trattamento; necrosi cutanea o ulcerazione del derma a tutto spessore; ulcera di qualsiasi dimensione con necrosi tissutale o danno ai muscoli, ossa o strutture di supporto con o senza perdita di tutto spessore della pelle; ulcerazione associata a superinfezione con indicazione di antibiotici e.v; indicazione al trapianto di pelle.

## Indicazioni di terapia della dermatite di grado 1



<b>Presidio</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>	<b>Bibliografia</b>
Profilassi (valutazione dei fattori di rischio, riduzione delle dosi alla cute, evitare farmaci fotosensibilizzanti)	Positiva forte	14,15,17,21,22,23,24,25
Idratazione topica a base di urea	Positiva forte	21,22,23
Idratazione topica a base di altre sostanze	Positiva debole	21,22,23,26
Antisetici topici	Positiva debole	22,23
Vitamina E topica	Negativa debole	23
Vitamina K1 topica	Negativa debole	25

## Indicazioni di terapia della dermatite di grado 2



<b>Presidio</b>	<b>Indicazioni</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>	<b>Bibliografia</b>
Antisettici topici		Positiva forte	15,17,21,23
Glucocorticoidi topici	Uso < 2 settimane	Positiva debole	15,17,21,
Trolamina topica		Positiva debole	21-23
Vitamina K1 topica		Negativa debole	25
Acido ialuronico	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva forte	22,23
Ac. ialuronico+ sulfadiazina ar- gentica	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva forte	22,23
Pasta all'ossido di zinco	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva forte	15,17,21,22,23
Betaglucano topico	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva debole	22,23
Copertura delle lesioni (pellico- le o schiume di poliuretano)	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva debole	22-24
Idrogel	se lesioni essudanti	Positiva debole	22-24
Idrogel	<i>per debridement delle croste</i>	Positiva debole	13,14,15,19,22,24
Antibiotici topici	se infezione	Positiva forte	3,17,21,22,23
Antibiotici sistemici	se infezione severa	Positiva forte	14,17,21,23,29
Antistaminici	se prurito	Positiva forte	

### Indicazioni di terapia della dermatite di grado 3



<b>Presidio</b>	<b>Indicazioni</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>	<b>Bibliografia</b>
Antisetici topici		Positiva forte	15,17,21,22,23
Glucocorticoidi topici	uso < 2 settimane	Positiva debole	15,17
Idratazione ev		Positiva forte	24
Trolamina topica		Positiva debole	22,23
Acido ialuronico	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva forte	21-23
Ac. ialuronico + sulfadiazina argentea	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva forte	22,23
Pasta all'ossido di zinco	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva forte	15,17,21,22,23
Betaglucano topico	se desquamazione umida delle pieghe	Positiva debole	22,23
Copertura delle lesioni (idrocolloidi o idrofibra)	se desquamazione umida delle pieghe con essudato e/o sanguinamento	Positiva forte	14,15,17,24
Copertura delle lesioni (idrogel)	se lesioni essudanti	Positiva debole	14,21,24
Idrogel	<i>per debridement delle croste</i>	Positiva debole	14,15,17,21,24,30
Antibiotici topici	se infezione	Positiva forte	14,15,17,21,22,23,24,29
Antibiotici sistemici	se infezione severa	Positiva forte	14,17,21,23,29

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

Antistaminici	se prurito	Positiva forte	24,25
Retinoidi		Negativa forte	24,25
Steroidi sistemici	pazienti non responsivi alla terapia topica	Positiva forte	14,15,17,21,24,25
Antibiotici sistemici	pazienti non responsivi alla terapia topica	Positiva forte	14,15,17,21,24,25

## Indicazioni di terapia della dermatite di grado 4



Presidio	Indicazioni	Forza della raccomandazione	Bibliografia
Terapia topica	come nel grado 3	Positiva forte	14,15,17,21,22,24,30
Ospedalizzazione		Positiva forte	
Idratazione ev		Positiva forte	
Antistaminici ev	come nel grado 3	Positiva forte	24,25
Steroidi sistemici	come nel grado 3	Positiva forte	14,15,17,21,24,25
Antibiotici sistemici	come nel grado 3	Positiva forte	14,15,17,21,24,25

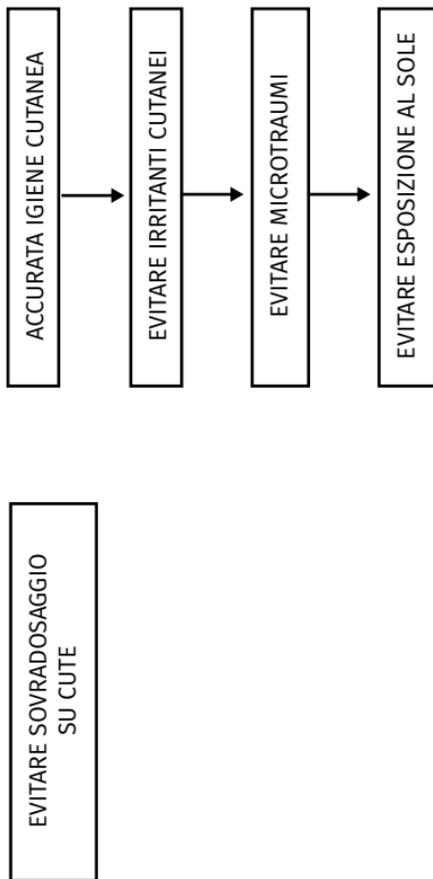
## Modulazione dei trattamenti oncologici in corso



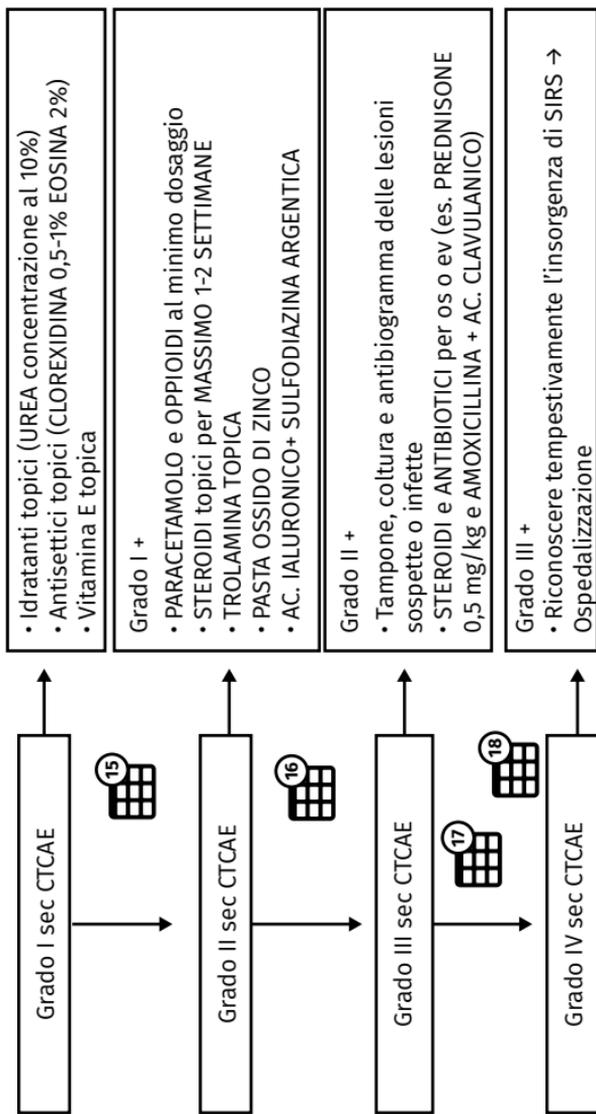
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>Radioterapia</b>	Continuare	Continuare	Continuare; brevi interruzioni se comparsa a < 50 Gy	Stop
<b>Cetuximab</b>	Continuare	Continuare	Ridurre la dose	Stop fino a ritorno al grado 2

Mod. da: Cabezón Gutiérrez L, Khosravi-Shahi P, Escobar Álvarez Y. Management of dermatitis in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck receiving cetuximab and radiotherapy. Oral Oncology 2012; 48: 293–297

### Flow chart dei presidi di prevenzione della dermatite da cetuximab



## Flow chart dei presidi di trattamento della dermatite da cetuximab



### 3. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL DISTRETTO TORACICO

**Revisori:** Lucio Trodella<sup>1</sup>, Riccardo Santoni<sup>2</sup>, Giancarlo Arcan-geli<sup>3</sup>, Francesco Deodato<sup>4</sup>, Maurizio Valeriani<sup>5</sup>, Domenico Ge-novesi<sup>6</sup>

1 Radioterapia Oncologica Università Campus Bio-Medico, Roma

2 U.O.C. Radioterapia Oncologica Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma

3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S. Maria Goretti, Latina

4 U.O.C. Radioterapia Oncologica Fondazione 'Giovanni Paolo II', Università Cat-tolica S. Cuore, Campobasso

5 Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Roma

6 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'An-nunzio", Chieti

#### **POLMONE – POLMONITI**

**Rolando M. D'Angelillo<sup>1</sup>, Sara Ramella<sup>1</sup>**

1 Radioterapia Oncologica Università Campus Bio-Medico, Roma

#### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE DELLA TOSSICITÀ**

La polmonite atinica riconosce tre fasi nel suo decorso fisio-patologico: latente, acuto, cronico [1,2].

Nella prima fase, quella latente, legata all'interazione tra le ra-diazioni e il tessuto biologico, dal punto di vista microscopico, si riconoscono la degranulazione e perdita dei pneumociti di tipo II, la perdita del surfattante, il rigonfiamento della mem-brana basale e la trasudazione delle proteine negli alveoli. Inoltre, per influsso di macrofagi e fibroblasti, aumenta il rila-scio di citochine quali il TGF- $\beta$ , IL-2, fibronectina, IGF-1, TNF- $\alpha$ .

Il passaggio tra le tre diverse fasi è graduale e non a *steps* suc-cessivi, tanto da configurare un *continuum* fisiopatologico.

La fase acuta si caratterizza dalla presenza di sintomi (tosse, febbre, dispnea, *fatigue*) e/o alterazioni radiologiche visibi-

li ad una radiografia del torace in 2 proiezioni o ad una TC del torace senza contrasto. Microscopicamente si rileva una risposta infiammatoria continua, con attivazione di leucociti, plasmacellule, macrofagi, fibroblasti, unitamente ad una ostruzione vascolare e apposizione di fibre collagene.

Tutto ciò residua nella fase cronica, in una fibrosi dell'endotelio, un aumento dello spessore dei setti inter-alveolari e una obliterazione degli spazi alveolari.

In questo *continuum* fisiopatologico, che include i danni cellulari dell'endotelio e del micro-ambiente, si inizia a studiare il ruolo dell'immuno-modulazione (linfociti T *helper* e T regolatori) [3].

Ad oggi le scale di tossicità più utilizzate, per la valutazione della polmonite attinica, sono la scala del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) [4] e la *Common Terminology Criteria for Adverse Event* versione 4.03 (CTCAE 4.03) [5].

Per praticità ed analiticità nelle successive tabelle sono riportati i gradi di tossicità di entrambe le scale riferite alla polmonite acuta o alla fibrosi polmonare, omettendo il grado 0 (assenza di tossicità) e il grado 5 (decesso per tossicità).



### **Valutazione della tossicità acuta polmonare**

Alcune riflessioni possono essere estrapolate da queste due scale di tossicità acuta:

- entrambe le scale (RTOG o CTCAE) utilizzano solo i sintomi;
- l'utilizzo di cortisone configura un grado 3 per RTOG, grado 2 per CTCAE;
- un'evidenza radiologica in un paziente asintomatico è grado 3 per RTOG (indipendente da sintomo), grado 1 per CTCAE

(se asintomatica). Inoltre non si fa riferimento all'esame di imaging da utilizzare per l'evidenza radiologica (TC vs Rx torace 2P);

- non c'è nessuna evidenza che definisca quale delle due scale sia da preferire.

Ad oggi, per l'utilizzo trasversale in tutte le discipline oncologiche, sarebbe comunque preferibile l'utilizzo della scala CTCAE.

Per la tossicità tardiva, gli studi RTOG utilizzano la scala LENT-SOMA [6] che ultimamente, per la sua complessità, è stata tuttavia abbandonata.

La CTCAE versione 4.03 utilizza, invece, una valutazione periferica (ipossiemia) e radiologica, anche se quest'ultima richiede una valutazione percentuale del parenchima polmonare coinvolto.



### **Valutazione della tossicità cronica polmonare secondo CTCAE**

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA TOSSICITÀ**

Tra i presidi di prevenzione possiamo riconoscere in generale, dei fattori clinici, dosimetrici ed una prevenzione farmacologica.

Tra i fattori clinici che possono predire un'aumentata incidenza di tossicità polmonare possiamo annoverare: l'età, la presenza di pre-esistenti comorbidità polmonari, la localizzazione tumorale nei lobi inferiori o medio (possibile causa di aumento del PTV per il movimento respiratorio), e l'utilizzo di chemioterapia concomitante (*versus* la modalità sequenziale) [2].

In particolare va sottolineato come l'assunzione contemporanea di amiodarone o la concomitante presenza di fibrosi polmonare idiopatica possano essere causa di tossicità se-

vera polmonare anche fatale. È necessaria una attenta valutazione basale della capacità respiratoria pre-RT (DLCO-spirometria).

Sicuramente i parametri ad oggi maggiormente riconosciuti come predittivi di tossicità polmonare sono i fattori dosimetrici.

Tra questi annoveriamo la V20 (percentuale di entrambi i polmoni che ricevono almeno 20 Gy) e la dose media polmonare (MLD) consigliati nel QUANTEC [7].

A questi parametri potrebbero esserne aggiunti ulteriori, che si riferiscono ad entrambi i polmoni (V30) o al polmone ipsi-laterale [2].

In sintesi, per mantenere una probabilità di tossicità polmonare di grado 2 inferiore al 20%, è consigliabile rispettare tali parametri indicati nella letteratura scientifica e nelle linee guida.

La prevenzione farmacologica con pentossifillina, vitamina E, ACE-inibitori, inibitori delle tirosin-kinasi e del TGF- $\beta$  non hanno dimostrato efficacia e il loro utilizzo clinico non è raccomandato [2].

Infine è stato proposto, da Palma e collaboratori [8], sulla base di una meta-analisi su dati individuali di pazienti, un modello predittivo che incorpora il tipo di chemioterapia concomitante (carboplatino e paclitaxel versus cisplatino ed etoposide), l'età del paziente ( $\leq 65$  anni versus  $> 65$  anni) il valore di V20 ( $< 25\%$  o  $\geq 25\%$ ) e di MLD ( $< 10$  Gy o  $\geq 10$  Gy) che può predire l'incidenza di tossicità polmonare.

I sintomi di febbre, dispnea, tosse e *fatigue*, insorti nel corso di un trattamento radiante soprattutto quando associato a chemioterapia concomitante, rendono necessaria una diagnosi differenziale con la neutropenia febbrile e una intercorrente polmonite batterica.

Nell'inquadramento iniziale del paziente non critico e stabile dal punto di vista respiratorio (Sat. O<sub>2</sub> >90%) e cardiaco, va inclusa, oltre all'anamnesi e all'esame obiettivo, la valutazione di:

- piano di trattamento e dei *constraints* polmonari specifici del paziente;
- saturazione dell'ossigeno;
- emocromo;
- procalcitonina, VES, proteina c reattiva (PCR).

La neutropenia infettiva viene valutata tramite l'emocromo.

Una polmonite attinica prevede un basso valore di procalcitonina (<0,25 ng/ml). La VES e la PCR sono generalmente aumentate. I *constraints* dosimetrici possono essere ai limiti superiori. Il trattamento della polmonite attinica prevede l'utilizzo di cortisonici, generalmente prednisone alla dose di 0,5 mg/proKg, da modulare in base alla risposta del paziente.

Nel caso di polmonite infettiva il parametro più utile è la procalcitonina che ha, generalmente, valori superiori a 0,5 ng/ml. Un trattamento empirico può essere impostato con levofloxacina, con successivo inserimento di piperacillina + tazobactam in caso di non risposta sintomatologica. È buona pratica medica considerare in questi pazienti, soprattutto se non responsivi alla prima terapia antibiotica, un ricovero ospedaliero per una migliore definizione dell'agente patogeno (non sono da escludere rari casi di infezione da miceti) [9].



### **Livelli di evidenza secondo SIGN**

## **La bronchiolite obliterante - polmonite in organizzazione BOOP (*Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia*)**

La BOOP è una patologia polmonare infiammatoria caratterizzata dallo sviluppo di tessuto di granulazione che coinvolge i bronchioli distali, i dotti bronchiolari e gli alveoli senza interruzione dell'architettura polmonare. La BOOP può essere secondaria all'irradiazione toracica con una incidenza riportata in letteratura del 2,3% nelle donne radiotrattate sulla mammella [10]. La tosse è un sintomo di presentazione comune e la dispnea si sviluppa più tardivamente a seguito dell'interessamento di porzioni polmonari più ampie. La febbre è comune e possono verificarsi sudorazioni notturne. Fino al 25% dei pazienti con BOOP non presenta sintomi [11]. La TC del torace mostra opacità polmonari, spesso di forma triangolare a base pleurica, a vetro smerigliato, con broncogramma aereo. È stata riportata una correlazione tra l'estensione del tessuto polmonare irradiato e la probabilità di sviluppare una BOOP [12]. Il trattamento si basa sulla somministrazione di un breve ciclo di prednisone a dosi basse/moderate (0,75 mg/kg/die) [13].



### ***Flow chart dei presidi di prevenzione e trattamento della polmonite***

## **Bibliografia**

1. Mancini ML, Sonis TL. Mechanisms of cellular fibrosis associated with cancer regimen-related toxicities. *Front Pharmacol* 2014;5:51.
2. Belberdo J et al. In: *IASLC Thoracic Oncology (2nd edition) textbook*, Elsevier chapter 42 (page 393).
3. Wirsdorfer F, Jendrosseck V. The Role of Lymphocytes in Radiotherapy-Induced Adverse Late Effects in the Lung *Front Immunol* 2016.
4. <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEOR-TCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
5. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReferen-](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReferen-)

ce\_8.5x11.pdf

6. Lent soma scales for all anatomic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1049-1091.
7. Marks LB, Yorke ED, Jackson A et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S10-9.
8. Palma DA, Senan S, Tsujino K et al. Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):444-450.
9. Ramella S, Spoto S, Fiore M et al. A clinical score, including biohumoral parameters, is a useful pretest index to discriminate pulmonary infections from radiation damage in chemoradiation-treated lung cancer patients. *Cancer Invest* 2014;32(4):110-114.
10. Katayama N, Sato S, Katsui K et al. Analysis of factors associated with radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(4):1049-1054.
11. Toma CL, Serbescu A, Alexe M, Cervis L, Ionita D, Bogdan MA. The bronchoalveolar lavage pattern in radiation pneumonitis secondary to radiotherapy for breast cancer. *Maedica (Buchar)* 2010;5(4):250-257.
12. Kubo A, Osaki K, Kawanaka T, Furutani S, Ikushima H, Nishitani H. Risk factors for radiation pneumonitis caused by whole breast irradiation following breast-conserving surgery. *J Med Invest* 2009;56(3-4):99-110.
13. Al-Ghanem S, Al-Jahdali H, Bamefleh H, Khan AN. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Pathogenesis, clinical features, imaging and therapy review. *Ann Thorac Med* 2008;3(2):67-75.

## **ESOFAGO - ESOFAGITI**

**Stefano Arcangeli<sup>1</sup> Raffaele Barbara<sup>2</sup>**

**1 U.O.C. Radioterapia Oncologica S. Camillo-Forlanini, Roma**

**2 U.O.C. Radioterapia Oncologica San Giovanni Addolorata, Roma**

## **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

### ***Inquadramento clinico***

L'esofago rappresenta uno dei principali organi a rischio in un trattamento radiante dei tumori maligni del torace. Nel corso di un ciclo di radioterapia, durante la seconda o terza settimana, i

pazienti iniziano a riferire disfagia, odinofagia, anoressia, dolore retrosternale. Sebbene l'esito più frequente dell'esofagite attinica acuta sia una completa *restitutio ad integrum*, se non tempestivamente identificata e correttamente trattata, essa può determinare disidratazione, calo ponderale, malnutrizione, comparsa di candidiasi opportunistiche e polmonite *ab ingestis*, tutti fattori che da una parte hanno un impatto negativo sulla qualità di vita del paziente, dall'altra ne penalizzano la *compliance* al trattamento a causa delle inevitabili interruzioni o sospensioni. È stato calcolato che per ogni singolo giorno di protrazione del tempo di trattamento vi sia un aumento della mortalità del 2% [1]. Ai fini di una efficace prevenzione e di una idonea terapia di supporto, vanno riconosciuti i seguenti fattori di rischio:



### **Fattori di rischio implicati nella patogenesi della esofagite attinica [2-4]**

Le sequele tardive dell'irradiazione esofagea sono piuttosto rare, sebbene l'incidenza della esofagite tardiva sia ampiamente sottostimata, soprattutto nei pazienti affetti da tumore polmonare, la cui rapida evoluzione ne anticipa spesso la possibile comparsa. Nel braccio di controllo dello studio RTOG 0617, l'incidenza di esofagite tardiva severa (grado  $\geq 3$ ) è risultata inferiore all'1%, indipendentemente dalla intensificazione terapeutica con cetuximab [5]. Le manifestazioni di questa tossicità tardiva sono correlate all'evoluzione fibrotica dell'organo che può stenotizzarsi, necessitando così di dilatazioni endoscopiche o del posizionamento di endoprotesi, oppure perforarsi e fistolizzare, con conseguenze spesso fatali. La severità dell'esofagite acuta rappresenta il principale fattore di rischio di quella tardiva [6].

### **Cenni di patogenesi**

La mucosa esofagea in condizioni normali va incontro a un processo continuo di *turnover* e rigenerazione cellulare. Le manifestazioni anatomo-patologiche dell'esofagite attinica

acuta sono per lo più correlate a un danno della membrana basale epiteliale, con conseguente “denudamento” della tonaca muscolare [6]. Macroscopicamente ciò si palesa attraverso un ispessimento delle pliche mucose longitudinali, con una netta demarcazione tra l’area irradiata e quella integra, che coincide microscopicamente con una interruzione dell’epitelio squamo-cellulare [7]. Tali evidenze sono peculiari e assai diverse da quelle della proctite attinica: queste ultime si caratterizzano per alterazioni della vascolarizzazione sottomucosa che, endoscopicamente, si presentano sotto forma di teleangectasie tendenti alla confluenza, espressione di un danno mucoso non diretto, ma vasculo-mediato, e che giustifica la comparsa più tardiva della sintomatologia clinica [8]. Anche a livello microscopico, a differenza della proctite attinica, nell’esofagite non si osservano le angioectasie capillari con fibrosi intinale e necrosi fibrinoide tipiche della prima. Lo studio funzionale dell’esofago, in questi casi, mostra una incapacità di completare la spinta peristaltica, attraverso la comparsa di movimenti antiperistaltici, o di onde peristaltiche terziarie, che si generano dal punto in cui la tonaca mucosa è stata interrotta o lesionata [9]. Il danno tardivo, che appare evidente tra i 5 e 18 mesi dopo l’irradiazione, si manifesta con un restringimento stenotico del viscere a livello del segmento irradiato. La mucosa esofagea si presenta liscia ed assottigliata. Tale aspetto è correlato anche al processo di attrazione fibrotica che l’esofago subisce da parte delle altre strutture anatomiche del mediastino, svelata dalla tipica angolazione del viscere a livello del tratto stenotico, compatibile con esiti adenoziosi a carico dell’ambiente periviscerale circostante [9].

### **Strumenti di valutazione delle tossicità**

Le scale più comunemente utilizzate nella valutazione clinica dell’esofagite attinica acuta sono quella del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), e *Common Toxicity Criteria Adverse Events* (CTCAE, versione 4.0) del *National Cancer Institute Statunitense*.



### **Criteria CTCAE versione 4.0 e RTOG per l'esofagite acuta**

Le scale più comunemente utilizzate nella valutazione clinica dell'esofagite tardiva sono quelle del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), e la SOMA (*Subjective, Objective, Analytic, Management*) LENT. A differenza di quella acuta, la cui diagnosi è clinica, nel caso dell'esofagite tardiva va sempre posta una diagnosi differenziale con una recidiva di malattia, che spesso rappresenta la principale causa di disfagia a comparsa tardiva. Ciò impone la necessità di una integrazione con esami clinico-strumentali mirati finalizzati a dirimerne la natura e ad identificare il corretto trattamento.



### **Work-up clinico-strumentale in caso di disfagia tardiva post-attinica**



### **Criteria SIGN**

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE TOSSICITÀ**

### **Esofagite**

Nonostante i miglioramenti delle tecniche, l'esofagite indotta da trattamento radiante continua ad essere un frequente effetto collaterale, a volte grave. Sono importanti un intervento sintomatico adeguato e un idoneo supporto nutrizionale tali da evitare interruzioni del trattamento [10].

I sintomi più frequenti sono rappresentati da: rigurgiti aci-

di, pirosi retrosternale che si irradia fino al giugolo, 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) [11,12].

### ***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.

Quando la radioterapia è l'unico trattamento utilizzato, si riscontra a 20-30 Gy (due/tre settimane) dall'inizio del trattamento. La sintomatologia, di solito, inizia a diminuire a partire da due/tre settimane dopo il termine della terapia radiante [13-16].

Gli obiettivi per il trattamento sintomatico sono:

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

### ***Prevenzione primaria***

Riduzione dello stress emozionale.

Abolizione di alcool, fumo e altri tossici.

Introduzione di almeno due litri di liquidi al giorno.

Riduzione dell'assunzione di FANS.

Dieta:

- nutrirsi con cibi con tendenza all'alcalinità (frutta e ver-

dura), evitando l'eccesso di acidificanti quali carboidrati, carne, formaggi e salumi;

- evitare cibi piccanti;
- evitare cibi duri;
- masticare il cibo accuratamente;
- rispetto dei ritmi circadiani (sonno veglia) [17].

### ***Consigli dietetici***

Classificazione degli alimenti in base alla loro densità o consistenza.

- LIQUIDI (freddi o tiepidi): acqua, thè, brodo vegetale, infusi, tisane.
- LIQUIDI DENSI (sciropposi): succo di frutta, latte, frappè, yogurt da bere, cioccolata non calda.
- SEMILQUIDI (cremosi): creme di verdure o di cereali, semolini, gelato, dolci in crema, yogurt da latte intero cremoso.
- SEMISOLIDI (cremosi densi): purea, polenta morbida, soufflè, budino, mousse, formaggi cremosi.
- SOLIDI DENSI: gnocchi conditi e ben scivolosi, soufflè, ricotta.

### ***Densità nutrizionale***

Ogni piatto dovrebbe fornire 15 gr di proteine e circa 300 calorie in un volume di 200-250 ml. Pertanto, offrendo non meno di due piatti semilquidi 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% (1,2 g-2 g/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 troppo caldi o troppo freddi.

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

Il paziente beneficia di un tempestivo intervento nutrizionale. È importante il fattore tempo, quindi la possibilità di intervenire prima che la malnutrizione sia già instaurata [18-20].

### **Scala RTOG - sintomatologia - terapia - supporto**

**GRADO I** - Disfagia, odinofagia lieve: può richiedere anestetici locali o analgesici non narcotici;

Dieta semisolida tipo crema densa e dieta semiliquida tipo crema:

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 (tofu), biscotti, fette biscottate.

Farmaci [21]:

Protettori della mucosa: sucralfato 1 bustina prima dei pasti; ANTI-ACIDI a base di magnesio idrossido e alluminio ossido, idrato: 1 misurino dopo i pasti.

Analgesici non narcotici (scala NRS 1-3), terapia analgesica topica: lidocaina non viscosa al 2%, associata a paracetamolo o FANS.

Antimicotici: 1 misurino 30' prima dei pasti.

**GRADO II - Dieta per disfagia e odinofagia moderata:**

Dieta semiliquida, dieta semiliquida fredda: latte, parmigiano, semolino, riso, carne omogeneizzata, formaggi morbidi, creme di verdure, purè di patate, creme di legumi, passati di soia, mousse di frutta, succo di frutta, pane, olio, budini, gelati.

**Farmaci [22]:**

Oppioidi maggiori per os +/- FANS o paracetamolo (scala NRS 4-6).

Cortisone per os in formulazioni liquide o disciolte in acqua.

Analgesici (oppioidi e derivati): fentanyl trans-dermico 12,5 mcg/72 ore.

Antimicotici.

**GRADO III - Dieta per disfagia e odinofagia moderata:**

Dieta liquida: consigliato Sondino Naso-Gastrico (SNG).

**Farmaci [23]:**

Oppioidi maggiori (scala NRS 7-10);

Terapia cortisonica per e.v.;

Analgesici (oppioidi e derivati): fentanyl trans-dermico 12,5 mcg/72 ore;

Antimicotici.

**GRADO IV - Disfagia; odinofagia severa con disidratazione, BMI, perdita massa corporea (>15% rispetto al pre-trattamento):**

SNG; idratazione e.v., dieta ipercalorica; ostruzione completa; ulcera; perforazione; fistola; posizionamento SNG per nutrizione enterale; integrare dieta liquida con prodotti ipercalorici e iperproteici.

Ricovero ospedaliero per supporto intensivo ed eventuale CHIRURGIA (PEG).

Farmaci [24]: terapia cortisonica e.v., antimicotici; oppioidi maggiori (scala NRS 7-10);

**GRADO V** - morte;



**Parametri di valutazione per la nutrizione enterale**

### **COMUNI INTEGRATORI (Raccomandazione positiva debole)**

Complessi polivitaminici; glutamina; isoflavonoidi; berberina.

### **FARMACI**

#### **AGENTI PROTETTIVI DELLA MUCOSA (Raccomandazione: positiva forte)**

ANTI-ACIDI a base di magnesio Idrossido e alluminio ossido, idrato in sospensione orale; flacone da 200 ml [25]: 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.

#### Sucralfato:

- 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 insieme 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) (Raccomandazione: positiva debole)**

Omeprazolo: farmaco con formula C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S, derivato tro-nilbenzimidazolico della piridina; è un farmaco antisecretivo impiegato nella terapia dell'ulcera peptica e dell'esofagite; Posologia: 1 cpr 20 mg die.

Lansoprazolo: farmaco utilizzato 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). Riducendo la produzione di acido gastrico 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 30 mg die.

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

Rabeprazolo: malattia da reflusso gastroesofageo GERD curativo o erosivo o ulcerativo, 20 mg die per 4-8 settimane; se non viene guarita dopo 8 settimane, può essere preso in considerazione un ciclo aggiuntivo di 8 settimane. Dosaggio di mantenimento (20 mg/die per un massimo di 12 mesi). Modifiche al dosaggio non sono necessarie in caso di insufficienza renale nè di insufficienza epatica.

Pantoprazolo: esofagite erosiva associata a GERD. Posologia: 40 mg os die per 8-16 settimane. In caso di terapia orale inappropriata o impossibile: 40 mg di infusione endovenosa

in 15 minuti per 7-10 giorni, a seguire terapia orale una volta che il paziente è in grado di deglutire.

### **FARMACI PROCINETICI (Raccomandazione: positiva forte)**

- Metoclopramide: 1 cpr da 10 mg da assumere 30 minuti prima dei pasti principali (per una dose massima di 30 mg in tre somministrazioni/die).
- Ondansetron: orodispersibile da 4mg o da 8 mg da assumere 30 minuti prima dei pasti principali (maneggevole in quanto orodispersibile); (farmaci molto efficaci e maneggevoli ma da utilizzare solo se il paziente assume CT concomitante); possibile somministrazione fl. ev. o in supposta.
- Granisetron: cerotto trans-dermico 3,1 mg rilasciato in 24 ore.

### **FARMACI ANTIFUNGINEI (Raccomandazione: positiva forte)**

- Fluconazolo [26]: farmaco antimicotico, della categoria dei farmaci azolici, agisce inibendo la 14  $\alpha$ -demetilasi del citocromo P450 fungino. Posologia: compresse da 100 mg/die o in prevenzione 200 mg 3 volte a settimana; sciroppo 100 mg die.
- Miconazolo: stessa azione del fluconazolo. Posologia: 1 compressa/die da 50 mg (compresse mucoadesive) a lento rilascio.
- Itraconazolo: 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. È efficace anche per l'infezione da aspergilloso. Posologia: 1 compressa da 100 mg oppure 1 flacone per os da 150 ml/10 mg/ml.
- Nistatina: 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 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:** 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 si lega agli steroli nella membrana cellulare e altera la permeabilità. È utilizzato nei pazienti con granulocitopenia. La via orale viene raramente utilizzata e non ha alcun vantaggio rispetto al clotrimazolo o alla nistatina orale.

#### **TERAPIE DI ASSOCIAZIONE (Raccomandazione: negativa debole)**

- Anestetici topici, come la xilocaina viscosa al 2% [27].
- Farmaci per il dolore sistemico (analgesici narcotici o non narcotici).
- Combinazioni in dosaggio bilanciato di: anestetico topico (xilocaina viscosa al 2%); antiacido; antistaminico: blanda attività antiemetica, sedativa e antitussigena.

In caso di febbre, prescrizione di antibiotico appropriato: amoxicillina + acido clavulanico (compresse 1.000 mg: 1 compressa x 2/die) o azitromicina (compresse 500 mg, 1 compressa/die) o chinolonico (levofloxacin: compresse 500 mg, 1 compressa/die).

#### **TERAPIA ANTALGICA (Valutazione del dolore tramite scale VAS o NRS):**

OPPIOIDI MINORI +/- FANS (NRS 1-3) [28,29].

CODEINA + PARACETAMOLO: somministrazione ogni 6-8 ore (1 cpr x 2 o 1 cpr x 3).

TRAMADOLO + PARACETAMOLO: somministrazione ogni 6-8 ore (1 compressa x 2/die o 1 compressa x 3/die).

OPPIOIDI MAGGIORI per os +/- FANS o PARACETAMOLO (NRS 4-6) (Raccomandazione: positiva forte)

AGONISTI PURI [30,31].

Morfina 20+20/40+40.

MS Contin o Oramorph SR lento rilascio.

Ossicodone 20-20mg fino a 40/die lento rilascio.

OPPIOIDI MAGGIORI per os + PARACETAMOLO (NRS 7-10)

AGONISTI PARZIALI [32,33].

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

OPPIOIDI MAGGIORI via trans-dermica + PARACETAMOLO

AGONISTI PURI [34,35].

Fentanyl 6-12/60-72 ore.

AGONISTI PARZIALI via trans-dermica + PARACETAMOLO [36,37].

Buprenorfina 12-24/72 ore.

FENTANYL (NRS 7-10) + PARACETAMOLO [38,39].

Le formulazioni trans-mucosali orali e nasali di fentanyl evitano il primo passaggio epatico, sono 100 volte più potenti e 800 volte più lipofile della morfina, con attività selettiva per i recettori  $\mu$ . 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.

### **CORTICOSTEROIDI (Raccomandazione: positiva forte)**

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 utilizzati in varie condizioni come esofagite eosinofila, esofagite da malattia infiammatoria [40,41].

#### Prednisone:

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

#### Methylprednisolone [42,43]:

In luogo del prednisone può essere utilizzata una dose equivalente di methylprednisolone alla dose di 4 mg/ml die o 8 mg/ml iniettabile/die fino a 20 mg/ml die;

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

#### Desametasone [44,45]:

Farmaco antinfiammatorio steroideo, classe glucocorticoidi a lunga durata d'azione. Posologia: 1 fiala da 4 mg i.m. la mattina (che equivale a 20 mg/ml di methylprednisolone).

#### Betametasone [46,47]:

Farmaco antinfiammatorio steroideo, classe dei glucocorticoidi a lunga durata d'azione. Posologia: 1 fiala 4 mg i.m. la mattina (equivale a 20 mg/ml di methylprednisolone).



## **Flow chart dei presidi di prevenzione e trattamento dell'esofagite**

### **Bibliografia**

1. Machtay M, Hsu C, Komaki R et al. Effect of overall treatment time on outcomes after concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma: analysis of the radiation therapy oncology group (RTOG) experience. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2005;63(3):667-671.
2. Palma DA, Senan S, Oberije C et al. Predicting Esophagitis After Chemoradiation Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2013;87(4):690-696.
3. Saunders MI, Dische S, Barrett A et al. Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: a randomized multicenter trial. *Lancet* 1997;350(9072):161-5.
4. O'Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N et al. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD002140.
5. Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB nonsmall-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(2):187-199.
6. Chowhan NM. Injurious effects of radiation on the esophagus. *Am j Gastroenterol* 1990;85(2):115-120.
7. Seaman WB, Ackerman LV. The effect of radiation on the esophagus: a clinical and histologic study of the effects produced by the betatron. *Radiology* 1957;68(4):534-541.
8. Day DW, Jass JR, Price AB et al. Inflammatory disorders of the large intestine. *Morson and Dawson's Gastrointestinal Pathology*, 4th ed. Malden, MA: Blackwell Science Ltd, 2003.
9. Goldstein HM, Rogers LF, Fletcher GH, et al. Radiological manifestations of radiation-induced injury to the normal upper gastrointestinal tract. *Radiology* 1975;117:135.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Related Fatigue; version 1.2018-January 17,2018; NCCN.org.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections; version 1.2018- December 1,2017.
12. NCCN.org; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Adult Cancer-Rela-

- ted Infections; version 2.2017- MAY 10,2017; NCCN.org.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: ANTIEMESIS; version 2.2017-MARCH 28,2017; NCCN.org.
  14. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ. Management of Oral and Gastrointestinal Mucosal Injury: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2015.
  15. <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEOR-TCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.
  16. [https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11](https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11).
  17. Raccomandazioni pratiche AIOM-SINPE per il supporto nutrizionale nel paziente oncologico.
  18. Linee guida AIOM. Tumori dell'esofago e della giunzione gastroesofagea. Edizione 2018.
  19. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E et al. Management of Cancer Pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii139-54.
  20. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2014;100:147-166.
  21. Cerchiatti L, Navigante AH, Lutteral MA et al. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 2006.
  22. Cerchiatti LC, Navigante AH, Lutteral MA et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous -alanine-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1330-1377.
  23. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341-6.
  24. American Pain Society: Guideline for the management of cancer pain in adults and children. 2005. American Pain Society Skokie.
  25. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCICTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):93-98.
  26. Doz E, Noulain N, Boichot E et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect* 2008;3(7):405-412.
  27. El-Sayed S, Nabid A, Shelley W, Hay J et al. Prophylaxis of radiation-associated

- ted mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: a double-blind, phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. *J Clin Oncol* 2002;20(19):3956-63.
28. Epstein JB, Wong FL. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;20(19):3956-3963.
  29. Farhangfar A, Makarewicz M, Ghosh S et al. Nutrition impact symptoms in a population cohort of head and neck cancer patients: multivariate regression analysis of symptoms on oral intake, weight loss and survival. *Oral Oncol* 2014;50(9):877-883.
  30. Franzén L, Henriksson R, Littbrand B, Zackrisson B. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in the head and neck region. A double-blind placebo-controlled study. *Acta Oncol Stockh Swed* 1995;34(2):219-223.
  31. Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120(10):1453-1461
  32. Liu Y-J, Zhu G-P, Guan X-Y. Nutritional factors and survival of patients with oral cancer. *Head Neck* 2012;28(11):998-1007.
  33. Makkonen TA, Minn H, Jekunen A. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;30(1):177-182.
  34. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer* 2006;14(1):44-51.
  35. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J et al. *Support Care Cancer* 2013;14:44-51.
  36. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(11):3179-3189.
  37. Nikota JK, Stampfli MR. Nih State-of-the-Science Statement on symptom management in cancer. Pain, depression, and fatigue. *NIH Consens State Sci Statements* 2002;19(4):1-29.
  38. Ottosson S, Söderström K, Kjellén E, Nilsson P, Zackrisson B, Laurell G. Weight and body mass index in relation to irradiated volume and to overall survival in patients with oropharyngeal cancer: a retrospective cohort study. *Radiat Oncol Lond Engl* 2014;9:160.
  39. Li E, Tovato JE. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy (MASCC/ ISOO Review) 2012.
  40. Filicko J, Lazarus HM, Flomenberg N. Clinical importance of changes in chro-

- nic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2003.
41. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, Facione N. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage* 2005;32(1):27-37.
  42. Pai PC, Chuang CC, Tseng CK, Tsang NM, Chang KP, Yen TC, Liao CT, Hong JH, Chang JT. Impact of pretreatment body mass index on patients with head-and-neck cancer treated with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;83(1):e93-e100.
  43. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):503-535.
  44. Rao NG, Han G, Greene JN et al. Effect of prophylactic fluconazole on oral mucositis and candidiasis during radiation therapy for head-and-neck cancer. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:229-233.
  45. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):2026-46.
  46. Saito N, Imai Y, Muto T, Sairenchi T. Low body mass index as a risk factor of moderate to severe oral mucositis in oral cancer patients with radiotherapy. *Support Care Cancer* 2012;20(12):3373-7.
  47. Saunders DP, Epstein JB, Elad S et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(11):3191-207.

## Valutazione della tossicità acuta polmonare



Scala	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>RTOG</b>	Sintomi lievi quali tosse o dispnea da sforzo	Tosse persistente che richiede narcotici o agenti anti-tussigeni. Dispnea per sforzi minimi ma non a riposo	Tosse severa non responsiva a narcotici ed agenti anti-tussigeni. Dispnea a riposo. Evidenza clinica o radiologica di polmonite acuta. Necessità di ossigeno ad intermittenza o di steroidi	Insufficienza respiratoria severa. Ossigeno continuativo o ventilazione assistita
<b>CTCAE 4.03</b>	Paziente asintomatico. Evidenza solo clinica o diagnostica. Nessun intervento indicato	Paziente sintomatico. Richiesto intervento medico. ADL strumentali limitate.	Sintomi severi. ADL di base limitate. Indicato ossigeno	Compromissione respiratoria severa. Indicato intervento urgente (tracheotomia, intubazione)

**RTOG: Radiation Therapy Oncology Group; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; ADL: Activities of Daily Living**

## Valutazione della tossicità cronica polmonare secondo CTCAE



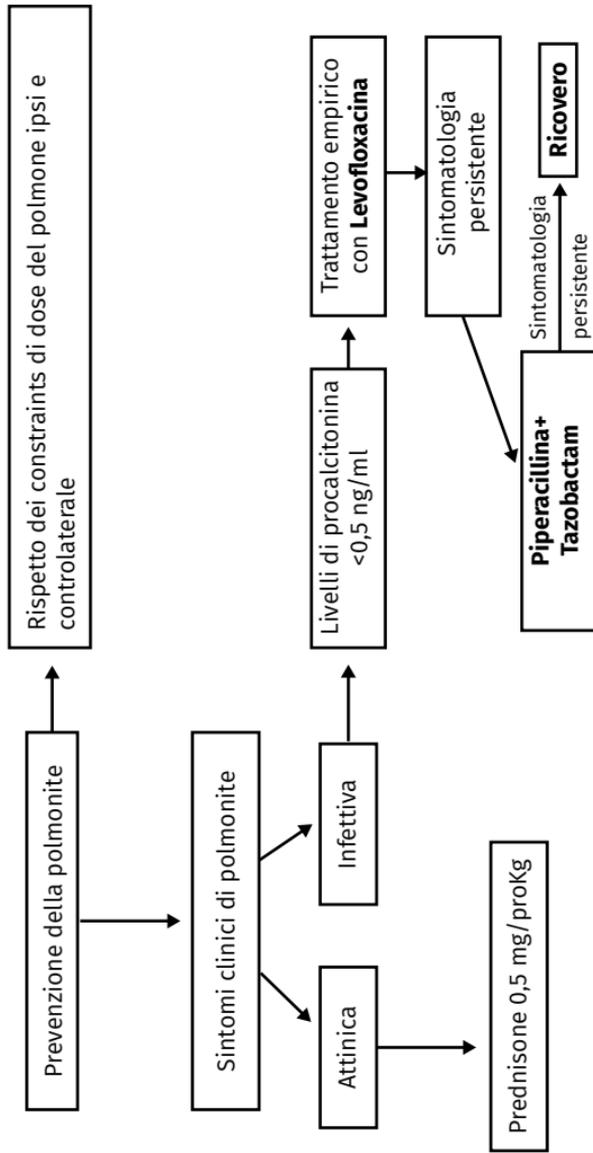
Scala	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>CTCAE 4.03</b>	Ipossiemia lieve. Fibrosi polmonare radiologica < 25% del volume polmonare	Ipossiemia moderata. Fibrosi polmonare radiologica pari al 25-50% del volume polmonare. Evidenza di ipertensione polmonare	Ipossiemia severa. Fibrosi polmonare radiologica pari al 50-75% del volume polmonare. Evidenza di scompenso cardiaco destro	Compromissione severa (complicazioni polmonari o emodinamiche). Intubazione con ventilazione assistita. Fibrosi polmonare radiologica maggiore del 75% del volume polmonare

### Criteria SIGN



Livello di evidenza SIGN	Descrizione	Forza della raccomandazione
<b>B</b>	I fattori dosimetrici eventualmente in associazione con fattori clinici, sono gli unici strumenti ad oggi in grado di predire la tossicità polmonare e quindi dovrebbero essere applicati nella pratica clinica quotidiana	Positiva Forte
<b>C</b>	Nel caso di tossicità polmonare ad eziogenesi atinica, dovrebbe essere intrapresa una adeguata terapia cortisonica (ad esempio: Prednisone 0,5 mg proKg)	Positiva Forte

## Flow chart dei presidi di prevenzione e trattamento della polmonite



## Fattori di rischio implicati nella patogenesi della esofagite attinica



FATTORI LEGATI AL PAZIENTE	FATTORI LEGATI AL TRATTAMENTO
Età avanzata (> 70 anni)	Volume di organo irradiato <sup>1</sup>
Sesso Femminile	Dose totale
Scarso Performance Status (PS)	Tecnica di trattamento (2D/3D vs IMRT)
Reflusso gastro-esofageo	Tempo totale di trattamento <sup>2</sup>
Adenopatie mediastiniche bulky	Chemioterapia concomitante <sup>3</sup>

1. *L'esofago è disposto in subunità funzionali organizzate in parallelo, pertanto il danno dipende dal volume di organo che supera una dose critica. QUANTEC ed una metanalisi hanno identificato valori predittivi di esofagite acuta [2].*
2. *L'iperfrazionamento è associato ad un rischio di disfagia severa del 19%, rispetto al 3% di un trattamento RT esclusivo con frazionamento convenzionale [3].*
3. *L'aggiunta della chemioterapia concomitante aumenta il rischio di esofagite attinica acuta di circa 5 volte [4].*

### Criteria CTCAE versione 4.0 e RTOG per l'esofagite acuta



<b>Esofagite</b>	<b>CTCAE v. 4.0</b>	<b>RTOG</b>
<b>Grado 1</b>	Asintomatica; richiesta la sola osservazione clinica o diagnostica senza alcuna terapia di supporto	Disfagia o odinofagia lieve; può richiedere anestetici locali o analgesici non narcotici; indicata dieta semiliquida
<b>Grado 2</b>	Sintomatica per presenza di disfagia o odinofagia; indicate terapia di supporto orale	Disfagia o odinofagia moderata; può richiedere analgesici narcotici; indicata dieta liquida
<b>Grado 3</b>	Disfagia o odinofagia severe; indicato posizionamento di Sondino Naso-Gastrico (SNG) o necessario il ricovero ospedaliero	Disfagia o odinofagia severa con disidratazione o perdita di peso corporeo (>15% rispetto al pre-trattamento) che richiede SNG, idratazione e.v. o dieta ipercalorica
<b>Grado 4</b>	Complicanze potenzialmente letali; indicato intervento invasivo urgente	Ostruzione completa, ulcera, perforazione, fistola

## Work-up clinico-strumentale in caso di disfagia tardiva post-attinica



Diagnosi	Reperti
Anamnesi ed esame obiettivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segni o sintomi di recidiva (calo ponderale, disfonia, disfagia)</li> <li>• Candidiasi del cavo orale</li> <li>• Adenopatie latero-cervicali o sovraclavari</li> <li>• Polmonite <i>ab ingestis</i></li> </ul>
Esofagografia (test al bario)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenosi esofagea</li> <li>• Alterazioni della peristalsi</li> </ul>
TC Torace-Addome	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compressione <i>ab estrinseco</i> da adenopatie mediastiniche</li> <li>• Sede, numero e severità dei restringimenti stenotici</li> <li>• Fistola*</li> </ul>
Esofagoscopia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stenosi</li> <li>• Ulcera</li> <li>• Fistola*</li> <li>• Possibilità di eseguire biopsie</li> </ul>

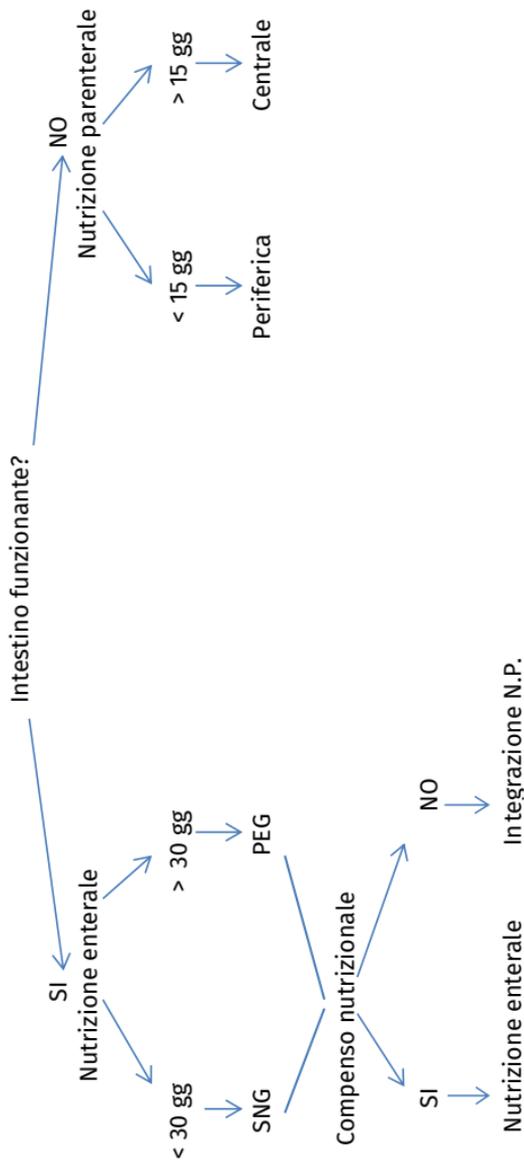
\* È raccomandata una broncoscopia nel sospetto di una fistola bronco-esofagea  
 Mod. da Baker S, Fairchild A. Radiation-induced esophagitis in lung cancer. *Lung Cancer: Targets and Therapy* 2016;7 119–127

## Criteria SIGN

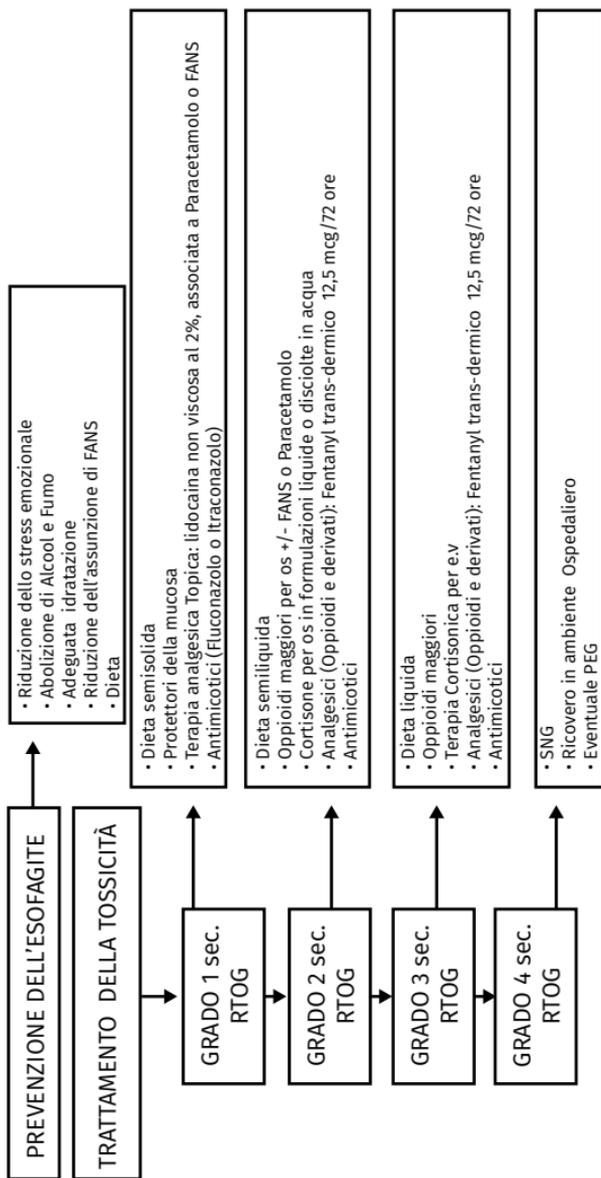


<p><b>Grado di raccomandazione SIGN</b></p> <p>A</p>	<p><b>Raccomandazione clinica</b></p> <p>I pazienti con esofagite attinica acuta devono essere valutati <i> clinicamente </i> mediante l'utilizzo di strumenti validi come le scale RTOG/EORTC o CTCAE v 4,0</p>	<p><b>Forza della raccomandazione clinica</b></p> <p>Positiva forte</p>
<p><b>Grado di raccomandazione SIGN</b></p> <p>D</p>	<p><b>Raccomandazione clinica</b></p> <p>I pazienti con tossicità esofagea tardiva dovrebbero integrare la valutazione clinica con una <i> strumentale </i> per la diagnosi differenziale (stenosi post-attinica <i> versus </i> neoplastica)</p>	<p><b>Forza della raccomandazione clinica</b></p> <p>Positiva forte</p>

## Parametri di valutazione per la nutrizione enterale



## Flow chart dei presidi di prevenzione e trattamento dell'esofagite



## 4. MAMMELLA

**Revisori:** Maria Alessandra Mirri<sup>1</sup>, Mario Santarelli<sup>2</sup>, Francesco Deodato<sup>3</sup>, Maurizio Valeriani<sup>4</sup>, Domenico Genovesi<sup>5</sup>

1 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale San Filippo Neri, Roma

2 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale San Camillo De Lellis, Rieti

3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Fondazione 'Giovanni Paolo II', Università Cattolica S. Cuore, Campobasso

4 Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Roma

5 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti

### CUTE

**Antonella Ciabattoni<sup>1</sup>, Laura Verna<sup>2</sup>, Lucia Anna Ursini<sup>3</sup>, Marianna Nuzzo<sup>3</sup>**

1 U.O.C. Radioterapia, Ospedale S. Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma

2 U.O.C. Radioterapia, Ospedale S. Pietro, Fatebenefratelli, Roma

3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

Nel trattamento radiante della ghiandola mammaria gli organi a maggior rischio (OARs) di tossicità acuta e tardiva legata al trattamento radioterapico sono la cute, le coste, il polmone omolaterale, la mammella controlaterale e, nel caso di irradiazione della mammella sinistra, il cuore e l'arteria coronaria discendente anteriore. Nel trattamento dei linfonodi sopra e sotto-claveari gli OARs sono l'articolazione scapolo-omeroale, la testa omerale, il midollo spinale, la tiroide, il plesso brachiale e l'esofago. Esiste inoltre una tossicità "distrettuale", legata all'irradiazione, esclusiva o post-chirurgica, del distretto linfonodale stesso: si tratta del *linfedema* dell'arto superiore, sostanzialmente dovuto alla stasi linfatica da distorsione anatomica del percorso della linfa in seguito ad insulto chirurgico e/o radiante.

## **Cute**

La sequela più comune, nelle pazienti affette da neoplasia mammaria sottoposte a radioterapia, è la tossicità cutanea. Si stima che, nonostante l'uso delle tecnologie avanzate, circa il 90% delle pazienti vada incontro a manifestazioni cutanee avverse [1], dall'eritema alla secchezza, fino all'epiteliolisi umida ed alla distruzione degli annessi (ghiandole sebacee e peli); in alcuni casi gravi è possibile osservare anche ulcerazioni e perdita di sostanza. Nel trattamento radiante della mammella la cute non fa generalmente parte del target (a meno di situazioni cliniche con neoplasia che presenta un diretto interessamento della stessa). L'utilizzo di fasci di fotoni ad alta energia e di tecniche sofisticate di pianificazione come la IMRT minimizza l'esposizione della superficie cutanea e migliora i risultati di possibile tossicità, ma in clinica si può comunque verificare un qualche grado di effetto cutaneo acuto o tardivo. Uno studio randomizzato ha dimostrato che l'impiego della IMRT nel trattamento della neoplasia mammaria ha ridotto, ma non annullato, l'incidenza della desquamazione umida [2,3]. Questa tecnica, infatti, permette di raggiungere una dose più omogenea su tutto il tessuto mammario, con esclusione della cute, anche se al momento non vi sono dati definitivi per preferirla alle metodiche 3D conformazionali nel trattamento standard delle neoplasie mammarie [4]. In una revisione sistematica, pubblicata nel 2016, sull'impatto del boost integrato sulla tossicità cutanea acuta e tardiva in pazienti con carcinoma mammario sottoposte a radioterapia (con valutazione della qualità degli studi inclusi), 13 su 17 pazienti hanno riportato tassi di tossicità acuta e tardiva a medio e lungo termine approssimativamente sovrapponibile a quelli dei controlli storici, nonostante le tecniche sofisticate [5]. Un impatto positivo sulla riduzione della tossicità cutanea sembra invece abbia avuto l'utilizzazione dei trattamenti ipofrazionati (HF), rispetto ai frazionamenti convenzionali (CF). In un ampio studio pubblicato su *JAMA* nel 2015, le 578 pazienti sottoposte a HF presentavano tossicità cu-

tanea acuta ridotta rispetto alle pazienti sottoposte a CF. Desquamazione umida: (HF) 6,6% vs (CF) 28,5%,  $p < ,001$ ; dermatite G2: (HF) 27,4% vs (CF) 62,6%,  $p < ,001$ ; sensazione soggettiva di dolore pungente /bruciore: (HF) 16% vs (CF) 33,5%,  $p < ,001$  [6].

L'irradiazione dello strato cutaneo determina un complesso pattern di eventi che può provocare sia un danno tissutale diretto, sia il reclutamento di cellule dell'infiammazione, con danneggiamento dello strato basale dell'epidermide e delle cellule endoteliali, oltre ad una riduzione delle cellule di Langerhans. Le reazioni rilevate sono il risultato combinato di risposta infiammatoria e danno alle cellule attivamente proliferanti. La perdita delle cellule basali inizia quando si raggiunge una dose totale pari a 20-25 Gy e la loro massima deplezione si ottiene a 50 Gy.

La severità delle reazioni cutanee è influenzata da una serie di fattori correlati al trattamento e al paziente. Fra i primi sono da considerare: la sede del trattamento, la dose totale, il tipo di frazionamento, il tempo complessivo, il volume bersaglio, la superficie cutanea compresa nei vari campi di irradiazione, l'uso del *bolus*, la tecnica, il tipo di radiazione impiegata e l'energia del fascio, l'eventuale associazione con i trattamenti sistemici pregressi o concomitanti. I fattori di rischio legati al paziente includono l'età, il fumo, la malnutrizione o l'obesità, la presenza di precedenti alterazioni del circolo linfatico (linfocele), le eventuali infezioni della ferita chirurgica e le sue modalità di cicatrizzazione, le malattie del metabolismo, il volume della mammella, il livello di igiene locale ed il fototipo [7,8]. Ad esempio la regione ascellare spesso presenta reazioni più intense di quella toracica o della stessa mammella, a parità di dose assorbita, in quanto zona traspirante, ricca di annessi cutanei e soggetta a frizione. Analogamente il solco sottomammario, specie nelle pazienti con mammelle voluminose, a causa della scarsa traspirazione, sudorazione e frizioni locali (reggiseno) è sede di reazioni più vivaci. Esiste poi un fenomeno noto ai radioterapisti oncologi

come *Radiation Recall*, legato ad una reazione infiammatoria acuta, confinata all'area esposta all'irradiazione, dopo la somministrazione di alcuni farmaci. Clinicamente si manifesta con eruzioni maculo-papulari, prurito, edema e possibili ulcerazioni. L'incidenza segnalata è di oltre il 6% dei soggetti sottoposti a radioterapia (ovviamente non solo sulla mammella) e le manifestazioni possono verificarsi anche a distanza di settimane o mesi dal termine [9]; tuttavia, la maggior parte delle reazioni si verificano quando il farmaco è stato somministrato nei 2-3 mesi precedenti il trattamento [10], tradizionalmente associato all'uso di antracicline, taxani e con inibitori di EGFR, della tirosina chinasi BRAF [11] ed altri agenti non chemioterapici [12-14].

Raramente gli effetti acuti non si risolvono del tutto; nella maggior parte dei casi si assiste ad una completa *restitutio ad integrum*, con ricostituzione della normale consistenza della cute. In alcuni casi, tuttavia, può persistere una condizione di dermatite cronica, che costituisce una vera reazione tardiva e si sviluppa mesi o anni dopo il termine della radioterapia. Non esistono apparenti correlazioni tra le reazioni acute e quelle tardive, anche se una maggiore tossicità acuta può lasciare segni di riparazione ed esiti più evidenti nel tempo [15]. A differenza delle reazioni acute, la dermatite cronica da radiazioni è improbabile che possa auto-riparare e può rimanere indefinitamente nel tempo [3]. Le manifestazioni cliniche sono la fibrosi, l'atrofia, l'ipo- o l'iper-pigmentazione, le teleangectasie dei capillari cutanei, fino alla possibilità di sviluppo di neoplasie cutanee. Sono frequenti le alterazioni della pigmentazione e, a seconda del tipo di pelle, si osservano discromie cutanee che possono risolversi lentamente o peggiorare nel tempo [16].

La cute può diventare xerotica, atrofica e con teleangectasie; queste ultime si osservano con maggiore frequenza quando viene effettuato il sovradosaggio (boost), con dilatazione delle pareti di arteriole e possibilità di trombosi o ostruzione. Un ef-

fetto tardivo relativamente frequente da osservare è la fibrosi post-attinica, in pazienti sottoposti a radioterapia dopo l'intervento chirurgico (circa 30% dei casi, soprattutto nel trattamento dei distretti linfonodali). Queste pazienti possono provare dolore da retrazione e indurimento, con limitazioni nei movimenti. Si può associare anche il danno permanente ai follicoli piliferi ed alle ghiandole sudoripare, con alopecia permanente ed assenza o riduzione della sudorazione. Tra le complicanze rare ma possibili c'è il rischio di sviluppare neoplasie secondarie a lungo termine. Questo aumento di rischio è dose-dipendente e aumenta rispetto alla durata della vita del paziente, cosicché pazienti che vengono trattati in giovane età sono a maggior rischio rispetto a quelli esposti in età avanzata [17-21].

### **Patogenesi**

La cute è costituita da uno strato esterno, l'epidermide, ed uno strato sottostante, il derma. L'epidermide, composto da vari strati, ha uno spessore dai 30 ai 300  $\mu\text{m}$ , ed origina da uno strato basale di cellule staminali. È costituito da cellule in continuo rinnovamento che migrano dallo strato basale verso quello esterno superficiale in circa 14 giorni per poi andare incontro ad involuzione con successivo distacco.

Il derma è spesso circa 3 mm ed è composto da uno strato papillare ed uno più profondo reticolare ed è costituito dalle fibre del collagene, i fibroblasti e la rete micro-vascolare [22].

Le reazioni cutanee sono suddivise, a seconda del tempo di comparsa, in precoci (entro i 90 giorni dalla fine del trattamento) e tardive. La *fase acuta*, che compare durante il corso del trattamento radioterapico con effetti attesi, frequenti ed in genere reversibili, può perdurare per alcune settimane dopo la fine dello stesso (fino a due o tre mesi), mentre la *fase tardiva*, che può presentarsi dopo mesi o anni dall'irradiazione, si manifesta con effetti occasionali, progressivi e a volte irreversibili. Gli effetti precoci indotti dall'irradiazione (*early reactions*)

comprendono uno spettro di manifestazioni cliniche che, partendo dall'eritema, attraverso la desquamazione secca e l'epiteliolisi umida, può arrivare, in casi estremi e rari, all'ulcerazione cutanea. Un eritema, generalmente transitorio e spesso impercettibile, può comparire dopo una singola seduta di radioterapia e risolversi entro poche ore o giorni. Un quadro di eritema più duraturo ed evidente, a volte pruriginoso, può comparire fra la seconda e la quarta settimana di trattamento radiante, mentre dalla terza alla sesta settimana di trattamento, la riduzione del numero di cellule staminali dello strato basale dell'epidermide nell'area irradiata può determinare la comparsa di desquamazione secca pruriginosa e poi umida.

Gli effetti tardivi si presentano dopo oltre 90 giorni dal termine del trattamento e sono associati a danni dello strato dermico. Nello specifico si verificano fenomeni di atrofia e fibrosi dovuti ad una risposta fisiologica dei fibroblasti dermici alla radioterapia. In particolare, l'atrofia è dovuta ad un depauperamento dei fibroblasti dermici ed al riassorbimento delle fibre di collagene; i rimanenti fibroblasti atipici sono stimolati a proliferare da fattori di crescita, tra i quali il TGF- $\beta$  [23], da cui deriva la deposizione di tessuto fibroso denso. La fibrosi radio-indotta è caratterizzata dalla comparsa di indurimento, edema ed aumento di spessore del derma [24]. I cambiamenti di pigmentazione possono anche verificarsi come effetti tardivi e possono essere estremamente variabili. Alcune pazienti sviluppano una graduale iperpigmentazione, mentre altre vanno incontro a rapida depigmentazione cutanea dovuta alla completa eradicazione di tutti i melanociti [25]. La teleangectasia può svilupparsi a partire dai sei mesi dalla fine del trattamento; le aree teleangectasiche sono zone in cui i vasi sanguigni diventano multipli, sottili, dilatati e visibili in cute. In queste aree i vasi di piccolo calibro perdono le cellule endoteliali, si accorciano e diventano visibili attraverso lo strato dermico atrofico [23]. La necrosi dermica può verificarsi mesi o anni dopo la radioterapia. È dovuta a cambiamenti del micro-

circolo che portano ad ischemia dermica [26].

Alcuni dati suggeriscono, inoltre, che in alcuni pazienti possa manifestarsi tossicità cutanea su base genetica. Si tratta in particolare di una singola mutazione nel gene di riparazione del DNA, ATM (*Ataxia Telangectasia Mutated*), che può predisporre alla comparsa di effetti tardivi dopo radioterapia [12]. La eterozigosi del gene ATM è presente, infatti, nell'1% della popolazione generale [13] e potrebbe essere molto più comune nei pazienti affetti da tumore della mammella [14].

### **Scale di valutazione**

Per quantificare il grado di tossicità sulle strutture e gli organi sani esiste una varietà di scale: quelle più comunemente utilizzate sono il *National Cancer Institute* (NCI) – *Common Toxicity Criteria* (CTCAE versione 4.0), dagli Stati Uniti, i criteri di tossicità del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), quelli dell'Organizzazione Mondiale per la Salute (WHO) e quelli dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del Cancro (EORTC); ad oggi non ci sono prove circa la superiorità di una scala sulle altre. Per la valutazione delle condizioni della cute dei pazienti sottoposti a radioterapia sono stati utilizzati numerosi strumenti di classificazione standardizzati, come la scala RTOG e la CTCAE 4.0, nelle loro versioni originali e modificate [27,28]. In uno studio di confronto su quattro sistemi di valutazione, la scala RTOG/EORTC ha dimostrato di essere quella con il più alto grado di accordo inter-valutatore [29]. Tuttavia ad oggi nessuno studio ha confrontato le scale RTOG/EORTC e WHO, che pure, storicamente, ha dimostrato un elevato livello di riproducibilità e confrontabilità [30].



### **Scale di valutazione della tossicità cutanea**

Esistono, in letteratura, numerosi lavori sulla rilevazione in-

tegrata della tossicità cutanea, con una valutazione oggettiva da parte dei sanitari (medici ed infermieri) ed una soggettiva, osservata dagli stessi pazienti. Esempi noti sono la STAT Scale (*Skin Toxicity Assessment Tool*), che integra i sintomi soggettivi dei pazienti con i risultati oggettivi dei valutatori, comparando gli *items* in apposite tabelle [31] e la RISRAS Scale (*Radiation Induced Skin Reaction Assessment Scale*) che completa la valutazione integrata con foto di documentazione [32].

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA TOSSICITÀ**

### ***Trattamenti profilattici***

La gestione della tossicità cutanea si basa su due aspetti fondamentali: la *prevenzione*, con interventi da effettuarsi prima, durante e dopo la radioterapia ed il trattamento, con interventi da effettuarsi in base al grado di tossicità. Le attuali indicazioni per la prevenzione della tossicità cutanea possono includere l'uso della radioterapia ad intensità modulata per il risparmio della dose alla cute [2], il trattamento ipofrazionato [6] quando indicato e le pratiche igieniche generali. Non è stato dimostrato, invece, l'effetto profilattico di un'ampia varietà di trattamenti attualmente in uso, la cui efficacia definitiva potrebbe risultare solamente da studi randomizzati e controllati, difficili da eseguire. Questa introduzione serve a sottolineare la necessità di una ricerca che guidi le evidenze e la condotta clinica in questo settore.

L'esperienza e i dati suggeriscono che pochi accorgimenti topici mirati e competenti possono evitare le radiodermiti acute e prevenire quelle a distanza. Ad esempio l'uso di **emulsioni idratanti** ed **emollienti** nelle sedi irradiate, con lo scopo di implementare il film idrolipidico cutaneo e diminuire la perdita di acqua trans-epidermica, può mantenere ottimale il trofismo e l'integrità della cute radio-esposta. Anche l'uso di **oli multivitaminici** e con potere an-

ti-ossidante hanno dimostrato di migliorare la risposta della cute all'irradiazione [33,34].

Una buona igiene della zona interessata, come un'accurata detersione e l'uso di saponi e deodoranti delicati, senza base alcoolica, è utile per ridurre l'incidenza della tossicità. Una cute irradiata necessita, infatti, di prodotti di detersione estremamente delicati, a pH compatibile, senza parabeni né altri conservanti, privi di profumi, alcoli di fenolo o mentolo che potrebbero peggiorare il già delicato equilibrio cutaneo, e ricchi di **vitamina E** con azione idratante e lenitiva sul prurito. Altrettanto i deodoranti contenenti sostanze come **trietil citrato** e **acido tannico**, che permettono di controllare la sudorazione senza alterare il pH dell'epidermide e assicurano un'azione deodorante e protettiva.

È altresì consigliato l'uso di indumenti di seta, lino o cotone, perché le fibre sintetiche riducono la dispersione di calore; può trovare indicazione l'impiego di indumenti medicati in seta protetta con sostanze antimicrobiche permanenti e comunque non devono essere indossati capi troppo aderenti, che possono provocare microtraumi da frizione [35]. È fortemente consigliabile non esporre l'area trattata al sole diretto, a temperature eccessivamente fredde/calde o al contatto con disinfettanti a base di cloro che possono aumentarne la secchezza: una pelle robusta e protetta può supportare l'insulto radiante senza danneggiamenti. Per tale motivo è necessaria una vigilanza dermatologica costante dal momento della prima visita, protratto per tutta la durata del ciclo della terapia radiante e proseguito nel follow-up.

### **Terapia**

Nonostante nella pratica clinica siano stati utilizzati da decenni diversi prodotti, la revisione della letteratura *Evidence Based* in merito è molto limitata e la gestione ottimale del-

le reazioni cutanee acute e tardive da radioterapia rimane una questione controversa [2]. Questo avviene soprattutto per la mancanza di studi clinici di fase III, difficili da eseguire con questa tipologia di pazienti.

### **Tossicità acuta**

I principi attivi più studiati ed utilizzati sono la **calendula**, per la sua azione anti-infiammatoria, antisetetica, cicatrizzante ed emolliente [36] e l'**acido ialuronico**, per la sua attività lenitiva ed idratante, che stimola la produzione di collagene ed elastina, favorendo la normale idratazione dei tessuti e la guarigione delle ferite [37]. Altri prodotti studiati in letteratura sono gli **alginati** e l'**acido alginico**, polisaccaridi idrofili estratti da un'alga marina bruna con proprietà di ritenzione idrica, per garantire la giusta umidità e temperatura ideale per la cicatrizzazione; i  **$\beta$ -glucani**, che non essendo sintetizzati dall'organismo umano, vengono riconosciuti come *non-self* dal sistema immunitario e stimolano l'immunità naturale e la rigenerazione cutanea; il **verbascoside**, un fenilpropanoide associato a uno zucchero estere dell'acido caffeico, con dimostrata azione antinfiammatoria ed immunomodulatrice, che allevia il dolore ed il prurito, in modo analogo (in studi *in vitro*) a quello del cortisone [38].

Durante il trattamento non è invece consigliato l'uso di prodotti topici contenenti metalli (creme a base di ossido di zinco, deodoranti contenenti alluminio) in quanto potrebbero creare un aumento della dose in cute, per potenziale effetto "bolus" [39,40].

Da quanto detto finora si evince che una **buona idratazione** della zona interessata è **fortemente raccomandata**. Esiste una grande varietà di creme idratanti utili nel prevenire la comparsa di reazioni cutanee. Diversi studi hanno dimostrato una sostanziale sovrapposibilità di efficacia tra le creme utilizzate, con particolare capacità di prevenire la tossicità cutanea supe-

riore al grado 3 [41,42]. Il numero esiguo delle pazienti analizzate, tuttavia, rappresenta il principale limite degli studi. Nuovi studi su ampie casistiche dovrebbero essere condotti per ottenere dei risultati definitivi.

I presidi medici usualmente impiegati e di comprovata efficacia pertanto sono i seguenti: prodotti a base di alginati,  $\beta$ -glucano, acido ialuronico; acido ialuronico, calendula officinalis,  $\beta$ -glucano; acido ialuronico, Ginko biloba; acido ialuronico, verbascoside, Skinsave triticum, Jojoba oil. I prodotti a base di trietanolamina ed alginati, a lungo utilizzati in passato, sembrano essere di efficacia inferiore rispetto alla sola Calendula. La Calendula, inoltre, sembra essere particolarmente attiva contro il dolore [43,44].

In letteratura non ci sono sufficienti evidenze per consigliare l'utilizzo di agenti orali (enzimi, sucralfato) o intravenosi (amifostine) per la prevenzione degli effetti cutanei acuti [45]. Un ruolo ancora non definitivamente chiaro è svolto dalla terapia topica steroidea [17]. In prevenzione alcuni studi hanno dimostrato come il **mometasone furoato**, somministrato per 3 volte la settimana (fino a 24 Gy) e poi un'applicazione al giorno fino a 3 settimane successive al termine della radioterapia, in aggiunta alla crema idratante, sia efficace rispetto alla sola crema idratante standard nel ridurre l'eritema ( $p=0,011$ ) [46]. Secondo la normale pratica clinica è utile l'utilizzo di steroidi topici nel ridurre la severità delle tossicità cutanee di grado  $\geq 2$  (sec. RTOG) e nell'attenuare la sensazione di bruciore e prurito cutaneo. Tale uso dovrebbe essere sospeso in caso di comparsa di epiteliolisi, in quanto rallenta il processo di cicatrizzazione [4].

In presenza di epiteliolisi umida può essere indicato favorire il processo di guarigione attraverso l'utilizzo di prodotti con proprietà anti-essudanti come ad esempio l'**eosina**.

A lungo utilizzato ed attualmente sconsigliato per il suo potenziale carcino-genetico dimostrato sugli animali sembra essere il violetto di Genziana [47].

Di fronte ai quadri iniziali di epiteliosi ed ustione, è importante eseguire periodiche medicazioni delle zone umide, mantenendo detersa la regione, in modo da consentire un più alto tasso di guarigione delle ferite [48]. Nei casi più importanti, con abbondante presenza di siero, può essere opportuna l'interruzione della radioterapia ed il prosieguo delle medicazioni con **garze permeabili ai gas o vaselinate** o con **idrogel** ed **idrocolloidi**, monitorizzando il quadro clinico con controlli ravvicinati e, se necessario, con profilassi antibiotica per evitare sovrainfezioni [49,50]. L'azione degli alginati è legata soprattutto alla presenza di ioni calcio che interagiscono con gli ioni sodio della ferita così da formare un gel che favorisce l'instaurarsi di un ambiente umido a temperatura stabile. Sono adatti per ferite cavarie e molto essudative o infette, non sono indicati per ferite asciutte. Le **algofibre** sono indicate nella gestione di ferite con moderato o abbondante essudato. Gli **idrocolloidi** sono invece da utilizzare con cautela in presenza di abbondante essudato ed appaiono poco indicati nelle ferite infette [51]. Un beneficio obiettivabile nei quadri di epiteliosi, ulcere e ustioni significative può essere altresì ottenuto con le **matrici a base di poliuretano idrofilo** che ottimizzano la permeabilità all'ossigeno, producendo un effetto barriera per i liquidi e con l'**ozono stabilizzato in acidi grassi** che ri-epitelizza e rigenera i tessuti. Ad essi possono essere associati detergenti tensioattivi, sostanze idratanti ed assorbenti. È comunque da ricordare che solo raramente si assiste a questo tipo di reazioni gravi nel trattamento radiante delle neoplasie mammarie, prevalentemente per l'irradiazione dei distretti linfonodali, per l'irradiazione della parete toracica con utilizzazione del *bolus*, dopo o durante trattamenti sistemici (<2%) [15].

Nei rari casi di tossicità cutanea avanzata (ustioni e necrosi) o non responsivi alle terapie standard è sempre *opportuna una gestione multidisciplinare con gli specialisti di riferimento (Dermatologo e Chirurgo plastico)*.



## Misure profilattiche e gestione della dermatite acuta [15]

### *Tossicità tardiva*

La tossicità tardiva da radioterapia prevede diverse forme cliniche eterogenee nelle manifestazioni e nella intensità dei sintomi. È difficile uniformare i diversi quadri clinici e la terapia. Per tale motivo i dati di letteratura sono altrettanto disomogenei e le evidenze rilevate, riguardo ai trattamenti, sono molto basse (Tabella 3). Le situazioni cliniche più frequenti da rilevare, dopo mesi o anni dal termine del trattamento, sono la fibrosi e le teleangectasie, specie in sede di sovradosaggio (boost). La fibrosi indotta da radiazioni è una delle complicanze più difficili da trattare. Per preservare la qualità della vita è necessario un approccio clinico integrato, che preveda la terapia fisica per ridurre le contratture muscolari e la gestione del dolore [49]. In alcuni dati di letteratura il **tocoferolo** (Vitamina E) associato alla **pentossifillina**, sembra essere in grado di invertire il comportamento anomalo dei fibroblasti che mantiene la fibrosi, con un miglioramento della fibrosi post-attinica. Questi studi attendono tuttavia conferme definitive [52-56].

Le teleangectasie, quando presenti, sono difficili da eliminare. In alcune casistiche è stato osservato un discreto beneficio sulle discromie cutanee e sulle stesse teleangectasie con l'utilizzo del **laser a luce pulsata** [57,58].



## Gestione della dermatite cronica e fibrosi radio-indotta [15]

Le reazioni cutanee acute e tardive da radioterapia della mammella rimangono un problema comune e di difficile gestione. Misure preventive e cure adeguate possono permettere

re di portare a termine il trattamento senza interruzioni e di migliorare i risultati dello stesso [59]. La revisione della letteratura sulle terapie per la gestione della tossicità cutanea ha dimostrato una relativa eterogeneità di proposte, con livelli di evidenza medio-bassi per la maggior parte dei presidi, sia in fase acuta che tardiva. Rimangono alcuni punti fermi da ricordare: la necessità di trattare una cute integra e ben idratata, l'effetto anti-infiammatorio ed idratante di dispositivi a base di **calendula** e/o **acido ialuronico**, la possibilità di utilizzare presidi topici aggiuntivi, come i **cortisonici** o la **terapia antibiotica in casi selezionati**, l'indicazione all'interruzione della radioterapia solo in presenza di lesioni essudative. Va ricordato, inoltre, che una corretta gestione della tossicità cutanea prevede sempre, al di là della competenza specialistica del radioterapista oncologo, una **collaborazione multidisciplinare con gli specialisti di riferimento**.



#### ***Flow chart dei presidi di prevenzione e trattamento della dermatite acuta da radiazioni***



#### ***Flow chart dei presidi di prevenzione e trattamento della dermatite cronica da radiazioni***

## **Bibliografia**

1. Maddock-Jennings W, Wilkinsons JM, Shillington D. Novel approaches to radiation-induced skin reactions: a literature review. *Complement Ther Clin Pract* 2005;11(4):224-231.
2. Mukesh MB, Qian W, Wah Hak CC et al. The Cambridge Breast Intensity-modulated Radiotherapy Trial: Comparison of clinician- versus patient reported outcomes. *Clinical Oncology* 2016;28(6):354-64.
3. Jo IY, Kim SW, Son SH. Dosimetric evaluation of the skin-sparing effects of 3-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for left breast cancer. *Oncotarget* 2017;8(2):3059-3063.
4. Chen GP, Liu F, White J et al. A planning comparison of 7 irradiation options al-

- lowed in RTOG 1005 for early-stage breast cancer. *Med Dosim* 2015;40(1):21-25.
5. Hamilton DG, Bale R, Jones C et al. Impact of tumor bed integration on acute and late toxicity in patients with breast cancer: a systemic review. *Breast* 2016;27:126-135.
  6. Jaggi R, Griffith KA, Boike TP. Differences in the Acute Toxic Effect of Breast radiotherapy by Fractionation Schedule. *JAMA Oncol* 2015;1:918-930.
  7. Noble-Adams R. Radiation-induced reactions: An examination of the phenomenon. *Br J Nurs* 1999;8(18):1208-1211.
  8. Porock D. Factors influencing the severity of radiation skin and oral mucosal reactions: Development of a conceptual frame work. *Eur J Cancer Care* 2002;11(1):33-43.
  9. Burris HA, Hurtig J. Radiation recall with anticancer agents. *Oncologist* 2010;15(11):1227-1237.
  10. Hird AE, Wilson J, Symons S et al. Radiation recall dermatitis: case report and review of the literature. *Curr Oncol* 2008;61(6):1086.
  11. Boussemart L, Boivin C, Claveau J, et al. Vemurafenib and radiosensitization. *JAMA Dermatol* 2013;149:855-7.
  12. Iannuzzi CM, Atencio DP, Green S, et al. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;2(3):606-13.
  13. Swift M, Morrel D, Cromartie E et al. The incidence of gene frequency of ataxia-telangiectasia in United States. *Am J Hum Genet* 1986;39(5):573-83.
  14. Swift M, Morrel D, Massey RB et al. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325(26):1831-6.
  15. Bray FN, Simmons BJ, Wolfson AH et al. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy (Review). *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; 6(2):185-206.
  16. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006.
  17. Shore RE. Radiation-induced skin cancer in humans. *Med Pediatr Oncol* 2001; 54(1):28-46.
  18. Perkins JL, Liu Y, Mitby PA, et al. Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2005; 23(16):3733-41.
  19. Ron E, Modan B, Preston D et al. Radiation-induced skin carcinomas of the head and neck. *Radiat Res* 1991;125(3):318-25.
  20. Shore RE, Moseson M, Xue X et al. Skin cancer after X-ray treatment for scalp ringworm. *Radiat Res* 2002;157(4):410-418.
  21. Karagas MR, McDonald JA, Greenberg ER, et al. Risk of basal cell and squa-

- mous cell skin cancers after ionizing radiation therapy. For the Skin Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(24):1848-53.
22. Archambeau J. Relative radiation sensitivity in the integumentary system dose response of the epidermal, microvascular, and dermal populations. *Advances in Radiation Biology* 1987;12:147-203.
  23. Canney PA, Dean S. Transforming growth factor beta: a promotor of late connective tissue injury following radiotherapy? *Br J Radiol* 1990;(752):620-623.
  24. Archambeau JO, Pezner R, Wasserman T. Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1171-1185.
  25. Mettler F. Medical Effects of Ionizing Radiation. *J Radiol Prot.* 2012.
  26. Hopewell JW. The skin: its structure and response to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol* 1990;57(4).
  27. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-1346.
  28. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Published: May 28, 2009.
  29. Lopez E, Nunez MI, Guerrero MR, et al. Breast cancer acute radiotherapy morbidity evaluated by different scoring systems. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 73(2):127-134.
  30. Neben-Wittich MA, Atherton PJ, Schwartz DJ, et al. Comparison of provider-assessed and patient-reported outcome measures of acute skin toxicity during a phase III trial of mometasone cream versus placebo during breast radiotherapy: the north central cancer treatment group (N06C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;81(2):397-402.
  31. Berthelet E, Truong PT, Musso K et al. Preliminary Reliability and Validity Testing of a New Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) in Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 2004;27(6):626-31.
  32. Noble-Adams. Radiation-induced skin reactions 3: evaluating the RISRAS. *Br J Nurs* 1999;8(19):1305-1312.
  33. Campbell IR, Illingworth MH. Can patients wash during radiotherapy to the breast or chest wall? A randomized controlled trial. *Clin Oncol* 1992;78-82.
  34. Roy I, Fortin A, Larochelle M. The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiother Oncol* 2001;58(3):333-339.
  35. Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM et al. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South Med J* 2004; 97(10):989-93.
  36. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP et al. Phase III randomized trial of Calendu-

- la officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1447-53.
37. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997;42(2):155-1561.
  38. Garibaldi E, Gatti M, Gardes MP et al. Randomized trial on the efficacy of two non-steroidal drugs in the prevention of skin damage induced by radiotherapy. *J Plastic Dermatol* 2009;5:3.
  39. Harper JL, Franklin LE, Jenrette JM et al. Skin toxicity during breast irradiation: pathophysiology and management. *South Med J* 2004;97(10):989-93.
  40. Maddock-Jennings W, Wilkinsons JM, Shillington D. Novel approaches to radiation-induced skin reactions: a literature review. *Complement Ther Clin Pract* 2005;11(4):224-31.
  41. Ravo V, Calvanese MG, Di Franco R et al. Prevention of cutaneous damages induced by radiotherapy in breast cancer: an institutional experience. *Tumori* 2011;97(6):732-6.
  42. Di Franco R, Sammarco E, Calvanese MG et al. Preventing the acute skin side effects in patients treated with radiotherapy for breast cancer: the use of corneometry in order to evaluate the protective effect of moisturizing creams. *Radiat Oncol* 2013;8:57.
  43. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP et al. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1447-53.
  44. Fenig E, Brenner B, Katz A. Topical Biafin and Lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial. *Oncology Reports* 2001; 22(8):1447-1453.
  45. Boldestrom A, Lloyd NS, Wong RKS et al. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Supportive Care Guidelines Group of Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care. Support Care Cancer* 2006;14(8):802-17.
  46. Bostrom A, Lindman H, Swartling C et al. Potent corticosteroid cream (mometasone furoate) significantly reduces acute radiation dermatitis: results from a double-blind, randomized study. *Radiother Oncol* 2001;59(3):257-65.
  47. Kedge E. A systematic review to investigate the effectiveness and acceptability of interventions for moist desquamation in radiotherapy patients. *Radiotherapy* 2009;15(3):247-257.
  48. Winter GD. Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962;193:293-4.
  49. Pinnix C, Perkins GH, Strom EA et al. Topical hyaluronic acid vs. standard of care for the prevention of radiation dermatitis after adjuvant radiotherapy

- for breast cancer: single-blind randomized phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):1089-1094.
50. Shell JA, Stanutz F, Grimm J. Comparison of moisture vapour permeable (MVP) dressings to conventional dressings for management of radiation skin reactions. *Oncol Nurs Forum* 1986;13(1):11-6.
  51. Mak SS, Lolassiotis A, Wan W et al. The effects of hydrocolloid dressing and gentian violet on radiation-induced moist desquamation wound healing. *Cancer Nurs* 2000;23(3):220-229.
  52. Hymes SR, Strom EA, Fife C. Radiation dermatitis: clinical presentation, pathophysiology, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(1):28-46.
  53. Delanian S, Porcher R, Balla-Mekias S et al. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 2003;21(13):2545-50.
  54. Jacobson G, Bhatia S, Smith BJ et al. Randomized trial of pentoxifylline and vitamin E vs standard follow-up after breast irradiation to prevent breast fibrosis, evaluated by tissue compliance meter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(3):604-608.
  55. Gothard L, Cornes P, Earl J et al. Double-blind placebo-controlled randomized trial of vitamin E and pentoxifylline in patients with chronic arm lymphoedema and fibrosis after surgery and radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol* 2004;73(2):133-139.
  56. Delanian S, Porcher R, Rudant J et al. Kinetics of response to long-term treatment combining pentoxifylline and tocopherol in patients with superficial radiation-induced fibrosis. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8570-8579.
  57. Lanigan SW, Joannides T. Pulsed dye laser treatment of telangiectasia after radiotherapy for carcinoma of the breast. *Br J Dermatol* 2003;148(1):77-79.
  58. Rossi AM, Nehal KS, Lee EH. Radiation-induced breast telangiectasias treated with the pulsed dye laser. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7(12):34-37.
  59. La Radioterapia dei tumori della mammella: indicazioni e criteri guida. Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria 2013.

## **LINFEDEMA**

**Antonella Ciabattoni<sup>1</sup>, Laura Verna<sup>2</sup>, Lucia Anna Ursini<sup>3</sup>,  
Marianna Nuzzo<sup>3</sup>**

*1 U.O.C. Radioterapia, Ospedale S. Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma*

*2 U.O.C. Radioterapia, Ospedale S. Pietro, Fatebenefratelli, Roma*

*3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università  
"G. d'Annunzio", Chieti*

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

#### ***Introduzione***

Le pazienti affette da neoplasia mammaria sono spesso lungo-sopravvivenenti: questo dato, indubbiamente positivo, si associa ad un maggior tasso di possibili sequele dei trattamenti utilizzati. Il linfedema è un effetto collaterale con significative caratteristiche di tipo fisico e psicosociale e per tale motivo è un evento temuto e considerato di impatto assai importante sulla qualità di vita dei pazienti [1,2].

Si tratta di una patologia cronica che tende ad un progressivo peggioramento con conseguenze di ordine fisico, estetico e psicologico per le pazienti che ne sono affette. In uno stadio precoce questa condizione può essere ancora reversibile, in una fase più avanzata invece si instaura una fibrosi che diventa un problema cronico: in questa situazione il linfedema non può guarire, ma può essere ridotto e tenuto sotto controllo con terapie specifiche e alcune semplici norme comportamentali.

I numeri sul rischio di linfedema da radioterapia sono limitati e spesso basati su coorti retrospettive di pazienti, con una grande eterogeneità di definizioni e di popolazioni esaminate (stadio di malattia, presenza di linfonodi ascellari, tipo di chirurgia, tecnica e dosi di radioterapia). Il trattamento radiante sulle stazioni linfonodali viene abitualmente eseguito in pazienti con un numero di linfonodi interessati  $>4$  o, in situazioni

di particolare rischio, anche con un numero inferiore [3]. Questa condotta clinica si basa su studi che hanno dimostrato una diminuzione dei tassi di recidiva loco-regionale ed un aumento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale in pazienti affette da carcinoma mammario ad alto rischio [4,5]. Il linfedema da radioterapia a carico dell'arto omolaterale e/o della mammella irradiata può manifestarsi in circa 1/3 delle pazienti lungo-sopravvivenenti [6-8]. Esso si verifica in tempi molto variabili, da poche settimane (circa 3-12) ad alcuni anni dopo il termine del trattamento. È causato da un'ostruzione o da un'interruzione di tipo meccanico delle vie linfatiche, con conseguente accumulo del liquido interstiziale a livello della mammella e/o dell'arto superiore. L'entità del linfedema è sempre in correlazione diretta con il tipo e l'entità della chirurgia, suggerendo un nesso di causalità diretta tra le due evenienze [9,10]. Anche la neuropatia post-attinica dei nervi intercostali, meno frequentemente del plesso brachiale, può essere considerata tra le cause indirette del linfedema secondario, in quanto il dolore provoca la riduzione di mobilità dell'arto superiore, della forza cinetica all'interno dei vasi linfatici del braccio e del torace, con conseguente stasi linfatica. La diffusione della tecnica della biopsia del linfonodo sentinella ha consentito di ridurre notevolmente le indicazioni della linfoadenectomia [11,12]. L'incidenza di linfedema, dopo biopsia del linfonodo sentinella, è circa 1-5% nelle diverse casistiche, almeno tre volte inferiore rispetto all'incidenza dopo linfoadenectomia ascellare [13]. Esistono evidenze che mettono in correlazione il volume irradiato con lo sviluppo dell'edema. L'irradiazione della sola ghiandola mammaria presenta un rischio di linfedema a 10 anni di circa il 2% (come dopo sola chirurgia) vs il 30% circa (fino ad arrivare al 60% in alcune casistiche) nella maggior parte dei lavori in pazienti sottoposte a irradiazione anche sui linfonodi loco-regionali [14-17]. In realtà lo sviluppo dell'edema dell'arto superiore da radioterapia non può essere valutato come evento uni-fattoriale in quanto il trattamento radiante segue spesso gli interventi di chirur-

gia sui linfonodi dell'ascella. Si tratta di un evento imprevedibile, che può accadere dopo anni dai trattamenti e, anche tra le donne senza linfedema dopo tre anni dai trattamenti, il rischio di sviluppare il sintomo è approssimativamente dell'1% all'anno per almeno 20 anni di follow-up; ciò suggerisce che il problema è sottostimato a causa dei follow-up generalmente più brevi [18]. Per una adeguata terapia è indispensabile una diagnosi corretta basata su una valutazione integrata clinica e strumentale.

Nelle pazienti con linfedema già presente, sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo si può agevolmente eseguire la diagnosi: nelle fasi precoci si può riscontrare edema dell'arto, con maggiore o minore componente tissutale fibrosclerotica, assenza del segno della fovea, nelle fasi tardive lesioni distrofiche della cute (sequele post-linfangitiche, ipercheratosi, verrucosi linfostatica ecc.) e complicanze Dermato-Linfangio-Adenitiche (DLA). Appare utile, inoltre, la valutazione delle stazioni linfonodali, per evidenziare l'associazione o meno di linfadenopatie su base infiammatoria acuta o cronica. Qualora non fosse chiara la diagnosi di linfedema o ci fosse bisogno, anche per considerazioni di ordine prognostico, di una migliore definizione diagnostica del quadro clinico, è opportuno un consulto specialistico angiologico, indirizzando il paziente allo specialista.

Abbastanza comune, specie nelle pazienti con ghiandola voluminosa o resezione chirurgica eseguita sui quadranti inferiori, è anche una condizione di *linfostasi* a livello della mammella irradiata, che può essere presente già prima di iniziare la radioterapia, o comparire dopo alcune frazioni o al termine di essa; generalmente si associa a sintomatologia di tipo infiammatorio (eritema, aumento della temperatura locale, dolore). Se non viene prontamente ed adeguatamente trattata, questa situazione evolve in una vera e propria *linfangite acuta*. Quando si evidenzia una condizione di questo tipo può essere utile iniziare una terapia con farmaci anti-infiammatori

(che hanno anche un'azione antalgica), prodotti ad azione lenitiva locale ed eventualmente terapia antibiotica con sostanze ad ampio spettro.

### **Patogenesi**

La causa fondamentale dell'edema del braccio e della regione mammaria è un sovraccarico funzionale del circolo linfatico, con squilibrio tra normale produzione di linfa e capacità di drenaggio da parte del sistema linfatico alterato. Ciò comporta un abnorme accumulo di fluidi ricchi di proteine [19], con riduzione del drenaggio del filtrato micro-vascolare [20] e ristagno delle macromolecole proteiche, degli acidi grassi a catena ramificata e delle cellule del sangue che richiamano altro liquido nell'interstizio per effetto osmotico. Tutto questo processo comporta uno stimolo infiammatorio cronico a carico delle diverse componenti della matrice interstiziale che conduce al richiamo di neutrofili, macrofagi e fibroblasti. Il risultato è un aumento disordinato del tessuto connettivo, con ispessimento fibrotico peri-linfatico e perdita di elasticità dei tessuti. La stasi proteica e la perdita di elasticità dei tessuti costituiscono, inoltre, un terreno favorevole alla crescita di batteri, responsabili di infezioni acute (linfangiti, erisipela, micosi) e croniche e in fase avanzata di fenomeni peri-linfangiosclerotici e di ostruzioni endoluminali. A livello del sovrastante derma si ha un conseguente sviluppo di metaplasia e cheratinizzazione, tanto più evidenti quanto maggiore è il grado di stasi linfatica. Nelle forme evolutive, la presenza di fenomeni compressivi, infiltrativi e trombotici, specie se associati a ipoalbuminemia, ipoproteinemia ed ipostenia muscolare, creano un ostacolo meccanico al flusso linfatico e venoso. Vengono riconosciuti, nella patogenesi del linfedema, alcuni fattori di rischio specifici: tra essi, ovviamente, tutte le condizioni direttamente correlabili ai trattamenti, quali la chirurgia (entità della dissezione ascellare, eventuali infezioni post-chirurgiche, presenza di sieromi sotto-cicatriziali da insufficiente drenaggio), la radio-

terapia (irradiazione delle stazioni linfonodali), la chemioterapia (pesanti regimi farmacologici precedenti e/o associati), la terapia ormonale.

Sono note, inoltre, alcune condizioni di base del paziente che costituiscono un rischio aspecifico, come le linfostasi da reflusso venoso, l'obesità, le vasculopatie, gli stati di impotenza funzionale del braccio, l'età avanzata, le alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico, l'ipertensione e le cardiopatie.

Un elemento di valutazione preventiva certamente noto è l'Indice di Massa Corporea (*Body Mass Index o BMI*), che mette in rapporto il peso corporeo con l'altezza: oltre valori di 25, che definiscono condizioni di sovrappeso, è dimostrato un aumentato rischio di linfedema secondario [21].

### **Scale di valutazione**

Non esiste uno standard condiviso per la definizione del linfedema. La diagnosi clinica si basa sulla misurazione, in almeno 2 valutazioni consecutive, della differenza di circonferenza del braccio trattato,  $\geq 200$  ml, in sedi precise (15 cm al di sopra e al di sotto del processo olecranico) [22].

La misurazione clinica della circonferenza non sembra essere sempre riproducibile ed affidabile. Le Linee Guida del *National Lymphedema Network* [23] indicano di adottare un sistema di misurazione bilaterale delle braccia, utilizzando un metodo standard e riproducibile, registrandolo nella cartella clinica del paziente. Le misurazioni andrebbero eseguite almeno in sei punti: circonferenza a metà mano, polso, gomito, braccio superiore appena sotto l'ascella e 10 cm distale e 10 cm prossimale rispetto all'epicondilo laterale su entrambe le braccia. Dovrebbero essere messi in atto protocolli specifici che descrivono posizioni e misure standard per queste procedure.

Le valutazioni strumentali utilizzate sono quelle della diagnostica classica (ecocolordoppler, TC ed angio-TC, RM ed

angio-RM, linfangiografia con RM, linfoscintigrafia ed immunofluorescenza).

Più utilizzati sono il perometro, che permette la valutazione del volume del braccio con l'utilizzo dei raggi infrarossi e la bio-impedenzometria, che sfrutta la capacità di una corrente elettrica di passare attraverso il braccio per determinare la quantità di fluido extracellulare [24].



### **Ruolo della diagnostica strumentale nella valutazione del linfedema**



### **Classificazione del linfedema secondo l'*American Society of Lymphology* e secondo Brunner**

In una recente Linea Guida [25] la Sezione Oncologica dell'*American Physical Therapy Association* ha chiarito il ruolo, secondo *evidence based medicine EBM*, della diagnostica nell'inquadramento clinico e diagnostico del linfedema secondario a trattamenti delle neoplasie mammarie. A seguito di una revisione sistematica degli studi pubblicati e dopo un processo strutturato di valutazione, sono state identificate le indicazioni per eseguire la diagnosi di linfedema secondario.

Le raccomandazioni per la pratica clinica sono state formulate sulla base delle evidenze pubblicate. Paradossalmente, oltre a riconoscere l'indicazione alle valutazioni strumentali, non ci sono prove per supportare un singolo strumento da utilizzare per l'esame clinico ai fini della diagnosi; solamente la misurazione della circonferenza è risultata essere la procedura da utilizzare per diagnosticare il linfedema dell'arto superiore (con o senza coinvolgimento della mano) allo stadio I° o

maggiore (**Qualità dell'evidenza: livello I, validità e accuratezza diagnostica di livello II; forza della raccomandazione: Grado B**). È risultato che anche i sintomi di gonfiore, pesantezza e intorpidimento auto-riferiti dal paziente devono essere prontamente approfonditi perché assolutamente indicativi per la diagnosi (**Forza della raccomandazione: Grado B**).

Riguardo alle modalità di misurazione si evince che la differenza di diametro  $>2$  cm non dovrebbe essere più utilizzata come criterio diagnostico a causa della scarsa precisione. (**Qualità dell'evidenza: livello II; forza della raccomandazione: Grado B**).

Vengono invece valorizzate le procedure di misurazione volumetrica: un rapporto tra i volumi (*Volume Ratio*: differenza tra il volume di base del braccio in oggetto e quello del braccio controlaterale misurati nella stessa sede e nelle stesse condizioni) di 1,04 può essere senz'altro indicativo di linfedema dell'arto superiore (**Qualità dell'evidenza: livello II; forza della raccomandazione: Grado B**), così come un differenziale di volume calcolato tra i due lati  $\geq 200$  ml (anche se valori inferiori a 200 non possono escludere una diagnosi clinica) (**Qualità dell'evidenza: accuratezza diagnostica di livello II; forza della raccomandazione: Grado B**) e, se sono disponibili misure pre-operatorie, una variazione di volume  $> 5\%$  dalla linea di base, sopra e sotto il gomito, è diagnostico di linfedema (**Qualità dell'evidenza: livello II; forza della raccomandazione: Grado B**).



**Raccomandazioni per la pratica clinica secondo EBM**



**Raccomandazioni per la pratica clinica secondo EBM**

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA TOSSICITÀ**

### ***Prevenzione***

Una vera e propria prevenzione del linfedema non viene attuata se non in condizioni di particolare rischio; essa prevede un programma complesso ed articolato con valutazione clinica del paziente, prescrizione di specifici protocolli di cura e visite di follow-up. Si tratta di un problema clinico che richiede la presa in carico globale e costante nel tempo da parte di una équipe riabilitativa formata dagli specialisti che seguono la paziente nel percorso oncologico (chirurgo, oncologo medico, oncologo radioterapista), dal fisiatra, fisioterapista, infermiere professionale e psicologo.

La letteratura sulla prevenzione primaria riguarda soprattutto le tecniche chirurgiche (linfadenectomia vs biopsia del linfonodo sentinella): si è assistito, infatti, ad una notevole riduzione del linfedema dell'arto superiore da quando si è diffuso l'approccio della biopsia del linfonodo sentinella seguita da radioterapia rispetto alla storica linfadenectomia [26].

Per quanto riguarda la radioterapia, è sempre importante valutare le reali indicazioni al trattamento radioterapico dopo la linfadenectomia, per limitare i danni ai linfatici ascellari, e l'estensione dei campi di trattamento: una riduzione dei campi di trattamento linfonodali SVC ad esempio (a comprendere da >2/3 della testa omerale fino a <1/3 della stessa, riduce la percentuale del linfedema dal 23,6% al 19,5%) [27].

Esiste, inoltre, la possibilità di eseguire manovre chirurgiche profilattiche, come ad esempio l'anastomosi venosa-linfatica dopo aver effettuato lo svuotamento ascellare [28]. Sono molte le raccomandazioni, secondo *Evidence Based Medicine*, dell'efficacia della prevenzione fisioterapica (prevenzione secondaria) verso la non prevenzione, riguardanti in particolare gli interventi precoci con la riabilitazione funzionale [29,33]. Sono stati recentemente pubblicati alcuni studi ran-

domizzati e controllati riguardanti interventi specifici per la prevenzione del linfedema già a partire da prima della chirurgia, per poi proseguire dopo [34,35]. Nella maggior parte dei lavori riportati viene raccomandato che, già in fase pre-operatoria (dal giorno prima dell'intervento), le pazienti che dovranno sottoporsi a chirurgia della mammella seguano un programma di attività fisica (esercizi di mobilizzazione del braccio e dell'articolazione scapolo-omeroale) e di semplice drenaggio linfatico manuale con finalità di prevenzione, all'interno di un percorso di follow-up fisioterapico specifico, continuato dopo l'intervento. Esiste, infine, anche una terza categoria di prevenzione, che consiste nel mantenimento di regolari controlli di follow-up congiunto a quello oncologico di base.

Non risultano invece dati certi sulle modalità di prevenzione dell'edema da radioterapia, oltre alle raccomandazioni generali che valgono per qualsiasi trattamento: limitare le indicazioni all'irradiazione dei distretti linfonodali secondo necessità clinica, identificare i volumi realmente a rischio, utilizzare tecniche che permettano il maggior risparmio degli organi critici [36,37].

### **Terapia**

In caso di sospetto clinico, è opportuno un intervento tempestivo, con una diagnosi precisa e precoce ed un adeguato trattamento fisioterapico-decongestivo, per evitare le complicanze e la irreversibilità. In caso di infezioni sovrapposte l'approccio terapeutico del linfedema è principalmente di tipo medico; la terapia elettiva è quella con **antibiotici** (particolarmente utili quelli attivi sullo Streptococco  $\beta$ -emolitico e/o corticosteroidi sistemici); se il problema è indipendente da infezioni il trattamento può essere identificato in due categorie di intervento: chirurgica e conservativa.

La prima non si differenzia sostanzialmente dall'approc-

cio riabilitativo utilizzato in prevenzione e si basa su tecniche fisioterapiche atte a ridurre il volume dell'arto e a mantenere lo stato di integrità della cute e delle strutture di supporto [32]. Le modalità di intervento prevedono, oltre al drenaggio linfatico manuale ed alla mobilizzazione del braccio e della spalla, l'eventuale bendaggio o l'applicazione di manicotto/elastocompressione per evitare l'iperaccumulo distale di linfa. In casi selezionati può essere utile l'impiego della pompa pneumatica a compressione intermittente; di ulteriore aiuto sono, come in prevenzione, il supporto psicologico e la terapia occupazionale [38-40].

Queste raccomandazioni sono state convalidate in studi clinici, anche se l'effetto del drenaggio linfatico manuale è stato messo in discussione da un unico studio randomizzato ed ormai datato [41-43].

In casi selezionati la terapia riabilitativa può essere combinata alle nuove metodiche di microchirurgia oggi sviluppate, per aiutare i pazienti in un percorso integrato chirurgico e fisico. Il trattamento chirurgico si caratterizza per vari livelli di intervento: dalle metodiche ablative o di escissione, alle anastomosi linfatiche o linfo-venose (LVA), fino al trapianto di linfonodi. Gli interventi di microchirurgia consentono un miglioramento del linfedema di entità variabile, in funzione della gravità al momento della diagnosi e delle condizioni dei linfatici. Il trattamento microchirurgico del linfedema ha, come obiettivo principale, il controllo della malattia, per evitare che possa ulteriormente progredire, provocando un peggioramento delle condizioni della paziente e l'aggravamento delle limitazioni funzionali [44].



### **Flow chart dei presidi di profilassi e trattamento del linfedema**

## Bibliografia

1. Ahmed RL, Schmitz KH, Prizment AE et al. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(3):981-991.
2. Khan F, Amatya B, Pallant JF et al. Factors associated with long-term functional outcomes and psychological sequelae in women after breast cancer. *Breast* 2012;21(3):314-320.
3. Ceilley E, Jaggi R, Goldberg S et al. Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):365-373.
4. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997;337(14):949-955.
5. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(2):116-126.
6. Hayes SC, Janda M, Cornish B et al. Lymphoedema following breast cancer: incidence, risk factors and effect on upper body function *J Clin Oncol* 2008;26:3536-3542.
7. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L et al. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol* 2006;15(3):153-165.
8. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymphnode biopsy or axillary dissection: patient perceptions and precautionary behaviors. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5220-5226.
9. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF et al. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol* 2009;16(7):1959-1972.
10. Clark B, Sitsia J Harlow W. Incidence and risk of arm oedema following treatment for breast cancer: a three-year follow-up study. *Q J Med* 2005;98(5):343-348.
11. Giordano AE, Hunt KK, Ballman KV et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011;305(6):569-575.
12. Weber WP, Barry M Stempel MM et al. A 10-year trend analysis of sentinel lymph node frozen, section and completion axillary dissection for breast cancer. Are these procedures becoming obsolete? *Ann Surg Oncol* 2012;19(1):225-232.
13. McLaughlin S A, Wright M J, Morris K T et al. Prevalence of lymphedema in

- women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:5213-5219.
14. Cho Y, Do J, Jung S et al. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary lymphedema in breast cancer patients: a pilot study. *J Clin Oncol* 2016.
  15. Di Sipio T, Rye S, Newman B et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(6):500-515.
  16. Gartner R, Jensen MB, Kronborg L et al. Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment—a nationwide study of prevalence and associated factors. *Breast* 2010;19(6):506-515.
  17. McCaulley L, Smith J. Diagnosis and treatment of lymphedema in patients with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2014;18(5):E97-102.
  18. Petrek JA, Senie RT, Peters M et al. Lymphedema in a cohort of breast carcinoma survivors 20 years after diagnosis. *Cancer* 2001;92(6):1368-1377.
  19. Cheville AL, Mcgarvey CL, Petrek JA et al. The grading of lymphedema in oncology clinical trials. *Seminars in radiation oncology*. *Cancer* 2003;13(3):214-225.
  20. Hodkinson M. Lymphoedema: applying physiology to treatment. *Eur J Cancer Care* 1992;1(2):19-23.
  21. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR et al. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 2011;853-857.
  22. Ancukiewicz M, Russell TA, Otoole J et al. Standardized method for quantification of developing lymphedema in patients treated for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;22(4):358-359.
  23. National Lymphedema Network Medical Advisory Committee, Position Paper: Screening and Measurement for Early Detection of Breast Cancer Related Lymphedema December 2013.
  24. Tretbar LL, Morgan CL, Simonian SJ et al. Lymphedema: diagnosis and treatment. Springer 2007.
  25. Levenhagen K, Davies C, Perdomo M et al. Diagnosis of Upper-Quadrant Lymphedema Secondary to Cancer: Clinical Practice Guideline From the Oncology Section of APTA. *Rehabil Oncol* 2017;35(3):E1-E18.
  26. Rutgers J T, Donker M. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1303-1310.
  27. Chandra RA, Miller LC. Radiation therapy risk factors for development of lym-

- phedema in patients treated with regional lymphnode irradiation for Breast Cancer. *Int JRO Biool Phys* 2015;91(4):760-764.
28. Boccardo F, Casabona F, Friedman D et al. Lymphatic microsurgical preventing healing approach (LYMPHA) for primary surgical prevention of breast cancer-related lymphedema: over 4 years follow-up. *Microsurgery* 2014;38(3):136-45.
  29. Bosompra K, Ashikaga T, O'Brien PJ et al. Knowledge about preventing and managing lymphedema: a survey of recently diagnosed and treated breast cancer patients. *Patient Educ Couns* 2002;47(2):155-163.
  30. Moseley AL, Piller NB, Carati CJ. The effect of gentle arm exercise and deep breathing on secondary arm lymphedema. *Lymphology* 2005;38(3):136-145.
  31. Park HJ, Lee H, Chung SH. Incidence and risk factors of breast cancer Lymphoedema. *J Clin Nurs* 2008;17(11):1450-1459.
  32. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. A randomized controlled trial of weight reduction as a treatment for breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007;110(8):1868-1874.
  33. Shaw C, Mortimer P, Judd PA. Randomized controlled trial comparing a lowfat diet with a weight reduction diet in breast cancer-related lymphedema. *Cancer* 2007;109(10):1949-1956.
  34. Lacomba MT, Sanchez MJ, Goi AZ et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomized, single blinded, clinical trial. *Br Med Journal* 2010;340:b5396.
  35. Ays J, Arıkan Donmez R, Sevgısın Kapucu P. The effectiveness of a clinical and home-based physical activity program and simple lymphatic drainage in the prevention of breast cancer-related lymphedema: a prospective randomized controlled study. *European Journal of Oncology Nursing* 2017;31:
  36. Meek AG. Breast radiotherapy and lymphedema. *Cancer* 1998;83(S12B):2788-2797.
  37. Indicazioni e Criteri Guida nel trattamento delle Neoplasie Mammarie, AIRO, 2013.
  38. Rockson SG, Miller LT, Walder AL et al. American Cancer Society Lymphedema Workshop. Workgroup III: Diagnosis and management of lymphedema, *Cancer* 1998;83(12 Suppl. American):2882-2885.
  39. Kasseroller RG, The Vodder School: the Vodder method. *Cancer* 1998;83(12 Suppl American):2840-2842.
  40. Leduc O, Leduc A, Bourgeois P et al. The physical treatment of upper limb Edema. *Cancer* 1998;83(12 Suppl. American):2835-2839.
  41. Rockson SG. Diagnosis and management of lymphatic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(10):799-806.
  42. Hamner JB, Flemming MD. Lymphedema therapy reduces the volume of ede-

- ma and pain patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1904-1908.
43. Andersen L, Jris HI, Erlandsen M et al. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage: a randomized study. *Acta Oncol* 2000;39(3):399-405.
  44. Visconti G, Hayashi A, Salgarello M et al. Supermicrosurgical T-shaped lymphaticovenular anastomosis for the treatment of peripheral lymphedema: bypassing lymph fluid maximizing lymphatic collector continuity. *Microsurgery* 2016;36(8):714-715.

## Scale di valutazione della tossicità cutanea



SCALA	DESCRIZIONE	VANTAGGI E/O LIMITAZIONI
Radiation Therapy Oncology Group Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (1985) (Cox et al. 1995)	Valuta l'intensità o la gravità della reazione. Scala 0-4.	Assenza di dati pubblicati sulla affidabilità o validità. Osservazione dei cambiamenti fisiologici. Comunemente usata nei trials clinici.
Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization For Research And Treatment of Cancer Toxicity Criteria (Cox et al, 1995)	Valuta le complicazioni tardive Scala 1-4 Acute: <90 giorni dalla fine del trattamento Tardive: >90 giorni dalla fine del trattamento Valuta anche fibrosi, indurimento, retrazione cutanea e necrosi.	Assenza di dati pubblicati sulla affidabilità o validità. Osservazione dei cambiamenti fisiologici. Non considera i sintomi o la soggettività del paziente.
Common Terminology Criteria for Adverse Events (V4.03) (Catlin-Hurth et al, 2002)	Strumento di report degli eventi avversi. Scala di severità. Rash: dermatite associata con la radiazione. Scala 0-5 Gradi di desquamazione.	Assenza di dati pubblicati sulla affidabilità o validità. Osservazione dei cambiamenti fisiologici. Non considera i sintomi o la soggettività del paziente.

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

<p>Skin Toxicity Assessment Tool (STAT) (Berthelet et al, 2004)</p>	<p>Tre aree di valutazione. Fattori del paziente e del trattamento che influiscono sull'incidenza e l'intensità della radiodermite. Scoring oggettivo dei gradi di desquamazione.</p>	<p>Risultati di affidabilità e validità preliminari riportati (Berthelet et al, 2004). Semplice da usare nel setting clinico. Rapida da somministrare.</p>
<p>Radiation-induced Skin Reaction Assessment Scale (RISRAS) (Noble-Adams 1999)</p>	<p>Categorie pesate per lo score complessivo che incorpora l'effetto sul paziente. Scala dei sintomi (es. bruciore, prurito). Valutazione dei segni (es. eritema, desquamazione secca).</p>	<p>Strumento di valutazione infermieristica. Valutazione oggettiva dell'osservatore e percezione del paziente e dei sintomi. Affidabilità e validità riportate. Non è stata ampiamente usata nella ricerca pratica.</p>

## Misure profilattiche e gestione della dermatite acuta



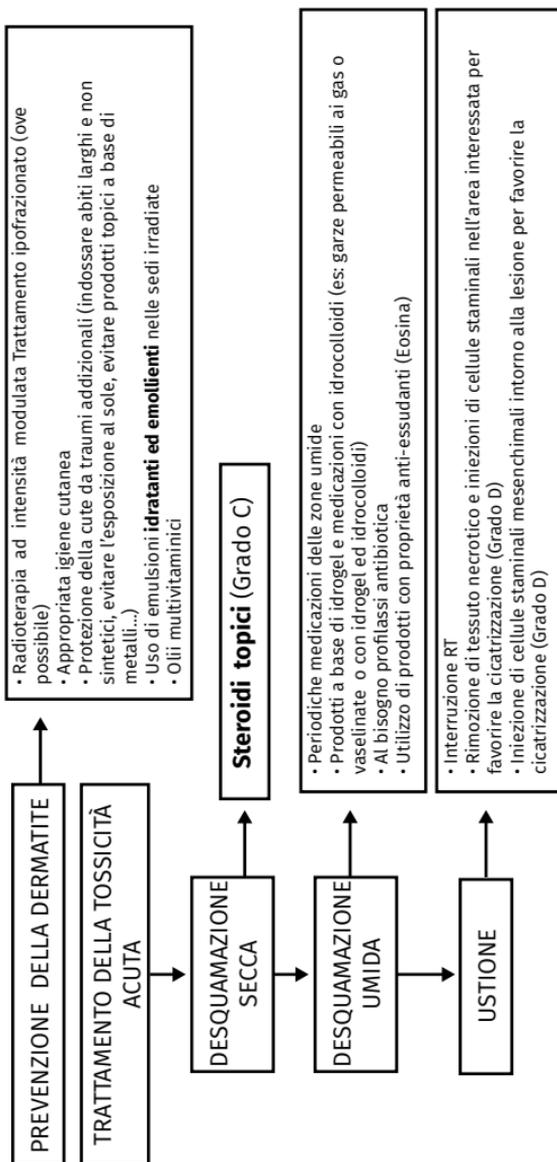
<b>Prevenzione</b>	<b>Evidenze</b>
Appropriata igiene cutanea	Lavare con sapone delicato e acqua tiepida per la preservazione della barriera cutanea
Protezione della cute da traumi addizionali	Uso di steroidi topici per prevenire lo sviluppo e rallentare la progressione della dermatite (Grado B) Indossare abiti larghi, evitare l'esposizione al sole, evitare prodotti topici a base di metalli, usare creme a base di acqua senza lanolina.
<b>Trattamento</b>	<b>Evidenze</b>
Desquamazione secca	Steroidi topici a bassa e media potenza diminuiscono la progressione e l'intensità del prurito, del bruciore e dell'irritazione (Grado C)
Desquamazione umida	Trattamento delle lesioni con prodotti a base di idrogel e medicazioni con idrocolloidi
Ustioni da radiazione	Rimozione di tessuto necrotico e iniezioni di cellule staminali nell'area interessata per favorire la cicatrizzazione. Iniezione di cellule staminali mesenchimali intorno alla lesione per favorire la cicatrizzazione (Grado D)

## Gestione della dermatite cronica e fibrosi radio-indotta

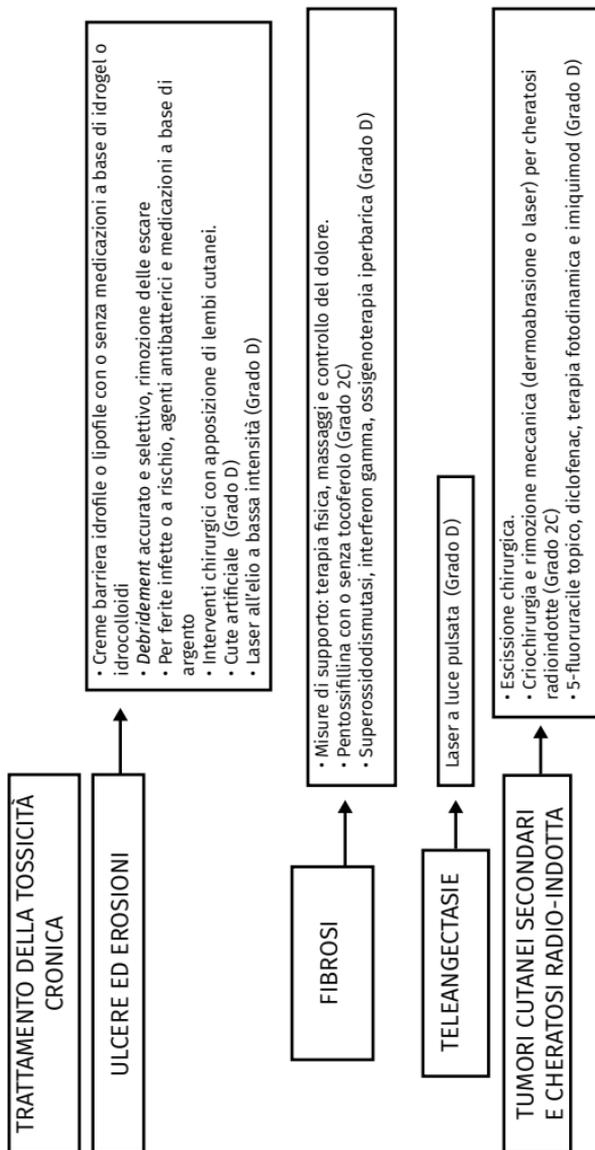


Reazioni tardive o complicazioni	Trattamento
Ulcere ed erosioni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creme barriera idrofile o lipofile con o senza medicazioni a base di idrogel o idrocolloidi.</li> <li>• <i>Debridement</i> accurato e selettivo, rimozione delle escare.</li> <li>• Per ferite infette o a rischio, agenti antibatterici e medicazioni a base di argento.</li> <li>• Interventi chirurgici con apposizione di lembi cutanei.</li> <li>• Cute artificiale (Grado D).</li> <li>• Laser all'elio a bassa intensità (Grado D).</li> </ul>
Fibrosi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Misure di supporto: terapia fisica, massaggi e controllo del dolore.</li> <li>• Pentossifilina con o senza tocoferolo (Grado 2C).</li> <li>• Superossidodismutasi, interferon gamma, ossigenoterapia iperbarica (Grado D).</li> </ul>
Teleangectasie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laser a luce pulsata (Grado D).</li> </ul>
Tumori cutanei secondari e cheratosi radio-indotta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escissione chirurgica.</li> <li>• Criochirurgia e rimozione meccanica (dermoabrasione o laser) per cheratosi radioindotte (Grado 2C).</li> <li>• 5-fluoruracile topico, diclofenac, terapia fotodinamica e imiquimod (Grado D).</li> </ul>

## Flow chart dei presidi di prevenzione e trattamento della dermatite acuta da radiazioni



## Flow chart dei presidi di prevenzione e trattamento della dermatite cronica da radiazioni



## Ruolo della diagnostica strumentale nella valutazione del linfedema



<b>Modalità</b>	<b>Benefici e indicazioni</b>
Eco Doppler	Mappatura dell'anatomia linfonodale
Eco color doppler	Mappatura dell'anatomia linfonodale Identificazione dell'anatomia vascolare del linfonodo per pianificarne una trasposizione
Tomografia computerizzata (TC)	Mappatura dell'anatomia linfonodale
Risonanza magnetica (RM)	Diagnosi di linfedema; mappatura dell'anatomia linfonodale
Angio- RM	Mappatura dell'anatomia linfonodale Identificazione dell'anatomia vascolare del linfonodo per pianificarne una trasposizione
Linfangio- RM	Diagnosi di linfedema; misure e identificazione del diametro dei vasi linfatici e decorso
Immunoflorescenza al verde di indocianina	Identificazione dell'anatomia dei vasi linfatici e patofisiologia; planning preoperatorio; guida intraoperatoria
Linfoscintigrafia	Guida intraoperatoria

## Classificazione del linfedema secondo l'American Society of Lymphology e secondo Brunner



Grado	Sintomi	Differenza circonferenziale	Linfoscintigrafia	Management
<b>0</b>	Reversibili	<10%	Occlusione parziale	Riabilitazione
<b>I</b>	Lievi	10-19%	Occlusione parziale	Anastomosi linfatico-venose, liposuzione, riabilitazione
<b>II</b>	Moderati	20-29%	Occlusione totale	Anastomosi linfatico-venose, trasposizione linfonodale
<b>III</b>	Severi	30-39%	Occlusione totale	Trasposizione linfonodale + procedure addizionali
<b>IV</b>	Molto severi	>40%	Occlusione totale	Procedura di Charles + trasposizione linfonodale

Stadio 0 - Latenza (paziente a rischio)	La capacità di trasporto è ridotta. Non c'è edema visibile. Sintomi soggettivi di pesantezza.
Stadio 1 – Linfedema reversibile	Accumulo di edema ricco in proteine. Fovea. Ridotta elevazione. No fibrosi. (Aumento <20%)
Stadio 2 – Linfedema irreversibile spontaneamente	Accumulo di edema ricco in proteine. Il segno della fovea diventa progressivamente difficoltoso. Fibrosi. (Aumento 20-40%)
Stadio 3 – Elefantiasi linfostatica	Accumulo di edema ricco in proteine. Fibrosi, sclerosi, cambiamenti della cute, ipercheratosi, elefantiasi. (Aumento >40%)

## Raccomandazioni per la pratica clinica secondo EBM

Quadro clinico	Raccomandazioni
Pazienti a rischio per linfedema secondario	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomi soggettivi di gonfiore, pesantezza dovrebbero essere investigati per una diagnosi precoce (Grado B)</li> <li>• La palpazione per la fibrosi, fovea e qualità complessiva del tessuto possono essere clinicamente utili per la stadiazione; tuttavia non sono state investigate a scopi diagnostici (Opinione degli esperti)</li> <li>• Se si utilizza un questionario per aiutare la diagnosi, dovrebbero essere considerati il <i>Norman Questionnaire</i> o il <i>Morbidity Screening Tool</i> (Grado B)</li> </ul>
Pazienti a rischio o ad uno stadio precoce di linfedema degli arti superiori (ILS 0-1)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'analisi della bioimpedenza (BIA) dovrebbe essere usata per valutare il linfedema allo stadio subclinico/precoce (Grado B)</li> <li>• Un valore soglia &gt;7 dovrebbe essere usato per la diagnosi del linfedema correlato al tumore del seno quando non sia disponibile una valutazione baseline preoperatoria (Grado B)</li> <li>• Un valore soglia &gt;10 al di sopra del basale preoperatorio dovrebbe essere usato per la diagnosi di linfedema da neoplasia della mammella (Grado B)</li> <li>• La valutazione preoperatoria mediante BIA può evidenziare precocemente i cambiamenti nei fluidi tissutali segno di linfedema (Grado B)</li> <li>• La valutazione volumetrica mediante la misurazione delle circonferenze dovrebbe essere usata per diagnosticare il linfedema (Grado B) ma può non individuare gli stadi subclinici/precozi (Opinione degli esperti)</li> <li>• Quando si usano le misurazioni delle circonferenze dovrebbe essere calcolato il volume (Grado B)</li> <li>• Il volume differenziale tra i lati <math>\geq 200</math> mL o un rapporto volumetrico <math>&gt; 1.04</math> aiuta a considerare la diagnosi di linfedema ma valori <math>&lt; 200</math> mL non può escluderlo (Grado B)</li> <li>• La valutazione del volume d'immersione può essere usato nella diagnosi del linfedema ma è limitata dall'utilità clinica (Grado B)</li> <li>• I metodi di misurazione volumetrica non sono intercambiabili (Grado A)</li> </ul>

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

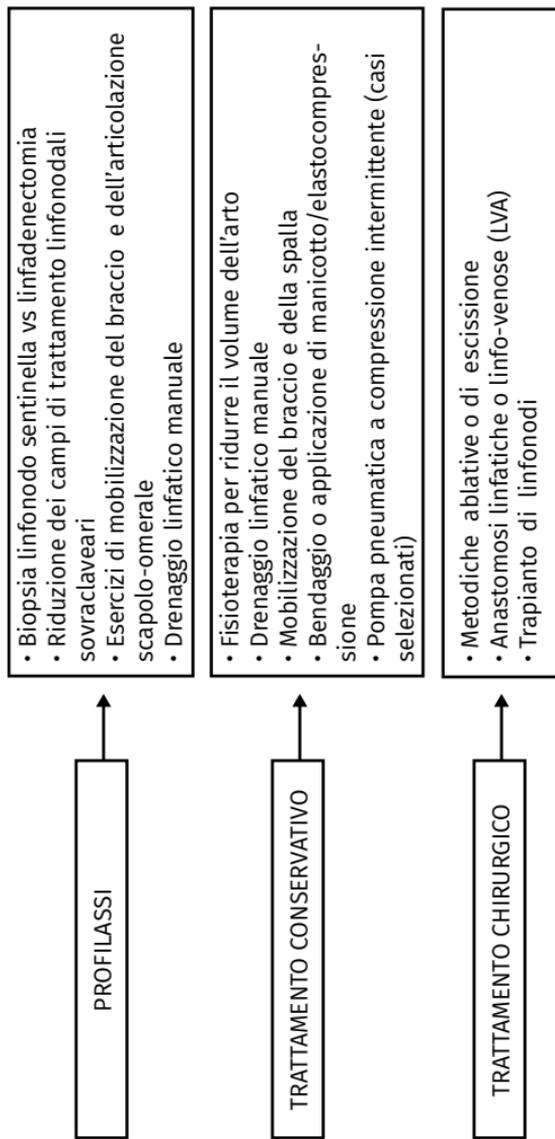
<p>Linfedema degli arti superiori moderato o diagnosticato (ILS I)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'analisi della bioimpedenza è meno utile nella diagnosi del linfedema a questo stadio, e i sintomi soggettivi o le misure volumetriche dovrebbero essere usati (Grado B). L'accuratezza della bioimpedenza nella diagnosi del linfedema moderato/avanzato può diminuire a causa della fibrosi dei tessuti (Opinione degli esperti).</li> <li>• La valutazione volumetrica dovrebbe essere effettuata e usata nella diagnosi del linfedema (Grado B).</li> <li>• Quando si usano le misurazioni delle circonferenze dovrebbe essere calcolato il volume (Grado B)</li> <li>• Il volume differenziale tra i lati <math>\geq 200</math> mL o un rapporto volumetrico <math>&gt; 1.04</math> aiuta a considerare la diagnosi di linfedema ma valori <math>&lt; 200</math> mL non può escluderlo (Grado B)</li> <li>• La valutazione del volume d'immersione può essere usato nella diagnosi del linfedema ma è limitata dall'utilità clinica (Grado B)</li> <li>• I metodi di misurazione volumetrica non sono intercambiabili (Grado A)</li> </ul>
<p>Linfedema degli arti superiori avanzato (ILS II)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Al progredire dei cambiamenti tissutali, l'eccesso di liquidi può diminuire ma l'aumento di volume può rimanere per fibrosi, aumentata apposizione di grasso e altri cambiamenti cutanei. (Grado B)</li> <li>• La valutazione volumetrica dovrebbe essere effettuata e usata nella diagnosi del linfedema (Grado B).</li> <li>• Quando si usano le misurazioni delle circonferenze dovrebbe essere calcolato il volume (Grado B)</li> <li>• Il volume differenziale tra i lati <math>\geq 200</math> mL o un rapporto volumetrico <math>&gt; 1.04</math> aiuta a considerare la diagnosi di linfedema ma valori <math>&lt; 200</math> mL non può escluderlo (Grado B)</li> <li>• La valutazione del volume d'immersione può essere usato nella diagnosi del linfedema ma è limitata dall'utilità clinica (Grado B)</li> <li>• I metodi di misurazione volumetrica non sono intercambiabili (Grado A)</li> <li>• L'ecografia dovrebbe essere usata per diagnosticare i cambiamenti tissutali sottostanti (Grado B)</li> </ul>

## Raccomandazioni per la pratica clinica secondo EBM



Linfedema della mano	<p>Pochi studi sono disponibili per guidare la diagnosi di linfedema della mano. La valutazione del volume di immersione e il metodo della "figura dell'otto" della misura circonferenziale può essere usato per la valutazione ma non sono stati studiati come test diagnostici (Parere degli esperti)</p>
Linfedema del tronco o mammelle	<p>Pochi studi sono disponibili per guidare la diagnosi di linfedema della mammella o del tronco. L'ecografia ha il potenziale di determinare cambiamenti tissutali compatibili con stadi differenti di linfedema (Grado C)</p> <p>La costante dielettrica tissutale è uno strumento diagnostico emergente che può essere utile nella valutazione del linfedema (Grado C)</p>
Linfedema della testa e del collo	<p>I criteri di valutazione del linfedema e della fibrosi della testa e del collo modificati quando sono combinati con le misurazioni circonferenziali possono essere utili a scopi diagnostici (Parere degli esperti)</p> <p>La misura circonferenziale al punto più alto del collo può essere usata nella valutazione (Parere degli esperti)</p> <p>La costante dielettrica tissutale è uno strumento diagnostico emergente che può essere utile nella valutazione del linfedema (Parere degli esperti)</p>

## Flow chart dei presidi di profilassi e trattamento del linfedema



## **5. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DELL'APPARATO GASTROENTERICO**

**Revisori:** Vincenzo Valentini<sup>1</sup>, Mattia Falchetto Osti<sup>2</sup>,  
Francesco Deodato<sup>3</sup>, Maurizio Valeriani<sup>2</sup>, Domenico Genovesi<sup>4</sup>

*1 Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

*2 Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Roma*

*3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Fondazione 'Giovanni Paolo II', Università Cattolica S. Cuore, Campobasso*

*4 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

### **NAUSEA, VOMITO E TOSSICITÀ EPATOLOGICA**

**Francesco Cellini<sup>1</sup>, Gian Carlo Mattiucci<sup>2</sup>, Silvia Longo<sup>2</sup>,  
Luciana Caravatta<sup>3</sup>**

*1 Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma*

*2 Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

*3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

Nausea e vomito sono sintomi riscontrabili sia nel corso di trattamenti radianti a carico dell'encefalo (come diretto effetto dell'edema correlato alla lesione stessa o radioindotto) che dell'addome superiore: in questo paragrafo si farà riferimento a quest'ultima circostanza e non si farà specifico riferimento alla componente di tali sindromatologie indotta od amplificata da trattamenti chemioterapici concomitanti o sequenziali a quello radiante. La patogenesi è da ascrivere ad un effetto sulle mucose gastriche, duodenali ed intestinali in genere. I sintomi gastrointestinali sono sia correlati al danno acuto a carico della mucosa che a processi di natura infiammatoria e risultano generalmente reversibili. Le manifestazioni cliniche del danno gastrointestinale radioindotto possono presentarsi sia precocemente nel corso della radioterapia o subito dopo la fine del trattamento.

Tipicamente i sintomi sono considerati acuti se si verificano durante il trattamento o entro i 90 giorni successivi e cronici se si verificano dopo 90 giorni dal termine della terapia radiante [1]. Oltre che da nausea e vomito, da un punto di vista clinico i sintomi precoci di danno a carico dell'intestino tenue possono essere anche rappresentati da diarrea, dolori addominali di tipo crampiforme, inappetenza e dimagrimento. Essi tendono a manifestarsi durante le prime due settimane di terapia e possono essere il risultato di un danno diretto alla mucosa del piccolo intestino che causa atrofia epiteliale, ridotto afflusso di sangue nonché del rilascio di citochine infiammatorie [1,2]. I sintomi acuti generalmente recedono entro tre settimane dal completamento della radioterapia e le cellule staminali alla base delle cripte rigenerano completamente l'epitelio intestinale. Nausea, vomito, dispepsia si riscontrano in circa il 50% dei pazienti dopo un trattamento di radioterapia a livello dell'addome superiore. Questi sintomi possono verificarsi immediatamente o entro poche ore dopo il trattamento radiante a livello dello stomaco o dell'intestino tenue.

Lo strumento di valutazione raccomandato per la registrazione e valutazione di effetti collaterali quali nausea e vomito è la scheda "Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)" (v 4.0).

Il fegato viene spesso irradiato incidentalmente nel corso dei trattamenti di tumori dell'addome superiore, del polmone (nelle zone inferiori), dell'esofago distale o dello stomaco e pancreas (in condizioni pre- o post-operatorie). È da considerare un organo "in parallelo" ai fini della valutazione dei vincoli di dose per la tossicità radioindotta. Variazioni dei parametri della funzionalità epatica sono comuni durante e dopo il trattamento radiante, presumibilmente legati a fenomeni di flogosi locale, autolimitanti [2]. La malattia epatica radioindotta (RILD, RT-induced liver disease) viene generalmente classificata in due categorie: "classica" e "non classica". La va-

riante “classica” comporta epatomegalia in assenza di ittero, ascite, e di solito si manifesta tra 2 settimane e 3 mesi dopo la radioterapia. Si osserva anche un aumento dei valori di fosfatasi alcalina (più di due volte il limite superiore del valore di riferimento). Dal punto di vista patogenetico si verificano: occlusione ed oblitterazione delle vene centrali dei lobuli epatici, congestione retrograda e necrosi epatocitaria secondaria. Le opzioni terapeutiche sono limitate e può provocare insufficienza epatica e morte. La variante “non classica” della RILD si manifesta generalmente tra una settimana e tre mesi dopo la terapia e comporta elevati livelli di transaminasi epatiche (più di cinque volte il limite superiore della norma) o una riduzione della funzionalità epatica (misurata da un peggioramento dello score Child-Pugh), in assenza dei sintomi della malattia classica. La radiologia del distretto addominale, con l'impiego della Tomografia Computerizzata e della Risonanza Magnetica, può evidenziare aree di danno con bassa attenuazione o aree di atrofia in corrispondenza dei segmenti epatici irradiati [3,4].

È utile riferirsi per le valutazioni iniziali e per il monitoraggio della funzionalità epatica, alla classificazione di Child-Pugh, che tiene conto di diversi valori che possono essere presentati da albumina, bilirubina, INR, e dalla presenza di ascite ed encefalopatia.



#### **Nausea e Vomito - *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0***



#### **Classificazione *Child-Pugh***

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE TOSSICITÀ**

La comparsa di nausea, vomito e tossicità epatologica è molto variabile da un paziente all'altro. Alcuni manifestano solo effetti lievi, altri più fastidiosi, ciò dipende sia dalle condizioni di salute generali, sia dalla sede del tumore e dal tipo di trattamento cui si è sottoposti.

### ***RINV (Radiotherapy-induced nausea and vomiting) e CINV (Chemotherapy-induced nausea and vomiting)***

Nonostante i progressi medici degli ultimi 30 anni, il vomito e soprattutto la nausea, continuano ad essere due dei più angoscianti effetti collaterali delle terapie antitumorali.

La nausea e il vomito associati alla chemioterapia (CINV) e alla radioterapia (RINV), se non adeguatamente controllati, possono associarsi a una morbidità significativa, ridurre l'attività funzionale e la qualità di vita dei pazienti, aumentare l'utilizzo di risorse dei sistemi sanitari e in alcuni casi compromettere l'aderenza al trattamento.

Il rischio di nausea e vomito a seguito di trattamenti oncologici dipende da numerosi fattori, in parte legati alle caratteristiche del paziente (età giovanile, sesso femminile, predisposizione) e in parte associati al trattamento (emetogenicità intrinseca dei farmaci e dosi somministrate).



### **Fattori di rischio correlati a nausea e vomito**

Sulla base del grado di emetogenicità, gli agenti chemioterapici sono stati classificati in 4 gruppi di rischio emetico [5]:

- alto;
- moderato;
- basso;
- minimo.

La comparsa di CINV è caratteristicamente bifasica, ragione per cui le raccomandazioni per la terapia antiemetica vengono indirizzate alla prevenzione della fase acuta (prime 24 ore) e della fase tardiva (>24 ore dopo la chemioterapia). La prevenzione della fase acuta è di grande importanza perché i pazienti che presentano CINV durante un ciclo di terapia sono a maggior rischio di sviluppare nausea e vomito anticipatori durante i cicli successivi.



### **Classificazione del grado di emetogenicità degli agenti chemioterapici**

Diverse classi di farmaci sono oggi disponibili, da soli o in associazione, per la prevenzione della nausea e del vomito a seguito di trattamenti oncologici.

Fra questi i principali sono:

- Desametasone: sebbene il meccanismo dell'azione antiemetica dei glucocorticoidi non sia del tutto chiaro, somministrati per via endovenosa ad alte dosi questi farmaci sono in grado di ridurre l'incidenza di CINV, specie se in associazione con altri antiemetici.
- 5-HT<sub>3</sub> antagonisti (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron): gli agenti chemioterapici possono indurre il vomito tramite attivazione di fibre afferenti vagali, mediata dalla liberazione di serotonina, meccanismo

che viene bloccato da questi farmaci. I 5-HT3 antagonisti sono molto importanti nella prevenzione della fase acuta dell'emesi [5].

- NK1 antagonisti (aprepitant, fosaprepitant, rolapitant, netupitant): classe di farmaci innovativa derivante dalla scoperta del ruolo del recettore della neurochinina 1 nella CINV. A differenza dei 5-HT3 antagonisti, appaiono efficaci nel blocco sia della fase acuta e sia della fase tardiva [5].
- Antagonisti del recettore della dopamina (ad es. Metoclopramide): agiscono bloccando la dopamina, uno dei mediatori maggiormente coinvolti nella regolazione della risposta emetica. Tuttavia, l'utilizzo di metoclopramide va effettuato con prudenza, poiché può essere associato a effetti collaterali neurologici anche gravi [5].



### Farmaci per la prevenzione della nausea e del vomito

Per quanto riguarda la prevenzione di nausea e vomito acuti negli schemi chemioterapici ad alto rischio emetico, che non siano doxorubicina più ciclofosfamide (non-AC) è raccomandata: una combinazione di 3 farmaci composta da singole dosi di un 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant), da somministrare prima della chemioterapia (**grado di raccomandazione A**).

Nei pazienti che ricevono chemioterapie non-AC altamente emetogene trattati con una combinazione di un NK1 antagonista, un 5-HT3 antagonista e desametasone per la prevenzione della nausea e vomito acuti, è suggerito l'uso di desametasone nei giorni da 2 a 4 per la prevenzione della nausea e vomito tardivi, se viene usato al giorno 1 aprepitant 125 mg,

devono essere utilizzati desametasone 8 mg x 1 (giorni 2-4) + aprepitant 80 mg x 1 (giorni 2-3). Oppure le linee guida presentano, come opzione ulteriore in assenza di aprepitant, l'utilizzo di desametasone 8 mg x 2 (giorni 2-4) + metoclopramide 20 mg x 4 (giorni 2-4), ma questo dosaggio di metoclopramide in Italia non è utilizzabile a causa della nota AIFA sui possibili effetti collaterali.

Nelle donne con cancro della mammella che ricevono chemioterapie contenenti antracicline e ciclofosfamide (AC), per la prevenzione di nausea e vomito acuti è raccomandata una combinazione di 3 farmaci composta da singole dosi di un 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista (aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant), da somministrare prima della chemioterapia (**grado di raccomandazione A**). Nota: se un antagonista del recettore NK1 non è disponibile per la chemioterapia AC, palonosetron è l'antagonista del recettore 5-HT3 preferito.

Nelle donne con cancro della mammella trattate con una combinazione di un 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista per la prevenzione della nausea e vomito tardivi, aprepitant o desametasone dovrebbero essere usati nei giorni 2 e 3, oppure nessuna profilassi antiemetica dovrebbe essere somministrata se fosaprepitant, netupitant o rolapitant sono stati usati al giorno 1 (**grado di raccomandazione B**). Se aprepitant 125 mg viene usato al giorno 1, allora aprepitant 80 mg x 1 (giorni 2-3) oppure desametasone 4 mg x 2 (giorni 2-3) dovrebbero essere impiegati.

Per la prevenzione della nausea e vomito acuti nei pazienti trattati con chemioterapie moderatamente emetogene, è raccomandato l'uso di un 5-HT3 antagonista più desametasone (**grado di raccomandazione B**).

Nei pazienti che ricevono chemioterapie contenenti carboplatino, è raccomandato l'uso di un NK1 antagonista in combina-

zione con un 5-HT3 antagonista e desametasone (**grado di raccomandazione B**).

### ***Prevenzione di nausea e vomito tardivi***

Nei pazienti trattati con chemioterapia moderatamente emetogena con un potenziale riconosciuto per l'insorgenza di nausea e vomito tardivi (ad es. oxaliplatino, antracicline, ciclofosfamide), può essere preso in considerazione l'uso di desametasone nei giorni 2 e 3 (**grado di raccomandazione C**). Nessuna profilassi di routine per la nausea e vomito tardivi può essere raccomandata per tutti gli altri pazienti che ricevono chemioterapie moderatamente emetogeniche (**grado di raccomandazione D**).

Nei pazienti trattati con carboplatino, se aprepitant 125 mg è utilizzato al giorno 1, è raccomandato aprepitant 80 mg ai giorni 2 e 3. Se altri NK1 antagonisti sono stati usati al giorno 1, non è suggerito l'uso di profilassi addizionale per la nausea e vomito tardivi [5] (**Grado di raccomandazione B**).

Nausea e vomito indotti dalla radioterapia (RINV) sono ancora spesso sottovalutati, sebbene il fenomeno riguardi circa un terzo dei pazienti sottoposti a radioterapia [6].

Incidenza e gravità di nausea e vomito dipendono da fattori legati alla radioterapia:

- la sede di irradiazione;
- la dose totale e la dose per frazione;
- il frazionamento;
- il volume irradiato;
- la tecnica di radioterapia;
- durata del trattamento.

e da fattori correlati al paziente:

- sesso;
- condizioni generali;
- età;
- chemioterapia concomitante o pregressa;
- condizioni psicologiche;
- stadio di malattia.

Ad esempio, un trattamento radiante frazionato protratto per circa 2 mesi, con più di 40 frazioni, può portare a nausea e vomito debilitanti che oltre all'impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti, può causare ritardi o interruzioni del trattamento, con ripercussioni negative sull'evoluzione della neoplasia [7,8].

Le linee-guida MASCC, ASCO, NCCN sull'uso degli antiemetici in radioterapia sono piuttosto diverse fra loro sia nella classificazione del rischio che nella prescrizione farmacologica suggerita. Questa diversità nelle raccomandazioni riflette la scarsità di pubblicazioni scientifiche con alto livello di evidenza sull'argomento [5,7,9].

Il fattore di rischio più studiato per la RINV è la sede d'irradiazione, su cui si basano la classificazione del rischio emetico e la prescrizione farmacologica.

Le linee-guida MASCC/ESMO dividono queste sedi di irradiazione in 4 livelli di rischio emetogeno: alto, moderato, basso, minimo.

Il potenziale emetogeno associato alla radioterapia e le raccomandazioni per l'uso appropriato dei farmaci antiemetici sono riportati nella Tabella [10] in base alla regione corporea irradiata e all'eventuale associazione della chemioterapia concomitante.



## Linee Guida AIOM. Terapia Antiemetica 2015

In caso di radio-chemioterapia concomitante, la profilassi antiemetica va prescritta in base alle categorie delle linee guida dell'emesi indotta dalla chemioterapia. Fanno eccezione i casi in cui il rischio emetogeno radioindotto sia maggiore di quello chemioindotto.

Se si escludono l'irradiazione corporea totale e quella emicorporea, ormai poco applicate nella pratica clinica, la sede di irradiazione a più alto rischio emetogeno è rappresentata dall'addome superiore.

Le linee guida MASCC/ESMO per la RINV raccomandano, per questo tipo di irradiazione, una profilassi con un antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub>, eventualmente associato a desametasone [5]. Negli studi clinici condotti in questo setting con antagonisti dei recettori 5-HT<sub>3</sub>, sono state osservate risposte complete in una percentuale variabile di pazienti: 57,5%-97%. Dallo studio osservazionale condotto dall'*Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy* - IGARR [3] è emerso che, nonostante la profilassi, un numero importante di pazienti ha sofferto comunque di vomito (24,2%) e nausea (62,1%). Ciò comporta la necessità di studi clinici volti ad identificare l'uso più appropriato dei farmaci disponibili e di testare con studi clinici nuovi farmaci quali gli antagonisti del recettore NK-1, e nuove combinazioni [5,6].

Le linee guida ASCO raccomandano un 5-HT<sub>3</sub> antagonista per tutta la durata del trattamento e desametasone per i primi 5 giorni nella profilassi nella radioterapia ad alto potenziale emetogeno (irradiazione totale corporea e irradiazione totale linfonodale) e moderato potenziale emetogeno (ad esempio l'irradiazione dell'alto addome). In quest'ultimo caso l'uso del desametasone nei primi 5 giorni è opzionale. Nella radioterapia

pia a basso potenziale emetogeno (cranio, testa-collo, pelvi e regione toracica bassa) è raccomandata una profilassi o una terapia di salvataggio con un 5-HT3 antagonista, mentre nella radioterapia di minimo potenziale emetogeno (estremità e mammella) si consiglia terapia di salvataggio con un antagonista della dopamina o con un 5-HT3 antagonista [11].

Recentemente è stata condotta una “survey” internazionale tesa a valutare, attraverso questionari somministrati a medici radioterapisti oncologi, l'uso degli antiemetici nella pratica clinica. Si è rilevato come la stima del livello di rischio e la prescrizione degli antiemetici, in particolare per quanto concerne il rischio basso e moderato, varia fra gli intervistati [8]. Come già evidenziato nello studio osservazionale dell'IGARR [13], la RINV è in genere sottostimata nella pratica clinica e ai pazienti solo raramente viene chiesto se soffrono di sintomatologia correlabile all'emesi.

### **Breakthrough Nausea**

Le evidenze disponibili per il trattamento della nausea e del vomito che insorgono in corso di trattamento antiemetico (*breakthrough*) suggeriscono l'uso di 10 mg di olanzapina (antagonista della dopamina) per os/die, per 3 giorni (**MASCC level of confidence: moderate; MASCC level of consensus: moderate; ESMO level of evidence: II; ESMO grade of recommendation: B**) [5].

Un potenziale problema con questo farmaco è rappresentato dalla sedazione da leggera a moderata, in particolare per la dose di 10 mg e per i pazienti anziani.

Due studi randomizzati [14,15] hanno valutato pazienti con emesi refrattaria, definita come presenza di nausea e vomito nel precedente ciclo di chemioterapia, ma in assenza di emesi prima del ciclo successivo (non vomito anticipatorio). In questi studi, la metopimazina ha aumentato l'efficacia dell'ondansetron e dell'ondansetron più metilprednisolone nei pazienti

con emesi refrattaria, ma più dati sono necessari prima di poter trarre conclusioni definitive.

Secondo le linee guida NCCN il principio generale del trattamento della nausea incidente risiede nell'aggiunta di un farmaco di una diversa classe dagli antiemetici utilizzati. La scelta varia in base alla profilassi adottata [16].

### ***RILD (Radiation-induced liver disease)***

Il trapianto di fegato è considerato il più efficace trattamento per l'epatocarcinoma (HCC).

In considerazione della scarsità dei donatori, meno del 20% dei pazienti con HCC sono eleggibili per il trapianto, pertanto recentemente sono stati proposti degli approcci multidisciplinari e terapie combinate [17,18].

Tra questi la RT ha mostrato di avere un ruolo efficace nello stadio intermedio e inoperabile dell'HCC [19,20], ma il suo utilizzo è limitato dalla tossicità radioindotta del parenchima sano [21-23].

La RILD fu descritta per la prima volta da Ingold et al. [24], ed è la più significativa complicanza da RT. Tra i pazienti che ricevono un trattamento radiante a livello epatico con dose di 30-35 Gy, circa il 6-66% dei pazienti sviluppa la RILD [23,25,26]. Un *range* così ampio è dovuto al volume di fegato irradiato, alla funzionalità epatica residua individuale e alla storia clinica di ognuno.

Il primo report sulla relazione dose-risposta per la tossicità epatica fu quello di Ingold et al. che notarono la presenza di ascite ed epatomegalia in 1 paziente su 8 che riceveva 30-35 Gy dopo 3-4 settimane, rispetto a 12 su 27 pazienti che ricevevano dosi superiori ai 35 Gy [24].

Successivamente, nel 1991, Emami et al. documentarono che la dose di tolleranza del fegato associata ad una probabilità

del 5% di sviluppare un'insufficienza epatica a 5 anni dal trattamento era di 30 Gy a 2 Gy per frazione al fegato *in toto* [27]. Gli studi successivi hanno mostrato risultati in accordo con questi. In uno studio di dose escalation di iperfrazionamento accelerato per le metastasi epatiche nessuno dei 122 pazienti che ha ricevuto 27-30 Gy a 1,5 Gy per frazione due volte al giorno ha sviluppato RILD severa. Mentre 5/51 di quelli che hanno ricevuto 33 Gy/ 1,5 Gy per frazione, hanno sviluppato la RILD [28].

Al momento non ci sono terapie per prevenire o modificare il corso naturale della RILD, i trattamenti sono volti al controllo dei sintomi (diuretici per la ritenzione idrica, paracentesi per l'ascite, correzione delle coagulopatie, steroidi per ridurre la congestione epatica). Il glutathione potrebbe avere un ruolo protettivo nei confronti della RILD [25].

Sono state analizzate diverse strategie per prevenire o ridurre l'epatotossicità radio-indotta [14,21].

C'è un crescente interesse nella radioembolizzazione che coinvolge l'infusione di microsferi di Itrio 90 a livello dell'arteria epatica per raggiungere una dose maggiore al tumore rispetto al tessuto sano [29].

Tuttavia, se questa può ridurre il rischio di manifestare una tossicità epatica radio-indotta allo stesso tempo può provocare rilevanti effetti collaterali a carico del parenchima sano (*radioembolization-induced liver disease*) [30].

È stata recentemente sviluppata una terapia basata sull'utilizzo delle cellule staminali, che ha l'intento di migliorare gli effetti indesiderati a livello dei tessuti sani esposti alle radiazioni promuovendo la rigenerazione dei tessuti sani irradiati.

L'infusione di MSC (*Mesenchymal Stem Cell*) o di componenti bioattivi MSC-derivati è stata utilizzata sugli animali prevenendo la RILD inibendo apoptosi e infiammazione [31,32].

Il meccanismo alla base di tale rigenerazione non è chiaro e la terapia non è scevra di effetti collaterali, pertanto sono richiesti ulteriori studi per approfondire tale tema.

Il defibrotide è un complesso misto di polidesossiribonucleotidi a singola catena approvato negli Stati Uniti per il trattamento della VOD epatica associata a disfunzione renale o polmonare dopo HSCT (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation*) [33].

### ***Prospettive future***

Si sta lavorando su terapie anti TGF- $\beta$  che utilizzano anticorpi monoclonali diretti contro il TGF- $\beta$  e piccoli agenti molecolari che inibiscono l'attività delle chinasi e dei recettori del TGF- $\beta$  con l'obiettivo di rendere reversibile la fibrosi epatica cronica. Il razionale alla base è dato dal fatto che il TGF- $\beta$  ha mostrato un aumento direttamente proporzionale alla dose di RT e la soppressione del TGF- $\beta$  sugli animali ha documentato una riduzione della fibrosi epatica.

In conclusione, la RILD è la più grande limitazione al trattamento radiante per la cura delle neoplasie epatiche ed anche se le caratteristiche cliniche sono state ampiamente descritte in letteratura, non è così per la patogenesi. Pertanto è necessario lo sviluppo di modelli animali quanto più simili all'uomo e l'introduzione di nuovi agenti terapeutici che riducano la tossicità epatica radio-indotta e migliorino la sopravvivenza.



***Flow chart dei presidi di prevenzione di nausea, vomito e tossicità epatologica***



***Flow chart dei presidi di trattamento di nausea, vomito e tossicità epatologica***

## Bibliografia

1. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD. Gastrointestinal radiation injury: symptoms, risk factors and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2013;19(2):185-198.
2. Diagnosi e Gestione delle Tossicità in Radioterapia Oncologica; AAVV. Edizione 2012.
3. Lawrence TS, Robertson JM et al. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1237-48.
4. Dawson, L, R Ten Haken, and TS Lawrence. Partial irradiation of the liver. *Sem Rad Oncol* 2001;11(3):240-246.
5. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(suppl. 5):v119-v133.
6. Dennis K, Maranzano E, De Angelis C et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2011;11(6):685-692.
7. Maranzano E, De Angelis V, Pergolizzi S et al. A prospective observational trial on emesis in radiotherapy: analysis of 1020 patients recruited in 45 Italian radiation oncology centres. Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy - IGARR. *Radiother Oncol* 2010;11(6):685-692.
8. Enblom A, Axelsson BB, Steineck G et al. One third of patients with radiotherapy-induced nausea consider their antiemetic treatment insufficient. *Supportive Care in Cancer* 2009;17(1):23-32.
9. Dennis K, Zhang L, Lutz S et al. International patterns of practice in the management of radiation therapy induced nausea and vomiting. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;84(1):e49-60.
10. Linee guida AIOM. 2015.
11. Roila F, Fatigoni S. Antiemetic: le linee guida ASCO.
12. Schmitt T, Goldschmidt H, Neben K et al. Aprepitant, granisetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after high-dose melphalan in autologous transplantation: results of a randomized, placebo-controlled phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32(30):3413-3420.
13. Musso M, Scalone R, Crescimanno A et al. Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT. *Bone Marrow Transpl* 2009;45(1):123-127.
14. Herrstedt J, Sigsgaard T, Boesgaard M et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *N Engl J Med* 1993;328(15):1076-1080.
15. Lebeau B, Depierre A, Giovannini M et al. The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously

- uncontrolled with a dual antiemetic treatment in cisplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8(9):887-892.
16. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. *Antiemesis*. 2017.
  17. Raza A SG. Hepatocellular carcinoma review: current treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014;20(15):4115-4127.
  18. Villanueva A, Hernandez-Gea V LJM. Medical therapies for hepatocellular carcinoma: a critical view of the evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10:34-42.
  19. Hawkins MA DL. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006;106(8):1653-1663.
  20. Delaney G, Jacob S, Featherstone C BM. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104(6):1129-37.
  21. Benson R, Madan R, Kilambi R et al. Radiation induced liver disease: A clinical update. *J Egypt Natl Canc Inst* 2016;28(1):7-11.
  22. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD FL. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1237-1248.
  23. Khozouz RF, Huq SZ PM. Radiation-induced liver disease. *J Clin Oncol* 2008;26: 4844-4845.
  24. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS BM. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium. Ther Nucl Med* 1965;93:200-208.
  25. Guha C, Kavanagh BD. Hepatic radiation toxicity: avoidance and amelioration. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:256-263.
  26. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:3(Suppl.):S94-S100.
  27. Emami B, Lyman J, Brown A et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(1):109-122.
  28. Russell AH et al. Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: results of the RTOG dose escalating protocol. *Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27(1):117-123.
  29. Salem R HR. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(2 Suppl.):S83-S88.
  30. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inarrairaegui M et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization induced liver disease. *Hepatology* 2013;57(3): 1078-1087.
  31. Chen YX, Zeng ZC, Sun J, Zeng HY, Huang Y ZZ. Mesenchymal stem cell-conditioned medium prevents radiation-induced liver injury by inhibiting in-

- inflammation and protecting sinusoidal endothelial cells. *J Radiat Res* 2015;56 (4):700-708.
32. Mousseddine M, Francois S, Souidi M CA. Intravenous human mesenchymal stem cells transplantation in NOD/SCID mice preserve liver integrity of irradiation damage. *Methods Mol Biol* 2012;826:179-188.
33. Richardson PG, Smith AR, Triplett BM et al. Defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: interim results from a Treatment IND Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23 (6):997-1004.

## **ENTEROCOLITE**

**Michele Fiore<sup>1</sup>, Carlo Greco<sup>1</sup>, Luciana Caravatta<sup>2</sup>, Simona Manzi<sup>3</sup>**

**1 U.O.C. Radioterapia Oncologica, Campus Biomedico, Roma**

**2 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti**

**3 Unità Operativa di Radioterapia Oncologica Ospedale Pescara**

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

Il tratto gastrointestinale è particolarmente vulnerabile ai danni da radiazioni per il rapido ricambio cellulare che lo caratterizza. La dose è il principale fattore che determina la gravità del danno acuto e tardivo dei tessuti sani, e la dose ottimale viene definita come la dose che estremizza le differenze tra il danno al tumore e il danno ai tessuti sani all'interno della curva sigmoide dose-effetto.

Approcci terapeutici integrati aumentano il rischio di tossicità. La chemioterapia somministrata in modalità concomitante alla radioterapia, così come un intervento chirurgico addominale precedente, per la presenza di esiti cicatriziali nella cavità peritoneale, possono predisporre maggiormente il paziente agli effetti avversi del trattamento [1].



**Fattori di rischio di tossicità gastrointestinale**

## **Patogenesi**

Lo stomaco e l'intestino tenue sono organi cavi viscerali contigui. Lo stomaco produce acidi gastrici e altri fattori che trasformano prodotti alimentari ingeriti in nutrienti assorbiti e avviano l'attività peristaltica. L'assorbimento è minore nello stomaco rispetto all'intestino.

Il piccolo intestino ha tre sezioni (duodeno, digiuno e ileo) con una grande superficie attraverso la quale acqua, carboidrati, aminoacidi e lipidi vengono assorbiti nella circolazione portale. Lo stomaco e il piccolo intestino sono spesso incidentalmente irradiati quando i target tumorali sono localizzati nel tratto gastrointestinale superiore, toracico inferiore o retroperitoneale. Il piccolo intestino è anche incidentalmente irradiato durante la radioterapia a livello pelvico [2].

La sede più frequentemente coinvolta è costituita dall'ileo. L'entità del danno a carico dell'intestino tenue dipende dalla dose di radiazione e dal volume di viscere compreso nel campo di trattamento [3-5].

Altri fattori di rischio per lo sviluppo di tossicità includono l'impiego concomitante del trattamento chemioterapico [6].

Le cellule epiteliali delle cripte intestinali di *Lieberkuhn* risultano essere estremamente sensibili alle radiazioni ionizzanti e la perdita di queste cellule conduce al danno a carico della mucosa intestinale [7].

Se la dose di radiazione è sufficiente a colpire tutte le cellule staminali, le cripte non possono essere ripopolate e vanno incontro ad involuzione [8].

Questo danno comporta un accorciamento dei villi con conseguente riduzione dell'area di assorbimento. Generalmente tale condizione si osserva a dosi comprese tra 20 e 30 Gy [9].

A causa di questi effetti si osserva una compromissione

dell'assorbimento di grassi, carboidrati, proteine, sali biliari e vitamina B12 [10].

La normale funzione di barriera intestinale viene meno e la lamina propria, normalmente sterile, viene esposta ai microrganismi del lume intestinale. Si scatena a questo punto una reazione di tipo infiammatorio, con conseguente formazione di infiltrati di cellule immunitarie e di ascessi a livello delle cripte. Le cellule immunitarie, inoltre, rilasciano enzimi e mediatori che degradano la matrice extracellulare [11]. Si possono anche osservare dei fenomeni ulcerativi [9].

Questi processi sembrano raggiungere la massima espressione entro tre-quattro settimane dalla radioterapia per poi ridursi gradualmente [12].

Alla cessazione della radioterapia, infatti, le cripte iniziano a rigenerare ripristinando la normale funzione della barriera intestinale, con conseguente risoluzione del processo [13].

In alcuni pazienti il processo infiammatorio può cronicizzare portando ad ulcerazioni di entità grave, fibrosi ed ischemia intestinale [14,15].

Gli effetti tardivi della radioterapia si osservano dopo 8-12 mesi dal termine del trattamento, sebbene essi possano manifestarsi anche dopo anni dalla fine del trattamento [16].

Il danno progressivo a carico del compartimento vascolare, con invasione dell'intima da parte delle cellule schiumose, l'ispessimento ialino delle pareti arteriolari, la deposizione di collagene e lo sviluppo di fenomeni fibrotici sembrano giocare un ruolo importante nella tossicità enterica radio-indotta di tipo cronico [17].

Le pareti dell'intestino tenue si ispessiscono; le pareti dei vasi delle piccole arteriole risultano obliterate portando ad ischemia della parete intestinale. Il danno ai vasi linfatici contribuisce all'edema e all'infiammazione della mucosa. Si può osser-

vare ulcerazione della mucosa con conseguente perforazione, fistolizzazione e formazione di ascessi. In seguito alla guarigione delle ulcere, può osservarsi fibrosi con restringimento del lume intestinale e successiva formazione di stenosi. Va aggiunto che anche in presenza di una funzionalità intestinale apparentemente normale, il paziente può essere a rischio di perforazione spontanea [18].

### **Sintomatologia**

Le manifestazioni cliniche del danno gastrointestinale radio-indotto possono presentarsi nel corso della radioterapia o subito dopo la fine del trattamento. Questi sintomi sono correlati al danno acuto a carico della mucosa e a processi di natura infiammatoria e risultano generalmente reversibili.

In alcuni casi, la sintomatologia insorge dopo mesi o anni dal termine del trattamento radioterapico; essa è attribuita ad un processo cronico di fibrosi trans-murale e di sclerosi vascolare e risulta essere meno propensa a recedere. Tipicamente i sintomi sono considerati acuti se si verificano durante il trattamento o entro i 90 giorni successivi e cronici se si verificano dopo 90 giorni dal termine della terapia radiante. Da un punto di vista clinico, sintomi precoci di danno a carico dell'intestino tenue sono rappresentati da nausea, vomito, diarrea, dolori addominali di tipo crampiforme, inappetenza e dimagrimento. Essi tendono a manifestarsi durante le prime due settimane di terapia e possono essere il risultato di un danno diretto alla mucosa del piccolo intestino, che causa atrofia epiteliale, ridotto afflusso di sangue nonché del rilascio di citochine infiammatorie [8].

Numerosi pazienti sottoposti a radioterapia sottodiaframmatica presentano sintomi intestinali ascrivibili alla forma acuta dell'enterite radio-indotta [19,20].

Diarrea e dolori addominali, nello specifico, vengono riportati in una percentuale di pazienti variabile dal 20% al 70% [8].

### ***Manifestazioni precoci***

Nei pazienti sottoposti a radioterapia a livello del distretto addominale è frequente il riscontro di un effetto collaterale piuttosto ingravescente quale la diarrea che, oltre a peggiorare la qualità di vita del paziente, può in casi estremi comportare l'interruzione del trattamento radiante stesso.

Si manifesta insieme al dolore addominale in una percentuale variabile dal 20 al 70% dei casi [21].

La diarrea in genere insorge dopo 2 settimane circa dall'inizio del trattamento; è correlata con l'entità della dose per frazione e con il volume irradiato.

Il tratto intestinale più radiosensibile è costituito dall'epitelio del tenue. Infatti, anche in seguito a dosi radioterapiche modeste, si verifica un precoce malassorbimento dei grassi e una ipermotilità intestinale.

Entro alcune ore dall'irradiazione cessa l'attività proliferativa a livello delle cripte (nel loro terzo medio) e sono evidenziabili necrosi cellulari con picnosi, carioressi, cariolisi ed accumulo dei detriti nel lume criptico. La reazione iniziale è precoce e può avvenire in corso di radioterapia.

È rappresentata da un quadro enteritico acuto, la cui gravità è legata all'entità di intestino tenue irradiato e ai dosaggi somministrati.

Il processo enteritico può essere complicato da grave perdita di liquidi ed elettroliti; l'alterata funzione di barriera mucoso-linfoide radioindotta, dovuta alla linfofolisi interfascica che depaupera le placche del Peyer e all'esfoliazione di enterociti non rimpiazzati, può favorire l'insorgenza di quadri setticemici fatali [22].

Gli agenti chemioterapici comunemente utilizzati nelle neoplasie gastrointestinali, come 5-fluorouracile (5-FU) e la capecitabina, sono frequentemente causa di diarrea e possono ag-

gravare il quadro clinico se somministrati in concomitanza con la radioterapia.

### ***Manifestazioni tardive***

L'enterite attinica cronica, descritta in una percentuale di pazienti variabile dal 20 al 50%, a seconda degli studi, insorge generalmente tra i 18 mesi e i 6 anni dal trattamento [19].

Sono stati tuttavia segnalati casi anche dopo 15 anni.

Le manifestazioni cliniche tardive includono diarrea, episodi ricorrenti di dolori addominali, alternanza di stipsi e diarrea, sindrome da malassorbimento ed intolleranza ad alcuni alimenti, sanguinamento ed anemizzazione.

Buona parte dei sintomi cronici si verifica come conseguenza di anomalie patologiche del compartimento vascolare dell'intestino che determinano ischemia intestinale, fibrosi intestinale progressiva con esiti verso stenosi e formazione di fistole. La sovra-crescita batterica contribuisce al malassorbimento e alla diarrea, in particolare in caso di stenosi [23]. Per quanto riguarda nello specifico la diarrea cronica, diversi processi fisiopatologici possono essere coinvolti: alterato assorbimento dei sali biliari, sovra-crescita batterica, alterato assorbimento dei grassi, transito intestinale rapido ed intolleranza al lattosio [8].

Le complicazioni più gravi del danno a carico dell'intestino tenue, l'oclusione intestinale [24] e la formazione di fistole intestinali [25] si osservano in una percentuale di pazienti variabile dallo 0,8% al 13% e dallo 0,6% al 4,8%, rispettivamente. Sintomi tardivi di danno a carico dell'intestino tenue si possono manifestare mesi dopo il termine della radioterapia con diarrea, dolore addominale ricorrente e malassorbimento.

Il danno cronico radio-indotto del piccolo intestino può portare a diarrea persistente.

La diarrea cronica può essere causata da diversi processi fisi-

patologici che includono le anomalie nel compartimento vascolare addominale e la proliferazione batterica che contribuiscono al malassorbimento.

Il piccolo intestino è anche suscettibile di ostruzione che si manifesta tardivamente (settimane o mesi dopo il termine del trattamento). Vengono riportate, in letteratura, percentuali variabili dallo 0,8% al 13% dei casi. Nelle pareti dell'intestino la fibrosi radio-indotta può causare aderenze che limitano la motilità intestinale e ostacolano il decorso alimentare, e a volte può portare ad una chirurgia di emergenza.

Oltre alla ostruzione il danno tardivo intestinale include l'ulcerazione, la fistola, la perforazione ed il sanguinamento.

Sebbene la maggior parte dei sintomi può verificarsi entro i primi tre anni dal termine del trattamento radiante, i pazienti rimangono a rischio anche per un periodo maggiore.

I pazienti che recuperano dalle complicanze iniziali restano a rischio comunque di eventi avversi tardivi. Il malassorbimento dei nutrienti può verificarsi anche come effetto collaterale tardivo [21].

### **Scale di riferimento**

La tossicità gastrointestinale è classificata secondo gradi di severità dei sintomi o delle manifestazioni cliniche, che vanno da cambiamenti minimi a complicanze molto gravi in grado di compromettere la sopravvivenza del paziente. I sistemi comunemente impiegati per valutare la tossicità radio-indotta includono le scale realizzate dal "*Radiation Therapy Oncology Group*" per gli effetti collaterali acuti e tardivi ([www.rtog.org](http://www.rtog.org)), il sistema "*Common Terminology Criteria for Adverse Events*" (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE>) e, per la classificazione, individuazione e descrizione degli effetti collaterali tardivi, la scala SOMA/LENT [26].

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE TOSSICITÀ**

### ***Tecniche radioterapiche***

Per prevenire l'enterite da radiazione è necessario innanzitutto limitare la quantità di intestino tenue coinvolto, mediante dislocazione dello stesso, con sistemi d'immobilizzazione, quali "belly boards" [27] o procedure chirurgiche, invasive e di difficile attuazione nella pratica clinica, come il posizionamento di "mesh sling" assorbibili [28], omentopessi [29].

I *constraints* dose/volume, studiati prevalentemente per la tossicità acuta, probabilmente riducono anche il rischio di tossicità tardiva, anche se tale correlazione non è ben stabilita.

Sulla base di *constraints* suggeriti dal QUANTEC (*Quantitative Analysis of Normal Tissue Effects in The Clinic*) il volume assoluto di piccolo intestino, contornate le anse intestinali come organo critico, che riceve 15 Gy di dose dovrebbe essere tenuto sotto i 120 cc di volume, per ridurre al minimo la tossicità acuta grave.

Nel caso in cui viene identificato come organo a rischio l'intero spazio peritoneale in cui l'intestino può muoversi, il volume che riceve la dose di 45 Gy dovrebbe essere inferiore a 195 cc.

Il volume di intestino tenue che riceve dosi più elevate comunque dovrebbe essere ridotto al minimo.

Per i trattamenti stereotassici il volume di intestino che riceve una dose di 12,5 Gy in singola frazione dovrebbe idealmente essere tenuto sotto i 30 cc evitando di coprire con questa dose tutta la circonferenza del lume.

In un regime frazionato (tre-cinque frazioni) la dose massima dovrebbe essere inferiore a 30 Gy [30].

**Si rimarca tuttavia come questi parametri necessitano di essere sempre rapportati alle specifiche situazioni cliniche e pertanto vanno sempre valutati caso per caso.**



## Livelli di Evidenza secondo SIGN

### **Strategie preventive di tipo biologico: probiotici, integratori, anti-infiammatori**

La diarrea acuta radio-indotta è una complicanza comune e potenzialmente severa.

Negli ultimi anni vi è stato un crescente interesse sulle potenzialità terapeutiche dei probiotici in associazione ad altre terapie per aiutare a ristabilire la composizione corretta della microflora intestinale.

Recenti studi hanno dimostrato come una costante assunzione di probiotici possa determinare un miglioramento delle funzioni intestinali mediante la ridotta produzione di composti di ammonio, tossici per l'organismo e la stimolazione dell'immunità naturale. I principali meccanismi d'azione sono rappresentati dall'inibizione dell'aderenza dei patogeni agli epitelii ed alle mucose, riduzione del pH intestinale, che favorisce la crescita di specie batteriche non patogene, la produzione di sostanze antimicrobiche e potenziamento della funzione di barriera intestinale attraverso un aumento della produzione di muco con miglioramento della funzione di barriera mucosa.

In uno studio eseguito da Ciorba e coll. su modelli murini, la somministrazione di *Lactobacillus* spp. prima della radioterapia ha determinato una riduzione dell'apoptosi cellulare incrementando la sopravvivenza delle cripte intestinali. Il beneficio maggiore in termini di radioprotezione è stato osservato con *Lactobacillus rhamnosus* GG [31].

In una recente metanalisi [32] sono stati valutati sei studi randomizzati, in cui è stata valutata l'efficacia dei probiotici

(490 pazienti) rispetto al placebo (427 pazienti) nella prevenzione della diarrea radio-indotta in pazienti sottoposti a trattamento radioterapico sulla pelvi. L'uso dei probiotici ha evidenziato un *trend* alla riduzione dell'incidenza della diarrea e del ricorso alla loperamide in maniera statisticamente significativa (RR=0,55; 95% CI: 0,34–0,88; p=0,01; I2: 87%; 95% CI: 75%-94%; H2: 2,8; 95% CI: 2,0–4,0).



### Livelli di evidenza secondo SIGN

La glutamina è un aminoacido indispensabile per il corretto mantenimento del metabolismo, del trofismo e della funzionalità intestinale ed è stato ampiamente studiato come agente in grado di prevenire l'enterite attinica.

Essendo precursore del glutathione, molecola chiave nella catena antiossidante, modula la risposta infiammatoria e protegge le cellule dai radicali dell'ossigeno.

Una recente metanalisi che ha valutato 13 studi randomizzati su 979 pazienti, ha evidenziato un vantaggio nel somministrare glutamina nella prevenzione dell'enterite, ma non in maniera statisticamente significativa ( $p > 0,05$ ). La glutamina non ha inoltre migliorato i sintomi dell'enterite (tenesmo, crampi addominali) [33].

Non sussiste pertanto evidenza che mostri che l'utilizzo di glutamina possa prevenire efficacemente la diarrea.

Studi condotti sull'utilizzo di enzimi idrolitici, antiossidanti (teoricamente utili per prevenire il danno dei radicali liberi) e del sucralfato, alcuni prospettici e randomizzati, non hanno mostrato significativi benefici rispetto al placebo nel prevenire l'insorgenza della diarrea e/o del dolore addominale [34].

## **Alimentazione**

Diversi studi suggeriscono che regimi dietetici caratterizzati da un ridotto introito di fibre insolubili e lattosio possono ridurre la tossicità gastrointestinale [35].

Le fibre insolubili subiscono minime modificazioni durante il passaggio attraverso il tratto gastrointestinale, determinando un aumento della massa fecale con un conseguente marcato effetto lassativo. Il danno a carico dei villi intestinali causato dalle radiazioni ionizzanti può determinare la riduzione o la perdita della lattasi, determinando l'insorgenza di una condizione di intolleranza al lattosio [36].

Da una *review* della Cochrane in cui sono stati valutati quattro studi con basso rischio di *bias* di selezione, sebbene nessuno in doppio cieco, è emerso che una dieta povera di fibre, lattosio o grassi, cibi o bevande supplementari, può avere un effetto positivo nel prevenire la gravità della diarrea in corso di radioterapia pelvica [37].



### **Livelli di evidenza secondo SIGN**

## **Terapia**

La gestione dei pazienti affetti da tumore gastrointestinale con diarrea si basa sulla reidratazione, che può essere eseguita sia per via orale sia attraverso infusione parenterale di liquidi, e sull'utilizzo di farmaci antidiarroici.

### **Farmaci anti-diarroici**

La **loperamide**, un oppioide con attività locale a livello intestinale, rappresenta il farmaco di scelta in quanto può ridurre la motilità intestinale e ridurre i movimenti intestinali, senza effetti sistemici.

La loperamide è solitamente iniziata alla dose di 4 mg, seguita da 2 mg ogni due ore o dopo ogni emissione di feci non formate. Solo un piccolo trial randomizzato placebo-controllato ha valutato l'efficacia della loperamide nei pazienti sottoposti a radioterapia pelvica e ha dimostrato che il farmaco migliora il tempo di transito intestinale, l'assorbimento dei sali biliari e la diarrea.

L'utilizzo di tali categorie farmacologiche è tuttavia pratica clinica consolidata.

La loperamide offre il vantaggio di avere un ridotto assorbimento sistemico rispetto alla codeina, il cui utilizzo è gravato da maggiori effetti collaterali come la sonnolenza [43].

L'**octreotide** è un analogo della somatostatina che viene utilizzato in caso di diarrea grave o persistente. In uno studio clinico randomizzato (octreotide *versus* l'associazione difenossilato-atropina) condotto su 61 pazienti con diarrea radioindotta, l'octreotide ha mostrato un'efficacia superiore rispetto al trattamento convenzionale nel controllo della diarrea acuta da radiazione ( $p=0,002$ ) e ha ridotto l'incidenza di interruzioni del trattamento radiante ( $p=0,003$ ) [50].

Pazienti non complicati, con diarrea di grado 1 o 2 e senza altri sintomi, possono essere gestiti in modo conservativo, con idratazione orale e loperamide, mentre quelli con diarrea grave o con sintomatologia associata (ad esempio crampi addominali, nausea, vomito, febbre, sepsi, neutropenia o sanguinamento) dovrebbero essere ricoverati in ospedale e trattati aggressivamente con octreotide, fluidi per via endovenosa, antibiotici ed un adeguato *work-up* diagnostico [38,39].

### **Farmaci anti-infiammatori**

Gli **aminosalicilati** (mesalazina per uso orale), sono farmaci anti-infiammatori studiati sia nella prevenzione sia nel trattamento dell'enterite acuta con risultati contrastanti.

Studi clinici randomizzati placebo-controllati che hanno testato il ruolo dell'acido 5-aminosalicilico (5-ASA-mesalazina) nella tossicità intestinale acuta radio-indotta, hanno fallito nel dimostrare l'efficacia del farmaco [40-42].

Sebbene il 5-ASA sia largamente impiegato nella pratica clinica, i risultati riportati in letteratura non sono sufficienti a raccomandarne l'impiego routinario nel danno intestinale radio-indotto.

### **Antibiotici**

Una sovra-crescita batterica rappresenta una condizione comune nei pazienti affetti da enterite cronica radio-indotta e può essere suscettibile di terapia antibiotica [44].

In uno studio clinico, l'associazione di doxiciclina e di metronidazolo in 9 pazienti affetti da enterite cronica ha determinato un miglioramento della diarrea nel 33% dei pazienti [45].

### **Pentossifillina e tocoferolo**

La pentossifillina, un derivato xantinico utilizzato per le proprie attività antitrombotiche ed antiossidanti, in associazione al tocoferolo può ridurre la fibrosi radio-indotta.

In uno studio clinico retrospettivo condotto su 30 pazienti affetti da enteriti e da proctiti croniche radio-indotte, tale associazione ha determinato un miglioramento dei sintomi rispetto all'uso della sola terapia di supporto (ad esempio, loperamide) (71% *versus* 33%) [46].

In uno studio di fase II, l'associazione di pentossifillina e vitamina E somministrata a 27 pazienti affetti da enterite radiante di tipo cronico ha mostrato una risposta solo nel 17,4% dei casi, senza tuttavia comportare un miglioramento in termini di qualità di vita [47].

### ***Chelanti dei sali biliari***

La colestiramina, una resina a scambio ionico, controlla il riassorbimento degli acidi biliari, responsabile della diarrea nel 35-72% dei pazienti affetti da enterite radioindotta.

L'eccesso degli acidi biliari induce, infatti, la secrezione di acqua ed elettroliti, incrementando la motilità intestinale. In due piccoli studi che hanno coinvolto 20 [48] ed 11 pazienti [49] rispettivamente, l'utilizzo della colestiramina ha determinato un miglioramento del quadro clinico nell'88% e 73% dei casi. Di sapore sgradevole, la colestiramina viene mal tollerata dai pazienti.



#### **Livelli di evidenza secondo SIGN**



#### **Provvedimenti consigliati nella pratica clinica**

### ***Enterite cronica***

Sono pochi i dati in letteratura circa la prevenzione e il trattamento delle enteriti croniche da radiazioni e molto basso è il livello di evidenza tale da non consentire di fornire delle valide raccomandazioni.

In uno studio retrospettivo su pazienti affetti da cancro alla prostata, trattati con radioterapia, è stata riscontrata un'incidenza maggiore di sintomi gastrointestinali in soggetti fumatori e in sovrappeso a dimostrazione che uno stile di vita sano associato ad attività fisica può aiutare a ridurre incidenza e severità dell'enterite cronica [51].

Se la diarrea è il sintomo principale, la loperamide può esse-

re efficace. In casi gravi, con ostruzione o fistole, la nutrizione parenterale a lungo termine sembra essere più efficace della chirurgia.

La terapia con ossigeno iperbarico sembra essere una buona alternativa terapeutica [52].



### ***Flow chart dei presidi di prevenzione dell'enterite***



### ***Flow chart dei presidi di trattamento dell'enterite***

## **Bibliografia**

1. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4(9):529-36.
2. Denham JW, Hauer-Jensen M. et al. The radiotherapeutic injury—a complex 'wound'. *Radiother Oncol* 2002;63(2):129-145.
3. Andreyev J et al. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007;8(11):1007-1017.
4. Miller AR, Martenson JA, Nelson H et al. The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43(4):817-25.
5. Martin E, Pointreau Y, Roche-Forestier S et al. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: small bowel. *Cancer Radiother* 2010;4-5:350-353.
6. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB et al. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(15):1154-1161.
7. Hagemann, RF, Sigdestad CP, Leshner S et al. Intestinal crypt survival and total and per crypt levels of proliferative cellularity following irradiation: single x-ray exposures. *Radiat Res* 1971;47(1):149-158.
8. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD. Gastrointestinal radiation injury: Symptoms, risk factors and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2013;19(2):185-198.
9. Constine LS, JP Williams, M Morris et al. Late effects of cancer treatment on

- normal tissue. In: Perez, Brady, Halperin, and Schmidt- Ullrich, eds. *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Lippincott, 2004.
10. Hauer-Jensen M, Wang J, Boerma M et al. Radiation damage to the gastrointestinal tract: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;(1):23-29.
  11. Rieder F, Brenmoehl J, Leeb S et al. Wound healing and fibrosis in intestinal disease. *Gut* 2007;56(1):130-139.
  12. Sher ME, Bauer J et al. Radiation-induced enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1990;85(2):121-128.
  13. Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD et al. Gastrointestinal radiation injury: Prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2013;19(2):199-208.
  14. Stone HB, Coleman CN, Anscher MS et al. Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 2003;4(9):529-536.
  15. Denham JW, Hauer-Jensen M et al. The radiotherapeutic injury-a complex 'wound'. *Radiother Oncol* 2002;63(2):129-145.
  16. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE et al. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1213-1236.
  17. Molla M, Panes J. Radiation-induced intestinal inflammation. *World J Gastroenterol* 2007;13(22):3043-3046.
  18. Galland RB and Spencer J. Spontaneous postoperative perforation of previously asymptomatic irradiated bowel. *Br J Surg* 1985;72(4):285-285.
  19. Andreyev J. Gastrointestinal complications of pelvic radiotherapy: are they of any importance? *Gut* 2005;54:1051.
  20. Putta S, Andreyev HJ. Faeael Incontinence: a late side-effect of pelvic Radiotherapy. *Clinical Oncology* 2005;17(6):469-77.
  21. Hauer-Jensen M. Late radiation injury of the small intestine: clinical, pathophysiologic, and radiobiologic aspects. A review. *Acta Oncol* 1990;29(4): 401-15.
  22. Sher ME, Bauer J. Radiation-induced enteropathy. *Am J Gastroenterol* 1990;85 (2):121-128.
  23. Hauer-Jensen M, Wang J, Boerma M et al. Radiation damage to the gastrointestinal tract: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Opin Support Palliat Care* 2007;(1):23-29.
  24. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U et al. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer – a sistematic overview. *Acta Oncol* 2007;(1):23-29.
  25. Holm T, Singnomkloa T, Rutqvist LE et al. Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up

- of two randomized trials. *Cancer* 1996;78:968-976.
26. Mornex F, Pavy JJ, Denekamp J et al. Scoring system of late effects of radiations on normal tissues: the SOMA/LENT scale. *Cancer Radiother* 1997; 1(6):622-668.
  27. Shanahan TG, Mehta MP, Bertelrud KL et al. Minimization of small bowel volume within treatment fields utilizing customized "belly boards". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19(2):469-476.
  28. Devereux DF, Kavanah MT, Feldman MI et al. Small bowel exclusion from the pelvis by a polyglycolic acid mesh sling. *J Surg Oncol* 1984;26(2):107-12.
  29. Lechner P, Cesnik H et al. Abdominopelvic omentopexy: preparatory procedure for radiotherapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992.
  30. Marks Lawrence B, Yorke Ellen D, Jackson Andrew et al. The Use of Normal Tissue Complication Probability (NTCP).
  31. Ciorba MA, Riehl TE, Rao MS et al. Lactobacillus probiotic protects intestinal epithelium from radiation injury in a TLR-2/cyclo-oxygenase-2-dependent manner. *Gut* 2012;61(6):829-823.
  32. Meng-Meng Liu, Shu-Ting Li, Yan Shu et al. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178870>, 2017.
  33. De-Dong Cao, Hui-lin Xu, Min Xu et al. Therapeutic role of glutamine in management of radiation enteritis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trial. *Oncotarget* 2017;8(18): 30595-30605.
  34. Zimmerer T, Bccker U, Wenz F et al. Singer Medical Prevention and Treatment of Acute and Chronic Radiation Induced Enteritis – Is there any Proven Therapy? A short Review. *Z Gastroenterol* 2008;31(2): 81–87.
  35. Liu L, Glicksman AS, Coachman N et al. Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(1):65-71.
  36. Wedlake L, Thomas K, McGough C et al. Small bowel bacteria over growth and lactose intolerance during radical pelvic radiotherapy: an observational study. *Eur J Cancer* 2008;44(15):2212-2217.
  37. Henson CC, Burden S, Davidson SE et al. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;11:CD009896.
  38. Abayomi J, Kirwan J, Hackett A. The prevalence of chronic radiation enteritis following radiotherapy for cervical or endometrial cancer and its impact on quality of life. *European Journal of Oncology Nursing* 2009;13(4):262-267.
  39. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F et al. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int J Radiat*

- of two randomized trials. *Cancer* 1996;54(1):195-202.
40. Martenson JA, Hyland G, Moertel CG et al. Olsalazine is contraindicated during pelvic radiation therapy: results of a double blind, randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;95(4):1168-1174.
  41. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):464-447.
  42. Baughan CA, Canney PA, Buchanan RB et al. Randomized trial to assess the efficacy of 5-aminosalicylic acid for the prevention of radiation enteritis. *Clin Oncol* 1993;5(1):19-2.
  43. Yeoh EK, Horowitz M, Russo A et al. Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis—effects of loperamide-N-oxide. *Gut* 1993;34(4):476-482.
  44. Theis VS, Sripadam R, Ramani V et al. Chronic Radiation Enteritis. *Clinical Oncology* 2010; 2(1):70-83.
  45. Danielsson A, Nyhlin H, Persson H et al. Chronic diarrhoea after radiotherapy for gynaecological cancer: occurrence and aetiology. *Gut* 1991;32(10):1180-1187.
  46. Hille A, Christiansen H, Pradier O et al. Effect of pentoxifylline and tocopherol on radiation proctitis/enteritis. *Strahlenther Onkol* 2005;181(9):606-614.
  47. Gothard L, Cornes P, Brooker S et al. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol* 2005;75(3):334-341.
  48. Danielsson A, Nyhlin H, Persson H et al. Chronic diarrhoea after radiotherapy for gynaecological cancer: occurrence and aetiology. *Gut* 1991;32(10):1180-1187.
  49. Arlow FL, Dekovich AA, Priest RJ et al. Bile acids in radiation induced diarrhea. *South Med J* 1987;80:1259-1261.
  50. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F et al. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):195-202.
  51. Thomas RJ, Holm M, Williams M et al. Lifestyle factors correlate with the risk of late pelvic symptoms after prostatic radiotherapy. *Clin Oncol* 2013;25(4):246-251.
  52. Teo MTW, Sebag-Montefiore D, Donnellan CF. Prevention and Management of Radiation-induced. Late Gastrointestinal Toxicity. *Clinical Oncology* 2015;27:656e667.
  53. La radioterapia dei tumori gastrointestinali: indicazioni e criteri guida. 2014 Gruppo di studio AIRO per i tumori gastrointestinali.

## **PROCTITE E RETTORRAGIA**

**Maria Elena Rosetto<sup>1</sup>, Francesca De Felice<sup>2</sup>,  
Monica Di Tommaso<sup>3</sup>, Annalisa Vangone<sup>4</sup>**

*1 U.O.C. Radioterapia Ospedale Belcolle- Viterbo*

*2 U.O.C. Radioterapia Oncologica Istituto di Radiologia, Università La Sapienza, Policlinico Umberto I, Roma*

*3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

*4 Unità Operativa Radioterapia Oncologica Ospedale Pescara*

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

Per "proctite attinica" si intende un danno a carico delle pareti del retto in seguito a trattamento radiante sul distretto pelvico.

La radioterapia rappresenta una modalità comune di trattamento di diverse neoplasie pelviche in particolare di retto, ano, prostata, endometrio, cervice uterina e vescica.

Le dosi utilizzate sono variabili dai 45 agli 80 Gy, e anche oltre, in caso di utilizzo della brachiterapia.

La proctite attinica può essere distinta in "acuta" e "cronica" in base al timing di comparsa dei sintomi [1].



#### **Principali caratteristiche della proctite acuta e cronica**

#### ***Patogenesi***

La proctite acuta è caratterizzata da un processo infiammatorio che interessa la mucosa superficiale del retto.

L'azione delle radiazioni ionizzanti determina un danno al DNA delle cellule in replicazione, in particolare a livello delle cripte intestinali, causando inibizione delle mitosi, apoptosi e distru-

zione delle cellule staminali alla base delle cripte. Non viene inibita la migrazione delle cellule dalla base delle cripte alla superficie della mucosa, pertanto si determina una progressiva perdita delle cellule superficiali e della funzione di barriera protettiva della mucosa (Figura 8). Ciò determina l'esposizione della lamina propria ai batteri del lume intestinale, con la possibilità di sovrainfezioni e formazione di ascessi nelle cripte. Si configura un quadro di infiammazione acuta della lamina propria, con infiltrato linfocitario e rigonfiamento dell'endotelio delle arteriole [2].

Allo stato infiammatorio e allo sviluppo del danno contribuiscono anche citochine secrete dalle cellule endoteliali, quali il Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e il Trasforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

**Fig 8. Danno delle radiazioni ionizzanti sulle cellule della mucosa rettale**

Quando la ionizzazione delle radiazioni danneggia il DNA delle cellule della cripta intestinale, la p53 induce l'arresto del ciclo cellulare per la riparazione del DNA. Se il danno al DNA è irreparabile, la p53 avvia la morte cellulare. L'RNA cellulare rilasciato dalle cellule induce la morte delle cellule delle cripte attraverso TLR3, portando a scomparsa delle cellule staminali con distruzione dell'epitelio dei villi intestinali.



**Meccanismo patogenetico della proctite acuta da radiazioni**

Il quadro istologico della proctite acuta è caratterizzato da: assenza di attività mitotica, perdita o distorsione dell'architettura delle cripte, infiltrato infiammatorio a carico della mucosa, ascessi criptici e dilatazione dei vasi.

Il quadro endoscopico evidenzia edema, eritema, friabilità della mucosa ed erosioni. La sintomatologia clinica è caratte-

rizzata da diarrea con “poco volume” (il sintomo più frequente della fase acuta), tenesmo, urgenza alla defecazione, crampi addominali, emissione di muco, lieve sanguinamento (ematochezia).

Spesso il sintomo riferito dal paziente come “diarrea” non è una vera diarrea acquosa, ma è rappresentato dalla aumentata frequenza delle evacuazioni dovuta al tenesmo, alla mucorrea, alla urgenza ed è spesso associato a piccole perdite (“spot”) di feci molli (“soiling”).

La proctite cronica è caratterizzata da endoarterite delle arteriole e fibrosi a carico del tessuto connettivo della sottomucosa.

Sarebbe in realtà più corretto parlare di “proctopatia cronica da radiazioni” in quanto in questa fase non è presente l’infiammazione caratteristica della fase acuta [3].

Una volta terminata l’azione delle radiazioni ionizzanti, si può avere un recupero del danno e un ripopolamento con nuove cellule staminali dal comparto mesenchimale, con conseguente *restitutio ad integrum*. Se invece il danno a livello dell’endotelio persiste, si instaurano fenomeni di vasculite progressiva e trombosi dei piccoli vasi, con un quadro di endoarterite obliterativa con conseguente ischemia dei tessuti e fibrosi. Alla fibrosi contribuisce, oltre alla ischemia, anche una disfunzione fibroblastica con deposizione di fibrina ed accumulo di collagene [2].

Studi recenti hanno individuato, nella ridotta produzione di trombomodulina, un potente anticoagulante prodotto dalle cellule endoteliali, uno dei principali fattori responsabili della endoarterite obliterativa: la sua repressione determina aumento della trombina che attiva proteasi e processi di deposizione di fibrina con trombosi delle piccole arterie. Alla repressione della trombomodulina contribuisce il TNF- $\alpha$ .



### **Meccanismo patogenetico della proctite cronica da radiazioni**

Il quadro istologico della proctite cronica è caratterizzato da: distorsione delle cripte, fibrosi della sottomucosa, endoarterite obliterante, neoangiogenesi.

Il quadro endoscopico può evidenziare mucosa friabile e atrofica, teleangectasie (molto frequenti), ulcerazioni, stenosi, fistole (rare), neoplasie “*de novo*”.

La sintomatologia clinica è caratterizzata da sanguinamento (il sintomo più frequente della fase cronica), tenesmo, urgenza alla defecazione, dolore ano-rettale, emissione di muco, incontinenza fecale.

Per quanto riguarda la diagnosi di proctite attinica, la proctite acuta non richiede esami diagnostici, per la chiara correlazione tra la sintomatologia ed il trattamento radiante in corso o appena terminato. Una diagnosi formale di proctopatia cronica da radiazioni può essere effettuata con una rettoscopia che evidenzia la friabilità della mucosa e le teleangectasie che causano il sanguinamento.

È sempre necessario effettuare una pancoloscopia per escludere eventuali lesioni coliche prossimali. La biopsia del retto va evitata se non strettamente necessaria, per il rischio di formazione di infezioni, ulcere, fistole [4].

Esistono alcuni fattori che influenzano l'incidenza e la severità del danno e che possono essere:

- legati al paziente: pregressa chirurgia pelvica, diabete, ipertensione, patologie vascolari, malattie infiammatorie croniche intestinali, malattie del connettivo (sclerodermia), fumo di sigaretta [5];
- legati al trattamento: dose e frazionamento, tecnica radio-

terapica utilizzata (3DCRT, IMRT, IGRT, BRT), volume di retto irradiato, somministrazione di chemioterapia concomitante [6].

Lo sviluppo di una proctite acuta può rappresentare un fattore predittivo per l'insorgenza di una proctopatia cronica [2].

Per quanto riguarda il volume di retto irradiato, una quantificazione del rischio di danno radioindotto è funzione della relazione tra volume di organo irradiato e dose erogata. In particolare, il volume di retto che riceve una dose > 60 Gy è significativamente associato con il rischio di tossicità rettale o sanguinamento >G2.

La quantificazione del rischio di danno radioindotto si avvale degli istogrammi Dose-Volume (DVH) e dei *constraints* di dose pubblicati in letteratura e nelle linee guida [7].

### **Strumenti di valutazione**

Gli strumenti comunemente impiegati per la valutazione della tossicità radio-indotta sono rappresentati dalle scale di tossicità acuta del RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) e di tossicità tardiva di RTOG/EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) [8].

Per la valutazione della tossicità tardiva è disponibile anche la scala LENT/SOMA (*Late Effect Normal Tissue/Subjective, Objective, Management and Analytic*) elaborata insieme da RTOG ed EORTC [9]. Il National Cancer Institute (NCI) ha elaborato la scala CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) che prende in esame il singolo sintomo indipendentemente dalla fase acuta o tardiva ed è molto utilizzata non solo nell'ambito della radioterapia ma anche della oncologia medica [10]. È stata recentemente sviluppata una versione soggettiva di tale scala, PRO-CTCAE (*Patient-Reported Outcomes*), ancora poco utilizzata.

Non esiste una evidenza scientifica di superiorità di una scala

di valutazione della tossicità rispetto ad un'altra.

Le più utilizzate sono quelle RTOG per le tossicità acute e tardive e la CTCAE che riporteremo riguardo i sintomi principali legati alla tossicità rettale.



**SCALA RTOG - grado di tossicità acuta intestino tenue/crasso**



**SCALA RTOG/EORTC - grado di tossicità tardiva intestino tenue/crasso**



**Scala di tossicità CTCAE 4.0**

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE TOSSICITÀ**

Per la posizione fissa nella pelvi, il retto è l'organo a più alto rischio di tossicità e verosimilmente, considerando i dati riportati in letteratura, circa il 75% dei pazienti trattati per neoplasie addomino-pelviche potrà aver sviluppato proctite acuta e il 20% tossicità cronica [11]. I sintomi della proctite includono principalmente sanguinamento, incontinenza e, nei casi più gravi, necrosi e fistolizzazione [12,13].

Dosi di radiazioni ionizzanti tra 45 Gy e 70 Gy possono mostrare associazione con la manifestazione della proctite attinica, condizionata anche da altri fattori trattamento-correlati (dose totale, dose per frazione, tecnica e volume di trattamento) e fattori paziente-correlati (abitudine al fumo, comorbidità quali diabete, malattie vascolari o infiammatorie croniche dell'intestino).

## **Linee guida MASCC/ISOO**

Sulla prevenzione e sul trattamento della proctite da raggi, il *Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) ha stilato linee guida, sviluppate sulla base di cinque livelli di evidenza [14]. La versione più recente delle linee include 146 studi clinici e definisce tre possibili classificazioni dei presidi (di prevenzione e trattamento): raccomandato, suggerito o assenza di linea guida [15].

### **Presidi di prevenzione**

Per la prevenzione della proctite radio-indotta, il MASCC/ISOO raccomanda, con un **livello di evidenza II**, la somministrazione di **amifostina endovena**, a una dose  $\geq 340$  mg/m<sup>2</sup> [15]. L'amifostina è un composto aminotiolo; ha un effetto citoprotettivo selettivo per i tessuti sani. I suoi maggiori metaboliti, il tiolo WR-1605 e la disulfide WR-33278 (formata dall'ossidazione del tiolo) proteggono le cellule contro il danno al DNA, legando i radicali liberi e, nelle cellule danneggiate, accelerano la riparazione del DNA. L'efficacia della somministrazione di amifostina endovena, 15-30 minuti prima del trattamento radioterapico, è sostenuta da uno studio di fase II condotto da Dunst et al. [16] su pazienti affetti da carcinoma del retto localmente avanzato (stadio II-III). Un totale di 15 pazienti è stato sottoposto, per scelta volontaria, alla somministrazione di amifostina, ed è stato confrontato con un gruppo non randomizzato di 15 pazienti che preferivano non ricevere trattamenti medici in prevenzione. I risultati hanno dimostrato l'assenza di picco di incidenza di proctite G3 durante il trattamento radioterapico nei pazienti cui era stata somministrata amifostina in prevenzione.

Esiste una forte evidenza (**livello I**) che indica la non-efficacia delle supposte di misoprostolo per la prevenzione delle proctiti acute radio-indotte in pazienti affetti da neoplasia

prostatica sottoposti a radioterapia: il MASCC/ISOO raccomanda di non somministrare misoprostolo in prevenzione. L'evidenza clinica è basata su studi di fase III randomizzati, a doppio cieco, che verificano l'esito di applicazione locale di misoprostolo *versus* placebo nella prevenzione della proctite acuta radio-indotta nei pazienti con carcinoma della prostata [17-19]. Lo studio più robusto (100 pazienti) non ha evidenziato alcun beneficio in termini di grado di tossicità, anzi i pazienti arruolati nel "gruppo misoprostolo" hanno presentato una più alta incidenza di sanguinamento rettale (28% *versus* 14%,  $p=0,03$ ) [17].

Questo effetto a conferma del meccanismo di azione del misoprostolo: è un analogo della prostaglandina E1 e stimola il flusso ematico a livello della mucosa.

### **Trattamento**

Il MASCC/ISOO suggerisce l'utilizzazione di **clisteri di sucralfato** per il trattamento della proctite cronica indotta da radiazioni in pazienti con sanguinamento rettale (**livello di evidenza III**) [15]. L'applicazione topica di sucralfato può essere sfruttata anche per il trattamento della proctite in fase acuta [20]. Il sucralfato è un complesso formato dallo zucchero saccarosio e da idrossido di alluminio: aderisce alle cellule della mucosa, svolgendo un effetto citoprotettivo e stimola la sintesi di prostaglandine e fattore di crescita dell'epidermide, favorendo il recupero del danno.

Il MASCC/ISOO suggerisce anche l'utilizzazione dell'**ossigeno iperbarico** per il trattamento della proctite radio-indotta refrattaria ad altri trattamenti medici (**livello di evidenza IV**) [15]. La terapia iperbarica ha un effetto angiogenetico ed è stato dimostrato che può incrementare di 8-9 volte la densità vascolare nei tessuti molli rispetto ai controlli in aria-ambiente, migliorando e/o risolvendo il quadro sintomatologico [21,22].

### **Altre modalità di trattamento**

Nella pratica clinica si hanno a disposizione differenti modalità di trattamento della proctite: terapia medica, terapia endoscopica e terapia chirurgica; sono utilizzate primariamente nella proctite cronica. La proctite acuta è generalmente auto-limitata e viene trattata con idratazione e principalmente terapia medica. Non è possibile raccomandare una modalità di trattamento. I risultati degli studi reperibili in letteratura sono contraddittori: alcuni dimostrano un miglioramento dei sintomi, altri nessun beneficio o addirittura esiti di peggioramento.

Normalmente la strategia terapeutica di base propone di utilizzare metodiche meno invasive per poi gradualmente intensificare il trattamento per fronteggiare persistenza o peggioramento dei sintomi.

### **Terapia medica**

Spesso nella pratica clinica la prima linea di terapia per proctite G1-2 acuta e/o cronica è a base di un **agente anti-infiammatorio, sulfasalazina o mesalazina esclusive o in associazione con cortisone per via orale o sistemica.**

La sulfasalazina inibisce la sintesi dell'acido folico batterico e svolge, prima localmente poi sistemicamente, un'azione batteriostatica, diretta a livello intestinale sia nei confronti della flora residente che di elementi patogeni.

La mesalazina svolge un'azione selettiva nei confronti della mucosa intestinale, inibendo gli enzimi ciclossigenasi responsabili della sintesi di mediatori infiammatori quali prostaglandine, prostaciline e trombossani, riducendo così lo stimolo flogistico persistente. Anche gli antinfiammatori steroidei (prednisone, betametasona, idrocortisone) possono contribuire alla regolazione del processo infiammatorio, inibendo l'enzima fosfolipasi A2, necessario alla sintesi dei mediatori dell'infiammazione.

Uno studio prospettico, a doppio cieco, ha selezionato con procedura random un totale di 37 pazienti con proctite cronica: a un gruppo sono stati somministrati sulfasalazina orale 3 g/die + prednisone microclismi 20 mg x 2/die, all'altro sucralfato microclismi 2 g x 2/die + placebo orale, per un periodo di 4 settimane.

A conferma della raccomandazione del MASCC/ISOO, i risultati evidenziano come la terapia a base di sucralfato assicuri un miglior tasso di risposta clinica rispetto agli agenti anti-infiammatori (71% *versus* 47%,  $p < 0,05$ ) [23].

Recentemente, con uno studio prospettico, è stata valutata anche l'efficacia dell'**aloe vera** (il cui meccanismo di azione non è ben conosciuto, sembra inibire le ciclossigenasi) nel trattamento della proctite [24]. Un totale di 20 pazienti con proctite acuta radio-indotta dopo trattamento radioterapico è stato randomizzato per ricevere aloe vera + sulfasalazina 500 mg x 4/die *versus* placebo + sulfasalazina 500 mg x 4/die, per un periodo di 4 settimane. Per ragioni etiche, a tutti i pazienti era prescritta sulfasalazina 500 mg x4/die, sebbene questa terapia non sia ufficialmente validata per il trattamento della proctite acuta. I risultati evidenziano come l'associazione con aloe vera assicuri un miglioramento della sintomatologia. Va notato che si tratta di risultati preliminari, studi clinici più robusti da un punto di vista statistico sono necessari per confermarne l'effettivo beneficio nella pratica clinica.

In caso di proctite severa G3 o persistente, alcuni dati, seppur limitati su piccoli campioni, evidenziano l'efficacia delle vitamine A, C, E, grazie alle loro proprietà antiossidanti rispetto lo stress ossidativo radio-indotto. Tra questi agenti anti-ossidanti, la vitamina A sembra essere la più efficace. In uno studio prospettico randomizzato, a doppio cieco, i pazienti con proctite cronica severa selezionati a ricevere vitamina A orale (*versus* placebo) per un periodo di 3 mesi hanno riportato

un miglioramento della sintomatologia rispetto al gruppo di controllo [25].

Sono stati valutati anche gli acidi grassi a catena corta quali l'acido butirrico. Rappresentano un importante substrato per i processi ossidativi della mucosa del colon; sono prodotti dalla fermentazione di carboidrati non assorbibili ad opera della flora batterica intestinale ed esercitano anche un effetto trofico sulla mucosa intestinale, stimolando la proliferazione e la differenziazione cellulare. I due studi randomizzati principali non evidenziano miglioramenti significativi nel loro impiego [26-27]. È però riportata un'accelerazione del processo di riparazione a 2 settimane rispetto il placebo [26].

### ***Terapia endoscopica***

In caso di proctite severa persistente e che non trova beneficio con terapia medica, si possono utilizzare diverse tecniche endoscopiche. La formalina è una miscela di formaldeide e metanolo (per evitare che la formaldeide polimerizzi) in grado di determinare una cauterizzazione chimica dei tessuti con i quali viene a contatto [28]. Agisce determinando una sclerosi dei fragili vasi neoformati della mucosa, impedendone quindi il sanguinamento.

La coagulazione argon plasma è oggi considerata la metodica endoscopica più facile, sicura, e meno costosa rispetto allo YAG laser [28]. In corso di coagulazione argon plasma l'energia elettrica è trasmessa mediante argon gassoso ionizzato. A differenza dello YAG laser che provoca la vaporizzazione del tessuto, la coagulazione argon plasma determina l'essiccamento superficiale. Questa metodica favorisce la distribuzione superficiale dell'effetto termico, favorendo una coagulazione uniforme (non oltre 3 mm di profondità) [28].

Le sonde bipolari e termiche esercitano il proprio effetto se poste direttamente a contatto con le lesioni da coagulare. Il contatto è però responsabile dell'accumulo di materiale carbonizzato sulla punta delle sonde, materiale che deve essere

continuamente rimosso poiché riduce la trasmissione del calore e quindi l'efficacia del trattamento [29].

L'ablazione a radiofrequenza è stata riportata solo in due studi e in caso di fallimento delle altre metodiche endoscopiche, mentre l'uso di crioblazione rimane sperimentale [30-32].

### ***Terapia chirurgica***

Nei casi di proctite G4 l'ultima opzione terapeutica da considerare è la terapia chirurgica. La colostomia derivativa è risolutiva in caso di dolore, tenesmo, infezioni, mentre non risolve il problema del sanguinamento. Interventi chirurgici più demolitivi, come l'asportazione del retto, trovano indicazione nei casi di sanguinamento persistente non gestibile in altro modo.

### ***Conclusioni***

Sulla base delle linee guida MASCC/ISOO, le indicazioni cliniche per la gestione della proctite radio-indotta sono riassunte nella Tabella. Non costituiscono risposta esaustiva ai quesiti su modalità di prevenzione e trattamento, poiché non è stato sempre possibile individuare sufficienti studi a sostegno del giudizio sulle diverse forme di intervento.



**Indicazioni cliniche per la gestione della proctite radio-indotta acuta e cronica**



**Flow chart dei presidi di prevenzione della proctite e della rettorragia**



**Flow chart dei presidi di trattamento della proctite e della rettorragia**

## Bibliografia

1. Do NL, Nagle D and Poylin VY. Radiation proctitis: current strategies in management. *Gastroenterology Research and Practice* 2011;2011:917941.
2. Kennedy GD and Heise CP. Radiation Colitis and Proctitis. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2007;20(1):64-72.
3. Wu X, Liu X, Katz S et al. Pathogenesis, diagnosis and management of ulcerative proctitis, chronic radiation proctopathy and diversion proctitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;30:1293-1303.
4. Weiner JP, Wong AT et al. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding. *World Journal of Gastroenterology* 2016;22(31):6972-6986.
5. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJN. Radiation Enteropathy – Pathogenesis, Treatment, and Prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):470-479.
6. Garg AK, Mai WY et al. Radiation proctopathy in the treatment of Prostate Cancer. *IJROBP* 2006.
7. Michalski JM, Gay H, Jackson A, Tucker SL, Deasy JO. Radiation Dose–Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *IJROBP* 2010;76(3 Suppl):S123-S129.
8. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *IJROBP* 1995;31(5):1341-1346.
9. LENT SOMA scales for all anatomic sites. *IJROBP* 1995;31(5):1049-1091.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009.
11. Sarin A, Safar B. Management of radiation proctitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(4):913-925.
12. <https://ctep.cancer.gov> National Cancer Institute, Division of Cancer Treatment & Diagnosis, Cancer Therapy Evaluation Program.
13. <https://www.rtog.org> RTOG Foundation
14. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl.):2026-2046.
15. Lalla RV, Bowen J, Barasch A et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*

- 2014;120(10):1453-1461.
16. Dunst J, Semlin S, Pigorsch S et al. Intermittent use of amifostine during postoperative radiochemotherapy and acute toxicity in rectal cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2000;176(9):416-421.
  17. Hille A, Schmidberger H, Hermann RM et al. A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1488-1493.
  18. Kertesz T, Herrmann MK, Zapf A et al. Effect of a prostaglandin-given rectally for prevention of radiation-induced acute proctitis-on late rectal toxicity. Results of a phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Strahlenther Onkol* 2009;185(9):596-602.
  19. Khan AM, Birk JW, Anderson JC et al. A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in prostate cancer patients. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):1961-1666.
  20. Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M et al. Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study. *Strahlenther Onkol* 2003;179(7):464-470.
  21. Jones K, Evans AW, Bristow RG et al. Treatment of radiation proctitis with hyperbaric oxygen. *Radiother Oncol* 2006;78(1):91-94.
  22. Dall'Era MA, Hampson NB, Hsi RA, et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation induced proctopathy in men treated for prostate cancer. *J Urol* 2006;28(2):103-111.
  23. Kochhar R, Sriram PV, Sharma SC et al. Natural history of late radiation proctosigmoiditis treated with topical sucralfate suspension. *Dig Dis Sci* 1999;44(5):973-978.
  24. Sahebnaasagh A, Ghasemi A, Akbari J et al. Successful treatment of acute radiation proctitis with aloe vera: a preliminary randomized controlled clinical trial. *J Altern Complement Med* 2017;23(11):858-865.
  25. Ehrenpreis ED, Jani A, Levitsky J et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of retinol palmitate (vitamin A) for symptomatic chronic radiation proctopathy. *Dis Colon Rectum* 2005;48(1):1-8.
  26. Pinto A, Fidalgo P, Cravo M et al. Short chain fatty acids are effective in short-term treatment of chronic radiation proctitis: randomized, double-blind, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 1999;42(6):788-795.
  27. Talley NA, Chen F, King D et al. Short-chain fatty acids in the treatment of radiation proctitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over

- pilot trial. *Dis Colon Rectum* 1997;40:1046-1050.
28. Grodsky MB, Sidani SM. Radiation proctopathy. *Clin Colon Rectal Surg* 2015;28(2):103-111.
  29. Sarin A, Safar B. Management of radiation proctitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42(4):913-925.
  30. Zhou C, Adler DC, Becker L et al. Effective treatment of chronic radiation proctitis using radiofrequency ablation. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;17(41):4554-4562.
  31. Nikfarjam M, Faulx A, Laughinghouse M et al. Feasibility of radiofrequency ablation for the treatment of chronic radiation proctitis. *Surg Innov* 2010;17(2):92-94.
  32. Hou JK, Abudayyeh S, Shaib Y. Treatment of chronic radiation proctitis with cryoablation. *Gastrointest Endosc* 2011;5(7):308-312.

### Nausea e Vomito - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 4.0



Evento avverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>Nausea</b>	Perdita di appetito senza alterazione delle abitudini alimentari	Diminuzione dell'assunzione orale senza significativa perdita di peso, disidratazione o malnutrizione	Inadeguato apporto calorico o di liquidi per os; indicate nutrizione enterale o NPT o ospedalizzazione	-	-
<b>Vomito</b>	1-2 episodi (separati da 5 minuti) in 24 ore	3-5 episodi (separati da 5 minuti) in 24 ore	≥6 episodi (separati da 5 minuti) in 24 ore	Conseguenze potenzialmente letali	Morte

### Classificazione Child-Pugh



Parametro	1 punto	2 punti	3 punti
Albumina (g/dL)	> 3,5	2,8 -3,5	< 2,8
Bilirubina (mg/dL)	< 2	2 - 3	> 3
PT (INR)	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascite	Assente	Leggera (controllata da diuretici)	Grave (nonostante terapia diuretica)
Encefalopatia	Assente	Leggera/ media	Grave

**Categoria A = 6-8 punti, Categoria B = 9-12 punti, Categoria C >12 punti**

**Fattori di rischio correlati a nausea e vomito.**



<b>Fattori di rischio</b>	<b>Score di Rischio</b>
Età >55 anni <55 anni	0 1
Sesso Maschio Femmina	1 2
Consumo di alcool Si (>100 g/die) No	1 0
Storia di nausea e vomito Si No	1 0
Ansia Si No	1 0
Profilo di rischio (4= rischio normale, 5-6= alto rischio)	

### **Classificazione del grado di emetogenicità degli agenti chemioterapici**

ALTO	Rischio in quasi tutti i pazienti (>90%)
MODERATO	A rischio dal 30% al 90% dei pazienti
BASSO	A rischio dal 10% al 30% dei pazienti
MINIMO	Meno del 10% a rischio



## Farmaci per la prevenzione della nausea e del vomito



Categoria di rischio	Dose	Schedule
<b>Alto rischio emetogeno</b>		
5-HT <sub>3</sub> antagonisti	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 mg per os; 1 mg o 0,01 mg/kg.e.v.</li> <li>- cerotto transdermico di 52 cm<sup>2</sup>, contiene 34.3 mg di farmaco con rilascio di 3.1 mg nelle 24 ore, applicato 24-48 ore prima del trattamento fino a un massimo di 7 giorni</li> </ul>	5-HT <sub>3</sub> antagonisti prima di ogni frazione per tutta la durata della RT, proseguita per almeno 24 ore dalla fine della RT
Ondansetron*	8 mg per os o x 2/die; 8 mg o 0.15 mg.e.v.	Durante 1-5 frazioni
Palonosetron *	0.5 mg per os; 0.25 mg e.v.	
Dolasetron	100 mg solo per os	
Tropisetron	5 mg per os o e.v.	
Corticosteroidi	4 mg per os o e.v.	
Desametasone		

<b>Moderato rischio emetogeno</b>	
5-HT3 antagonisti	Qualsiasi dei sopraelencati agenti è accettabile; nota le opzioni preferite †
Corticosteroidi	
Desametasone	4 mg e.v. o per os Durante 1-5 frazioni
<b>Basso rischio emetogeno</b>	
5-HT3 antagonisti	Qualsiasi dei sopraelencati agenti è accettabile; notare le opzioni preferite
Antagonisti di Dopamina	
Metoclopramide	20 mg per os
Proclorperazine	10 mg per os o e.v.
*Agenti preferiti; † nessun dato è attualmente disponibile sull'appropriata frequenza di somministrazione di Palonosetron in questo setting. Il comitato di aggiornamento suggerisce che il dosaggio al secondo o terzo giorno può essere appropriato per questo agente.	
5-HT3 = 5-Idrossitriptamina-3; e.v.= endovena; RT= radioterapia	

**Mod. Da: Feyer et al. Prophylactic Management of Radiation-Induced Nausea and Vomiting. Biomed Res Int. 2015; 2015: 893073**

<<<< CONTINUA DALLA PAGINA PRECEDENTE

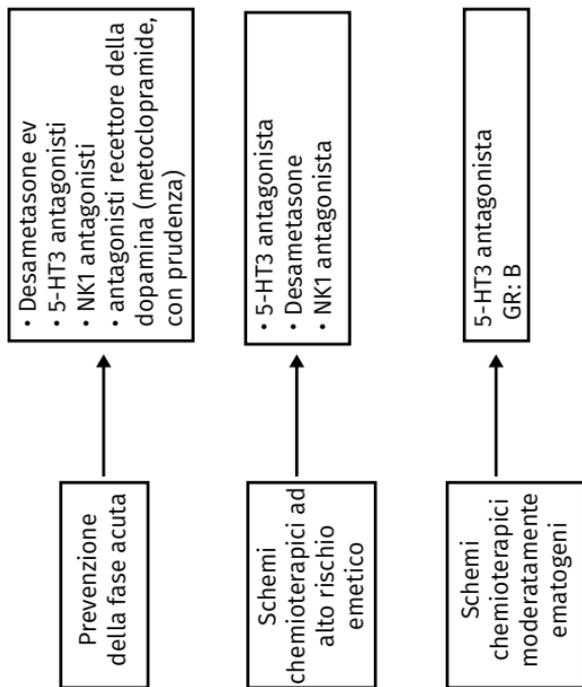
## Linee Guida AIOM. Terapia Antiemetica 2015



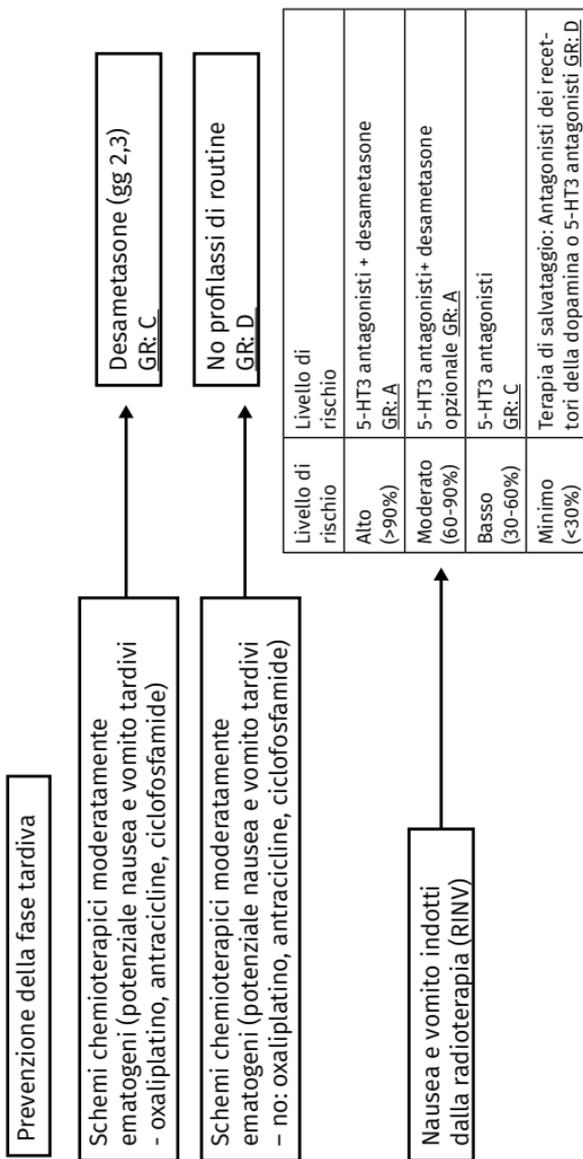
Livello di rischio	Regione corporea irradiata	Linee-guida	Grado di raccomandazione SIGN	Forza della raccomandazione clinica
Alto (>90%)	Irradiazione corporea totale, irradiazione nodale totale	Profilassi con 5-HT3 antagonisti + DEX	A (per l'aggiunta di DEX: D)	Positiva forte (per l'aggiunta di DEX: positiva debole)
Moderato (60-90%)	Addome superiore, HBI	Profilassi con 5-HT3 antagonisti + DEX opzionale	A (per l'aggiunta di DEX: D)	Positiva forte (per l'aggiunta di DEX: positiva debole)
Basso (30-60%)	Cranio, craniospinale, H&N, regione toracica inferiore, pelvi	Profilassi o salvataggio con 5-HT3 antagonisti	C Per il salvataggio: D	Positiva debole Per il salvataggio: positiva debole
Minimo (<30%)	Estremità, mammella	Salvataggio con antagonisti dei recettori della dopamina ovvero 5-HT3 antagonisti	D	Positive debole

**HBI: irradiazione emicorporea, H&N: testa-collo, DEX: desametasone.**

## Flow chart dei presidi di prevenzione di nausea, vomito e tossicità epatologica



## Flow chart dei presidi di prevenzione di nausea, vomito e tossicità epatologica



<<<< CONTINUA DALLA PAGINA PRECEDENTE

## Flow chart dei presidi di trattamento di nausea, vomito e tossicità epatologica



RT-CT concomitante

Come emesi indotta da CHT

Nausea e vomito insorti in corso di trattamento antiemetico (breakthrough)

Olanzapina (antagonista della dopamina)  
10 mg per os/die, per 3 giorni  
GR: B

RILD, dopo RT su fegato

Controllo dei sintomi: diuretici, paracetamoli, correzione delle coagulopatie, steroidi. Glutazione: possibile ruolo protettivo nella RILD

## Fattori di rischio di tossicità gastrointestinale



<b>FATTORI DI RISCHIO</b>	
<b>Radioterapia</b>	Volumi di trattamento, Dose totale, Dose per frazione, Durata complessiva del trattamento
<b>Terapie combinate</b>	Chemioterapia (soprattutto concomitante), Chirurgia
<b>Comorbidità</b>	Malattie vascolari, Malattie del tessuto connettivo, Malattie infiammatorie croniche dell'intestino
<b>Suscettibilità genetica</b>	Polimorfismi, Ataxia teleangiectasia

## Livelli di evidenza secondo SIGN



Evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>D</b>	I pazienti che devono eseguire un trattamento a livello pelvico dovrebbero essere simulati con sistemi di immobilizzazione volti a dislocare le anse intestinali.	Positiva debole
<b>B</b>	Il volume assoluto di piccolo intestino che riceve 15 Gy di dose dovrebbe essere tenuto sotto i 120 cc. Se viene identificato come organo a rischio l'intero spazio peritoneale in cui l'intestino può muoversi il volume che riceve la dose di 45 Gy dovrebbe essere inferiore a 195 cc.	Positiva debole
<b>B</b>	Per i trattamenti stereotassici il volume di intestino che riceve una dose di 12.5 Gy in singola frazione dovrebbe essere tenuto sotto i 30 cc evitando di coprire con questa dose tutta la circonferenza del lume. In un regime frazionato (tre-cinque frazioni) la dose massima dovrebbe essere inferiore a 30 Gy.	Positiva debole

## Livelli di evidenza secondo SIGN



Evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>B</b>	I Probiotici sono facili da usare e non generano effetti avversi e possono essere utilizzati per la profilassi di diarrea indotta da radiazioni.	Positiva debole
<b>B</b>	Sucralfato, Aminosalicilati e Glutamina non dovrebbero essere somministrati.	Negativa debole

## Livelli di evidenza secondo SIGN



Evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>C</b>	Regimi dietetici caratterizzati da un ridotto introito di fibre insolubili e lattosio potrebbero ridurre la tossicità gastrointestinale.	Positiva debole

## Livelli di evidenza secondo SIGN



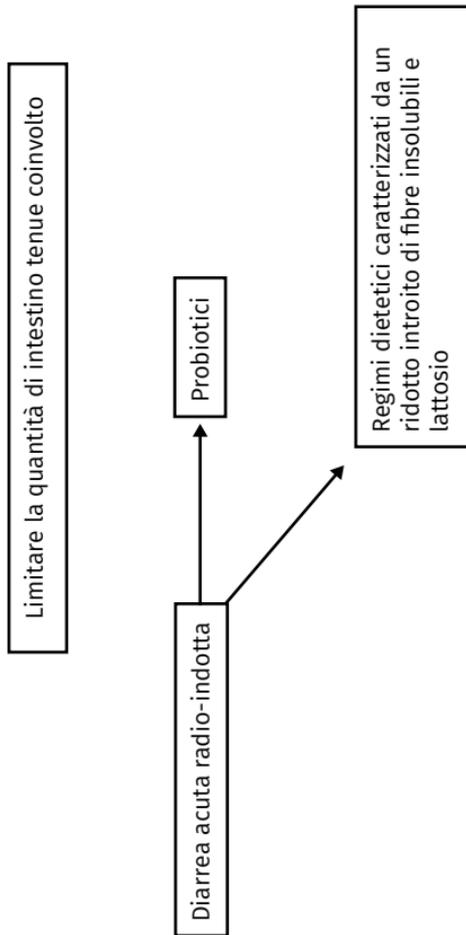
Evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
D	La diarrea da radioterapia può essere trattata con la somministrazione di loperamide e probiotici.	Positiva debole
D	Gli analoghi della somatostatina possono essere in caso di diarrea resistente alla loperamide (Octreotide).	Positiva debole
D	Non vi sono sufficienti evidenze per l'utilizzo di chelanti dei sali biliari, aminosacilati, pentossifilline e tocoferolo che non dovrebbero essere somministrati routinariamente nel trattamento dell'enterite post-attinica.	Negativa debole
D	L'utilizzo degli antibiotici tuttavia non è da considerare routinario in assenza di coprocoltura positiva.	Negativa debole

## Provvedimenti consigliati nella pratica clinica

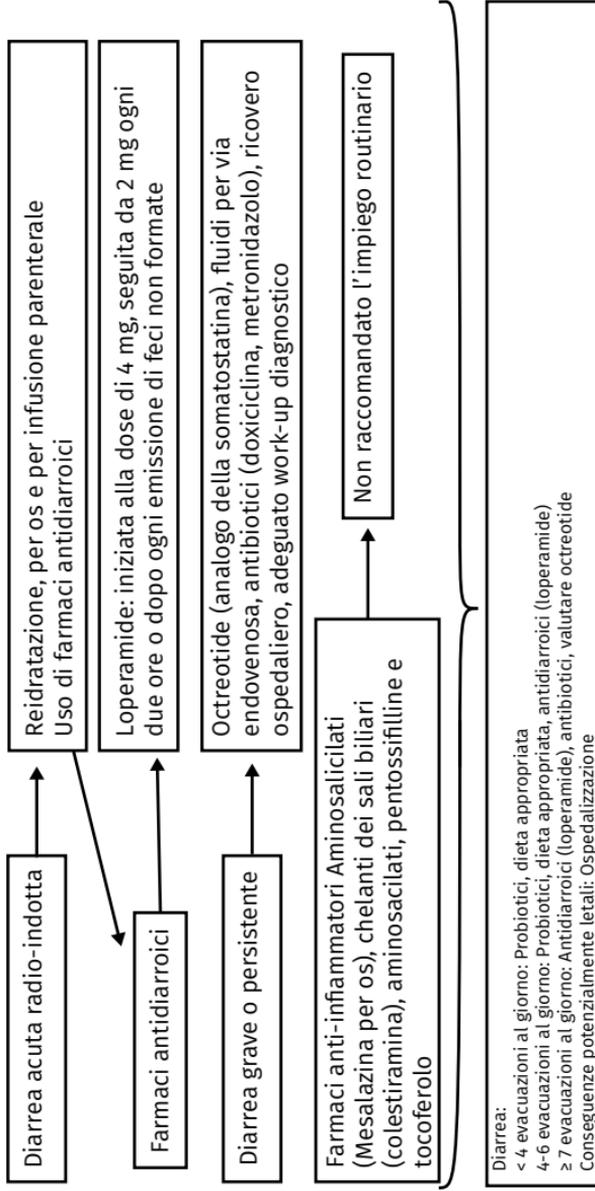


<b>Grado di Diarrea</b>	<b>Terapia</b>	<b>Note</b>
<b>Grado 1</b> < 4 evacuazioni al giorno	Probiotici, dieta appropriata.	Monitorare elettroliti idratazione
<b>Grado 2</b> 4-6 evacuazioni al giorno	Probiotici, dieta appropriata, antidiarroici (loperamide).	Monitorare elettroliti idratazione
<b>Grado 3</b> ≥ 7 evacuazioni al giorno	Antidiarroici (loperamide), antibiotici, valutare ocreotide.	Monitorare elettroliti idratazione
<b>Grado 4</b> Conseguenze potenzialmente letali	Ospedalizzazione.	

### Flow chart dei presidi di prevenzione dell'enterite



## Flow chart dei presidi di trattamento dell'enterite

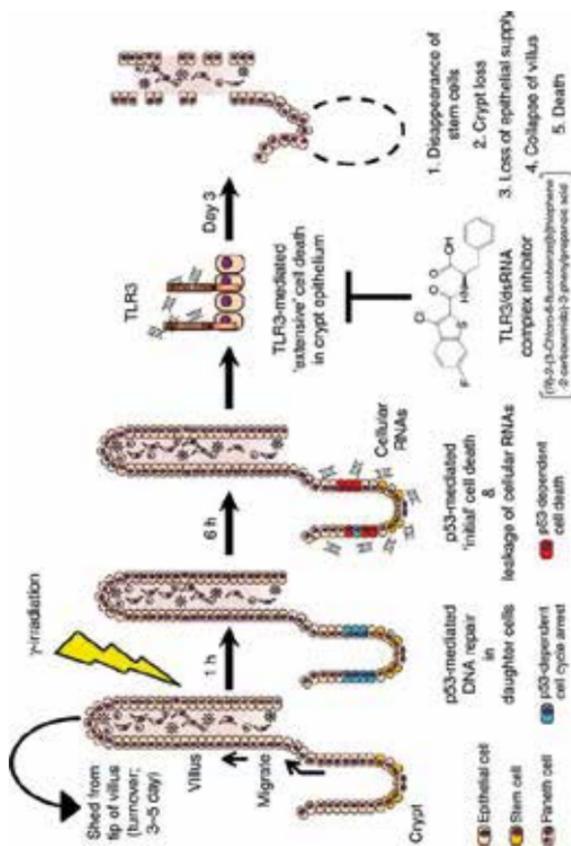


## Principali caratteristiche della proctite acuta e cronica



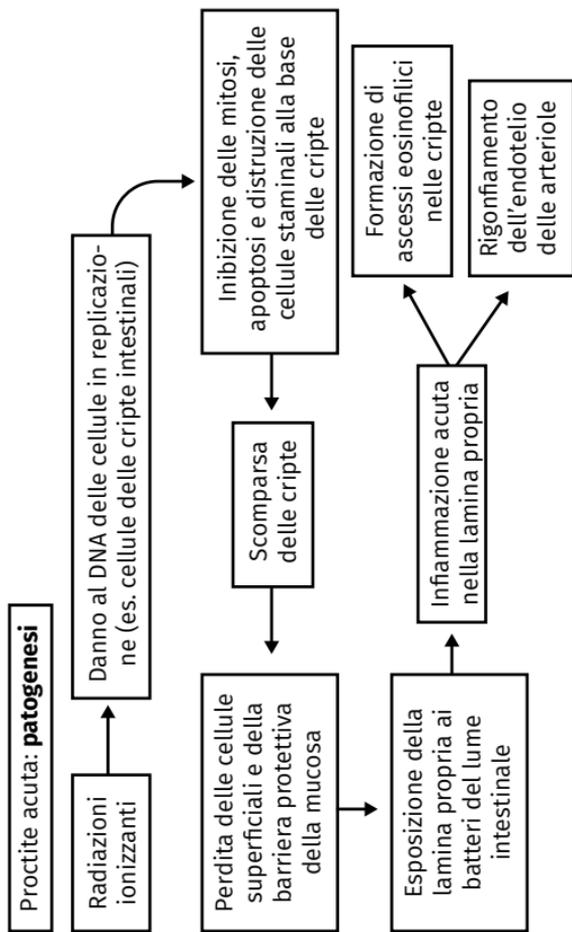
	<b>ACUTA</b>	<b>CRONICA</b>
<b>INCIDENZA</b>	15-30% (fino al 75%).	2-20%.
<b>INSORGENZA</b>	2-4 settimane dall'inizio della RT (e comunque <3 mesi da inizio RT).	Mesi o anni dalla fine della RT (e comunque oltre i 3 mesi).
<b>RISOLUZIONE</b>	Self-limiting. Entro 1-2 mesi dalla fine della RT.	Risoluzione spontanea riportata in alcuni studi ma con percentuali e tempi variabili.
<b>SINTOMO PIÙ FREQUENTE</b>	Diarrea con "poco volume" (tenesmo, dolore).	Sanguinamento.
<b>SINTOMI RARI</b>	Sanguinamento significativo.	Stenosi, ostruzione, fistole.
<b>EFFETTI</b>	Può compromettere l'efficacia della terapia (interruzioni). Può contribuire allo sviluppo della proctite cronica.	Può avere un importante impatto sulla qualità di vita.

**Fig 8. Danno delle radiazioni ionizzanti sulle cellule della mucosa del retto**

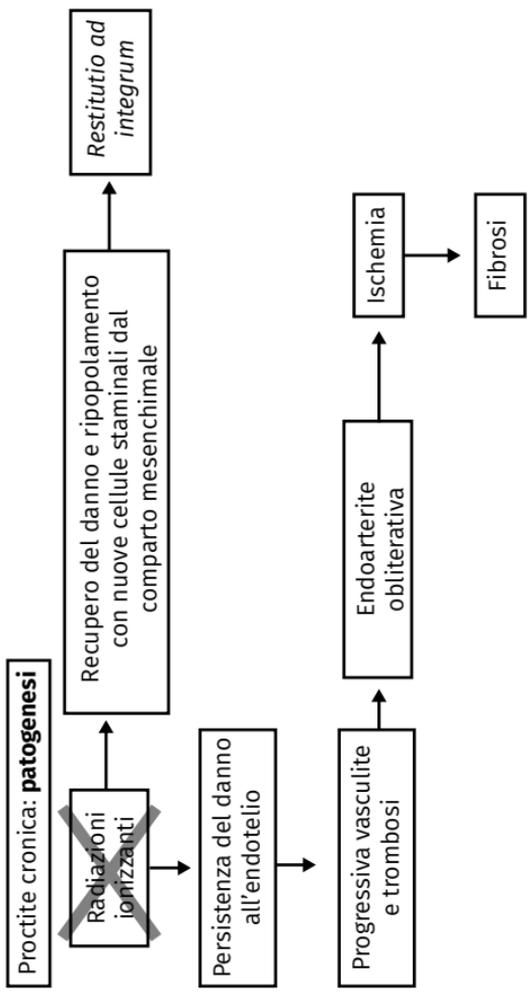


**Mod da: Takemura N et al, Blockade of TLR3 protects mice from lethal radiation-induced gastrointestinal syndrome, Nature Communications, 2014.**

## Meccanismo patogenetico della proctite acuta da radiazioni



## Meccanismo patogenetico della proctite cronica da radiazioni



### SCALA RTOG - grado di tossicità acuta intestino tenue/crasso



0	1	2	3	4	5
-	<p><b>Aumento</b> della frequenza o <b>modificazioni</b> dell'alvo che non richiedono terapia.</p> <p><b>Fastidio</b> rettale che non richiede analgesici.</p>	<p><b>Diarrea</b> che richiede uso di farmaci parasimpatici colitici</p> <p><b>Mucorrea</b> che non richiede uso di assorbenti.</p> <p><b>Dolore</b> che richiede uso di analgesici.</p>	<p><b>Diarrea</b> che richiede nutrizione parenterale.</p> <p><b>Mucorrea o sanguinamento</b> im-portante che richiede l'uso di assorbenti.</p> <p><b>Distensione</b> addominale (anse intestinali distese radiologicamente)</p>	<p><b>Occlusione/ Subocclusione</b> intestinale.</p> <p><b>Fistola o perforazione.</b></p> <p><b>Sanguinamento</b> che richiede trasfusione.</p> <p><b>Dolore</b> addominale o tenesmo che richiedono posizionamento di sonda o diversione intestinale.</p>	Decesso

### SCALA RTOG/EORTC - grado di tossicità tardiva intestino tenue/crasso



0		1	2	3	4	5
-	<p><b>Diarrea</b> lieve. Lievi crampi. <b>Movimenti</b> intestinali &lt; 5/die. Lieve <b>incontinenza/sanguinamento</b> rettale</p>	<p><b>Diarrea</b> moderata. <b>Movimenti</b> intestinali &gt;5/die. <b>Mucorrea</b> eccessiva o <b>sanguinamento</b> saltuario</p>	<p><b>Ostruzione/Sanguinamento</b> che richiede intervento chirurgico</p>	<p><b>Necrosi/perforazione</b> o fistola</p>	<p>Decesso</p>	

**SCALA DI TOSSICITÀ CTCAE 4.0***Common Terminology Criteria for Adverse Events*

<b>Evento avverso</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Grado 5</b>
<b>Proctite</b>	Fastidio rettale; intervento non indicato	Sintomi (es. fastidio rettale, perdita di sangue o muco); indicato intervento medico; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona	Gravi sintomi; urgenza a defecare o incontinenza fecale; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
<b>Diarrea</b>	Aumento < a 4 evacuazioni al giorno rispetto alla norma; lieve aumento nella evacuazione dalla stomia rispetto alla norma	Aumento di 4-6 evacuazioni al giorno rispetto alla norma; moderato aumento nella evacuazione dalla stomia rispetto alla norma	Aumento > a 7 evacuazioni al giorno rispetto alla norma; incontinenza; indicata l'ospedalizzazione; importante aumento nell'evacuazione dalla stomia rispetto alla norma; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso

&gt;&gt;&gt; CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

<b>Evento avverso</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Grado 5</b>
<b>Dolore (rettale, anale, addominale)</b>	Dolore lieve	Dolore moderato; limitazione delle attività quotidiane non di cura della persona	Dolore grave; limitazione delle attività quotidiane di cura della persona	-	-
<b>Emorragia</b>	Lieve; intervento non indicato	Sintomi moderati; sono indicati intervento medico o cauterizzazione minore	Indicati: trasfusione, procedure di radiologia interventistica, endoscopiche o intervento chirurgico elettivo	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
<b>Incontinenza fecale</b>	Richiesto occasionale uso di assorbenti	Richiesto uso quotidiano di assorbenti	Sintomi gravi; indicato intervento chirurgico in elezione	-	-
<b>Necrosi rettale</b>	-	-	Indicata nutrizione enterale o NPT; indicate procedure di radiologia interventistica, endoscopiche o l'intervento chirurgico	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

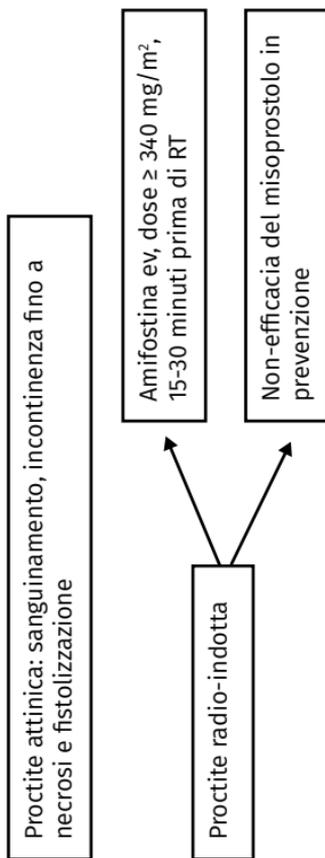
<b>Perforazione rettale</b>	-		Sintomatica; indicato intervento medico	Gravi sintomi; indicato intervento chirurgico in elezione	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso
<b>Ostruzione Ulcerazione Stenosi Fistola</b>	Asintomatica; solo osservazione clinico-diagnostica; non indicato intervento	Sintomatica; alterata funzionalità gastrointestinale	Grave alterazione della funzionalità gastrointestinale; indicate nutrizione enterale o ospedalizzazione; indicato intervento chirurgico in elezione	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Conseguenze potenzialmente letali; è indicato un intervento urgente	Decesso

## Indicazioni cliniche per la gestione della proctite radio-indotta acuta e cronica (Linee guida *MASCC/ISO*)

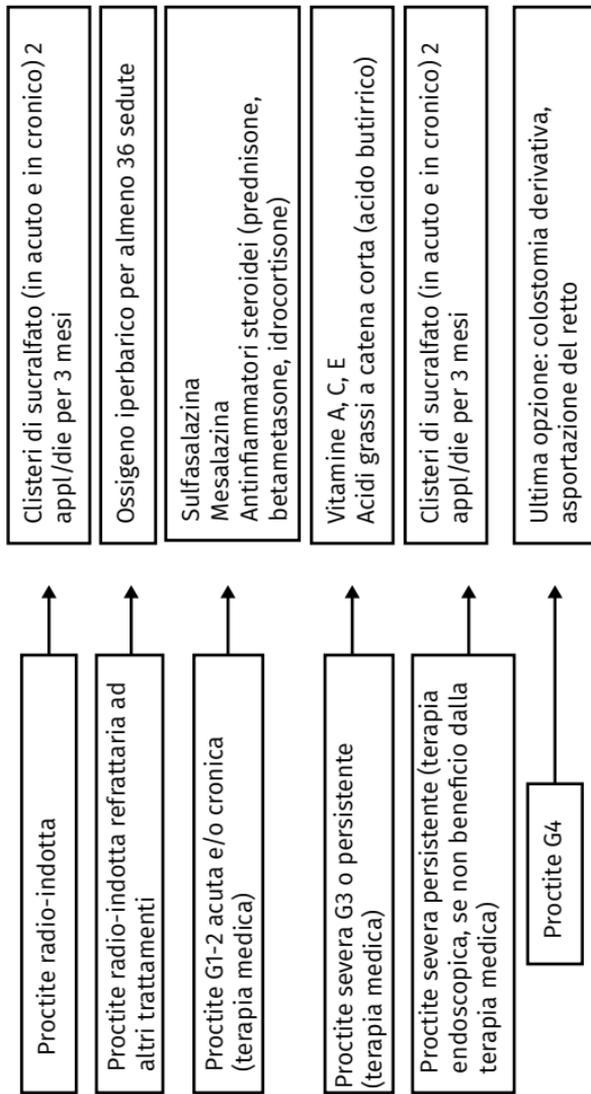


Terapia	Principio attivo	Posologia	Evidenza scientifica
<b>PREVENZIONE</b>			
Amifostina	Tiofosfato organico	e.v. ≥ 340 mg/mq/die	RACCOMANDATO
Misoprostolo	Analogo PG E1		RACCOMANDATO
<b>TRATTAMENTO</b>			
Sucralfato	Sale di alluminio	2 appl/die per 3 mesi	SUGGERITO
Vitamina A	Anti-ossidante	1 cpr/die per 1 mese	SUGGERITO
Ossigeno iperbarico	O2 al 100% (2 atm)	Almeno 36 sedute	SUGGERITO

## Flow chart dei presidi di prevenzione della proctite e della rettorraggia



## Flow chart dei presidi di trattamento della proctite e della rettorraggia



## **6. TOSSICITÀ NEI TRATTAMENTI DEL DISTRETTO PELVICO**

**Revisori:** Giuseppe Sanguineti<sup>1</sup>, Piercarlo Gentile<sup>2</sup>, Francesco Deodato<sup>3</sup>, Maurizio Valeriani<sup>4</sup>, Domenico Genovesi<sup>5</sup>

*1 U.O.C. Radioterapia Oncologica I.N.T. Regina Elena, Roma*

*2 U.O.C. Radioterapia Oncologica UPMC Center San Pietro Fatebenefratelli, Roma*

*3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Fondazione 'Giovanni Paolo II', Università Cattolica S. Cuore, Campobasso*

*4 Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera S. Andrea, Roma*

*5 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

### **CISTITE**

**Antonella Fontana<sup>1</sup>, Emilia Varrassi<sup>2</sup>, Pietro Franzese<sup>2</sup>, Giovanni Luca Gravina<sup>2</sup>, Annamaria Vinciguerra<sup>3</sup>**

*1 U.O.C. Radioterapia Ospedale S. Maria Goretti, Latina*

*2 Divisione di Radioterapia Oncologica, Università degli Studi L'Aquila*

*3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti*

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

La cistite attinica è un processo infiammatorio della mucosa della vescica causato dal trattamento radiante erogato sulla regione pelvica. Fa parte di una nuova entità nosologica denominata "*pelvic radiation disease*" definita come "problematrice transitorie o a lungo termine, di entità variabile da lieve a molto grave, originatesi nei tessuti sani come risultato del trattamento radioterapico di un tumore localizzato nella regione pelvica" [1].

Gli effetti tossici acuti (primi 90 giorni dall'inizio del trattamento) e tardivi (> 6 mesi) rappresentano una complicanza frequente dopo il trattamento radiante sulla pelvi [2].

La vescica e gli ureteri sono rivestiti da mucosa formata da vari strati di cellule transizionali (urotelio), la cui superficie è

formata da ampie cellule polipoidi interconnesse da *tight junctions* e ricoperta da un film mono-molecolare di polisaccaridi sulfonati e glicosamminoglicani che contribuisce all'impermeabilità della vescica [2].

In fase acuta si verificano soprattutto alterazioni di tipo vasoreattivo, che provocano la congestione della mucosa con possibili emorragie e/o ulcerazioni. Si tratta principalmente di un danno a carico delle cellule endoteliali con fenomeni trombotici ed ischemici in relazione all'aumento di trombina e depositi di fibrina. Gli effetti diretti della radioterapia sulle cellule uroteliali, quali multinucleazioni, vacuolizzazione e alterazioni degenerative del citoplasma e del nucleo, sono più rari in fase acuta. Nelle forme croniche la mucosa vescicale va incontro a possibili ulcerazioni irregolari con teleangectasie e necrosi tissutale (Figura 9). Più in profondità si riconoscono alterazioni dello stroma mesenchimale causate da infiltrazione leucocitaria interstiziale.

**Fig 9. Aspetto cistoscopico e istologico della cistite da radiazione**

La tossicità vescicale acuta e cronica riconosce i seguenti fattori correlati:

- fattori correlati al paziente: età, pregressa chirurgia, presenza di sintomatologia prima di iniziare il trattamento radiante, chemioterapia; diabete mellito ed ipertensione arteriosa non sono risultati correlati alla tossicità vescicale [3].
- fattori correlati alla tecnica di irradiazione (conformazionale 3D, IMRT, VMAT).

I disturbi urinari compaiono in genere dopo una dose di 20 Gy (2 Gy/die) sulla vescica e regrediscono dopo 2-3 settimane dalla fine del trattamento.

Le raccomandazioni più utilizzate circa la distribuzione dose-volume (DVH) fanno riferimento alla letteratura scientifica

ed in modo particolare allo studio RTOG 0415 (3DCRT), anche se ne vanno sempre valutate l'applicabilità caso per caso anche in relazione alla tipologia di frazionamento utilizzato [4].

Non ci sono prove circa la superiorità di una scala rispetto ad un'altra, anche se in ambito radioterapico è più usata la scala RTOG.



### **Scala RTOG/EORTC**



### **Valutazione della cistite non infettiva secondo CTCAE**



### **Valutazione dell'incontinenza urinaria secondo CTCAE**



### **Valutazione del dolore dell'apparto urinario secondo CTCAE**

#### ***I-PSS (International Prostatic Symptoms Score)***

Fornisce una documentazione oggettiva della frequenza dei sintomi nella prospettiva del paziente ed in più viene somministrata una domanda finale sulla qualità di vita.



### **I-PSS (International Prostatic Symptoms Score)**

#### **Indice della qualità della vita**



### **Indice della qualità della vita**

Nella cistite acuta si verificano fenomeni di tipo vasoreattivo: congestione della mucosa con possibili emorragie e/o ulcerazioni con depositi di fibrina e più in profondità alterazioni dello stroma mesenchimale causate da infiltrazione leucocitaria interstiziale.

Nella cistite cronica la mucosa vescicale va incontro ad ulcerazioni irregolari, teleangectasie.

Scale di valutazione della tossicità vescicale: non ci sono prove della superiorità di una scala rispetto alle altre anche se in ambito radioterapico la più utilizzata è la scala RTOG.

#### **Presidi di prevenzione e trattamento delle tossicità**

L'efficacia della radioterapia è dose- correlata e l'aumento della dose di prescrizione al *target* ha come conseguenza, un aumento del controllo locale di malattia che si associa ad un migliore *outcome* oncologico [5,6]. Queste evidenze sono state chiaramente documentate nel trattamento radiante del cancro prostatico, dove protocolli di *dose escalation* hanno riportato un vantaggio in termini di controllo biochimico di malattia significativamente più alto. Questo migliore controllo di malattia si accompagna, tuttavia, ad un significativo aumento del tasso di tossicità genito-urinaria [5,6]. Dati di letteratura indicano che la tossicità genito-urinaria si attesta attorno al 30-

50% dei trattamenti [5,6] con effetti collaterali di grado severo in meno del 5% dei casi [5,6]. I sintomi a carico della vescica si caratterizzano per una sintomatologia acuta che può iniziare già durante il trattamento con sintomi quali urgenza minzionale, aumentata frequenza diurna (>8 volte/die) e nicturia (>2 volte). Tali sintomi rientrano tra quelli definiti “da riempimento”. Meno frequentemente si associa mitto ipovalido, flusso intermittente, esitazione minzionale. Questi ultimi rientrano tra quelli definiti “da svuotamento”. In una quota minore dei casi (<5%) si associa macroematuria, configurando una condizione che definiamo “cistite emorragica radio-indotta” [5,6].

Ad oggi vi è la mancanza di linee guida strutturate che aiutino a definire, in modo chiaro, quali debbano essere le opzioni di trattamento migliori ed in quale ordine esse devono essere utilizzate. Questa incertezza deriva dalla mancanza di una letteratura di qualità, sia in termini di disegno di studio che sia di generalizzabilità a tutti i regimi e tecniche di trattamento. Sono pochi gli studi con disegni adeguati a generare evidenze di livello 1 o 2. La maggioranza degli autori ha eseguito studi di coorte, *case series*, *case report* o studi osservazionali retrospettivi caso-controllo. Tutti questi disegni hanno peculiari limiti e non mitigati da analisi propensità. Per alcuni trattamenti farmacologici gli studi con evidenze di una certa qualità si sono concentrati sulla tossicità conseguente a trattamenti brachiterapici e non è sempre possibile estendere la raccomandazione ai trattamenti a fasci esterni. Ne deriva che, accanto ad una paucità di evidenze qualitativamente valide, vi è anche l'incertezza di dover, nella comune pratica clinica, utilizzare evidenze che non necessariamente sono applicabili a tutte le tecniche radioterapiche.

La gestione della tossicità genito-urinaria si avvale prevalentemente di trattamenti farmacologici, la cui via di somministrazione più comune è quella per bocca. In una quota non trascurabile dei casi i trattamenti sono somministrati per via endovesicale. Quelli che a vario titolo hanno mostrato una

maggior efficacia nel trattamento dei disturbi genito-urinari radio-indotti sono quelli appartenenti alla categoria degli anticolinergici, degli alfa-litici, degli agenti topici ad uso endovesicale che aiutano il ripristino della normale funzione dell'urotelio e l'ossigenoterapia iperbarica. Un capitolo a parte è rappresentato dal trattamento radioterapico ad intensità modulata. Alcune evidenze suggeriscono un suo ruolo nella riduzione della tossicità genitourinaria.

***Farmaci anticolinergici antimuscarinici [forza raccomandazione: positiva debole]***

Fisiologicamente le contrazioni della vescica vengono mediate dall'acetilcolina, che agisce sui recettori muscarinici M2 e M3 del detrusore e della mucosa e sottomucosa della vescica. I farmaci antimuscarinici agiscono principalmente durante la fase di riempimento vescicale, riducendo l'urgenza e aumentando la capacità vescicale [7]. Gli anticolinergici, riducendo il numero e l'entità delle contrazioni involontarie sono utilizzati nel trattamento farmacologico della sindrome urgenza-frequenza (OAB), che si sviluppa durante e persiste dopo il trattamento radioterapico a fasci esterni o brachiterapico. **L'ossibutinina**, la **tolterodina**, la **solifenacina** e il **trosipio cloruro** sono tra le molecole più usate in clinica per il trattamento della OAB [3]. Sebbene non tutti questi principi attivi siano stati valutati in un *setting* radioterapico, questa categoria farmacologica ha un ruolo terapeutico significativo.

La **solifenacina succinato** è un'ammina terziaria ben assorbita dal tratto gastro-intestinale (90% di biodisponibilità assoluta) con una emivita media di 45-68 ore. La solifenacina ha una modesta selettività per i recettori M3 e maggiore per gli M2 (e M1) [8]. In un'analisi d'insieme di quattro studi randomizzati, Abrams e colleghi [8] hanno evidenziato che, per trattamenti di 12 settimane alle dosi di 5 e 10 mg, vi erano effetti positivi su urgenza, frequenza e nicturia in pazienti affetti da OAB *sine causa*. La solifenacina è ben tollerata con l'incidenza di sec-

chezza della bocca attorno al 14% con solifenacina 5 mg e al 21,3% con solifenacina 10 mg. Per quanto concerne la sicurezza cardiovascolare e la tollerabilità complessiva della solifenacina [9], studi di sorveglianza post-*marketing* indicano che in pazienti con co-morbidità cardiovascolari che assumono altri farmaci, le dosi terapeutiche di solifenacina non aumentano la frequenza cardiaca o la pressione arteriosa.

Un solo studio osservazionale ha valutato l'uso della solifenacina nel miglioramento dei sintomi da OAB in pazienti trattati con radioterapia [10]. La solifenacina, somministrata alla dose di 5 mg/die per un periodo di 6 mesi consecutivi, ha prodotto una significativa riduzione del numero delle minzioni giornaliere, degli episodi di nicturia, di urgenza minzionale e di incontinenza urinaria. Vi era un contestuale miglioramento della qualità di vita percepita dai pazienti. I parametri misurati miglioravano maggiormente dopo i primi tre mesi di trattamento, indicando che trattamenti a più lungo termine possono essere necessari per ottenere un controllo ottimale della sintomatologia. Il trattamento era ben tollerato con un 4,8% dei soggetti che interrompevano il trattamento farmacologico [**livello di evidenza: 2+; grado di raccomandazione: C**]. Il **tropio cloruro** è un preparato ammonico quaternario che blocca, in modo non selettivo, i recettori muscarinici. In due studi in doppio-cieco questo composto, alla dose di 20 mg in due somministrazioni giornaliere, ha migliorato il quadro urodinamico di instabilità del detrusore rispetto al placebo. Questo dato urodinamico si associava ad un miglioramento sintomatologico significativo [11,12]. In un altro studio con sindrome urgenza-frequenza il miglioramento nei parametri urodinamici ottenuto dopo trattamento con 20 mg x 2/die era simile a quello ottenuto con ossibutinina alla dose di 5 mg x 3/die. In questo studio un minor numero di pazienti trattati con tropio ha manifestato secchezza della bocca di grado grave (4% contro 23%) o ha sospeso il trattamento a causa degli effetti indesiderati (6% contro 16%) [13]. La xe-

rostomia (lamentata dal 41% dei pazienti) è stato l'effetto indesiderato più frequente. In un recente studio randomizzato questo anticolinergico è stato somministrato alla dose di 20 mg x 2/die **in associazione** alla **tamsulosina** (0,2 mg/die) in 124 soggetti trattati con brachiterapia per cancro alla prostata [14]. Questa combinazione di farmaci è stata comparata alla sola tamsulosina (0,2 mg/die). I farmaci sono stati somministrati a partire dal giorno successivo al trattamento brachiterapico. I soggetti trattati con la combinazione di trospio cloruro e di tamsulosina percepivano un miglioramento dei *lower urinary tract symptoms* (LUTS), con conseguente miglioramento della qualità di vita, maggiore rispetto al trattamento con la sola tamsulosina [**livello di evidenza: 1+; grado di raccomandazione: B**]. In un altro piccolo studio retrospettivo il trospio cloruro è stato somministrato in monoterapia in pazienti trattati con brachiterapia che sviluppavano una sindrome urgenza-frequenza [15]. Circa l'80% dei pazienti rispondeva favorevolmente al trospio cloruro, con netto miglioramento dell'urgenza minzionale e con un accettabile profilo di tossicità [**livello di evidenza: 2-**].

### ***Inibitori dei recettori $\alpha 1$ adrenergici [forza raccomandazione: positiva forte]***

Tutti i farmaci attualmente impiegati nel trattamento dei LUTS sono **selettivi per i recettori  $\alpha 1$**  e numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di questi inibitori nel trattamento dei sintomi da svuotamento legati all'ostruzione delle basse vie urinarie [16]. Tuttavia, l'ubiquitarietà del recettore  $\alpha 1$  pone il problema degli effetti collaterali extra-urinari, quali l'ipotensione ortostatica, le vertigini, la cefalea e la congestione nasale. Complessivamente questi effetti collaterali rendono impossibile l'uso degli inibitori dei recettori  $\alpha 1$ -adrenergici nel 10% circa dei casi. Molte energie sono state spese nell'individuazione di un inibitore dei recettori  $\alpha 1$ -adrenergici ideale, capace cioè di avere una maggiore selettività per il sottotipo recettoriale  $\alpha 1A$ ,

con l'evidente intento di ridurre i disturbi urinari senza agire su altri distretti.

Sebbene tutti gli inibitori dei recettori  $\alpha$ 1-adrenergici non selettivi appartenenti alla famiglia delle quinazoline (**alfuzosina, doxazosina, prazosina e terazosina**), la **tamsulosina** ha una moderata selettività sia per i recettori  $\alpha$ 1a rispetto agli  $\alpha$ 1b con un'affinità intermedia per i recettori  $\alpha$ 1d [17]. A differenza di tutti gli altri antagonisti dei recettori  $\alpha$ -adrenergici, la **silodosina** si è dimostrata altamente selettiva per i recettori di tipo  $\alpha$ 1a rispetto agli adrenocettori di tipo  $\alpha$ 1b e  $\alpha$ 1d [18,19].

In letteratura sono presenti tre studi di fase 3 randomizzati, che hanno utilizzato gli inibitori dei recettori  $\alpha$ 1-adrenergici nella prevenzione della tossicità genitourinaria in pazienti sottoposti a trattamento brachiterapico. Il primo studio randomizzato placebo-controllato ha utilizzato la tamsulosina alla dose di 0,4 mg/die [20]. I valori medi dell'IPSS a 5 settimane di distanza dall'inserimento degli impianti radioattivi erano significativamente più bassi nel gruppo trattato con tamsulosina rispetto al gruppo trattato con placebo. Tuttavia la tamsulosina non era in grado di ridurre significativamente, rispetto al placebo, il tasso di ritenzione urinaria acuta [**livello di evidenza: 1+; grado di raccomandazione: B**]. In un altro studio randomizzato *head to head*, Tsumara e colleghi hanno comparato 3 differenti inibitori dei recettori  $\alpha$ 1-adrenergici. I tre inibitori erano la tamsulosina somministrata alla dose 0,4 mg/die, la silodosina somministrata alla dose di 8 mg/die e il naftopidil somministrato alla dose di 75 mg/die [21]. I tre inibitori differivano tra loro per l'affinità verso i sottotipi recettoriali  $\alpha$ -adrenergici con la tamsulosina ed in particolar modo la silodosina più affini ai sottotipi  $\alpha$ 1a. I trattamenti sono stati somministrati a partire dal giorno successivo all'impianto intraprostatico e sono stati continuati per un anno complessivamente. Gli autori hanno concluso che gli inibitori dei recettori adrenergici selettivi per il sottotipo  $\alpha$ 1a, ed in particolar modo la **silodosina** alla dose di 8 mg/die, ottenevano i migliori risultati in termi-

ni di miglioramento della sintomatologia urinaria radio-indotta [**livello di evidenza: 1+; grado di raccomandazione: B**]. Nel terzo studio randomizzato controllato gli autori hanno confrontato la silodosina e naftopidil somministrandoli dal giorno successivo all'impianto dei semi radioattivi e per un totale di 3 mesi [22]. La popolazione era composta da soggetti affetti da cancro prostatico e trattati con brachiterapia esclusiva o, in alternativa, come dose aggiuntiva dopo trattamento a fasci esterni. Gli autori non hanno trovato differenze significative tra i due inibitori nel miglioramento dei sintomi urinari misurati mediante IPSS. In un ulteriore studio randomizzato controllato, Shimizu e colleghi hanno arruolato soggetti affetti da carcinoma alla prostata e trattati con brachiterapia esclusiva o radioterapia conformazionale 3D seguita da brachiterapia [23]. La silodosina, alla dose di 8 mg/die e per un totale di 6 mesi di trattamento complessivi migliorava i sintomi da svuotamento misurati all'esame urodinamico [**livello di evidenza: 1+; grado di raccomandazione: B**].

L'unico studio ad aver testato gli effetti terapeutici della **terazosina**, un inibitore selettivo per i recettori  $\alpha_1$ -adrenergici, in una coorte di soggetti trattati con i soli fasci esterni, è stato pubblicato nel 1999. Il gruppo di confronto assumeva un anti-infiammatorio non steroideo. I soggetti venivano avviati al trattamento quando sviluppavano tossicità genitourinaria di grado 2 o superiore sulla scala RTOG. La terazosina facilitava la risoluzione della sintomatologia urinaria nel 66% dei casi contro un 16% di trattamenti con antinfiammatori. Gli effetti erano maggiormente evidenti in chi non era in trattamento con antiandrogeni ed aveva un'età inferiore ai 65 anni di età [24] [**livello di evidenza: 2+; grado di raccomandazione: C**].

In un solo studio osservazionale caso-controllo, condotto su 234 soggetti trattati con brachiterapia per cancro prostatico, si è cercato di studiare se fosse meglio utilizzare l'inibitore dei recettori  $\alpha_1$ -adrenergici in modo preventivo o, viceversa, all'insorgere dei sintomi urinari. Gli autori suggerivano che

l'uso profilattico degli inibitori dei recettori  $\alpha$ 1-adrenergici si associava ad una minore morbilità in termini di insorgenza dei sintomi urinari radio-indotti rispetto all'uso all'insorgenza dei sintomi [**livello di evidenza: 2+; grado di raccomandazione: C**] [25].

***Farmaci antinfiammatori non steroidei [forza raccomandazione: negativo debole]***

Esistono osservazioni cliniche, considerabili aneddotiche, sull'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei nel trattamento dei disturbi disurici in corso di radioterapia. Alcuni dati di letteratura preclinici hanno evidenziato come i FANS, ed in particolar modo gli inibitori delle COX-2, possano invece avere effetti radiosensibilizzanti con effetti quindi potenzialmente detrimentalmente nei confronti degli organi a rischio irradiati durante il trattamento radiante dello scavo pelvico [26,27]. Il gruppo di Manola e colleghi, in uno studio di fase III randomizzato placebo controllato, ha arruolato 100 pazienti con cancro alla prostata e trattati con radioterapia a fasci esterni [28]. I soggetti erano trattati con ibuprofene alla dose di 400 mg in quattro somministrazioni giornaliere o con placebo con le stesse modalità di somministrazione. I farmaci erano somministrati all'insorgere di tossicità genito-urinaria di grado 2 o maggiore della scala RTOG. I dati di questo piccolo studio randomizzato indicano che l'ibuprofene non induceva alcun giovamento sui sintomi genitourinari radio-indotti quando comparati con placebo in nessuno degli *endpoints* temporali predefiniti. Il principale limite di questo studio era la scarsa numerosità, con conseguente potere dello studio non adeguato alla definizione dell'equivalenza di efficacia dei due trattamenti [**livello di evidenza: 1-**].

Il meloxicam rientra nella categoria dei FANS, ma viene considerato come un inibitore preferenziale dell'enzima COX-2 a causa della sua selettività dose-dipendente verso questo enzima. L'efficacia e la gastrolesività di questo farmaco è analoga

a quella dei FANS tradizionali. In uno studio di fase III randomizzato il meloxicam, alla dose di 7,5 mg due volte al giorno, è stato somministrato a 300 pazienti [29]. Gli endpoints primari erano la riduzione dell'edema prostatico, dei casi di ritenzione urinaria acuta e della severità dei sintomi urinari a 3 mesi dalla procedura. Gli autori hanno concluso che il meloxicam non aveva alcun effetto positivo e misurabile sugli *endpoints* primari, configurando questo trattamento come non utile nella gestione della sintomatologia urinaria radio-indotta [**livello di evidenza: 1+; grado di raccomandazione: B**]. Un altro inibitore delle COX-2 è stato utilizzato nella riduzione del tasso di ritenzione urinaria acuta. In questo studio retrospettivo caso-controllo i pazienti assumevano celecoxib da una settimana prima della procedura brachiterapica o nulla. Questo inibitore riduceva il numero degli episodi di ritenzione acuta di urine come anche del numero di volte che i pazienti chiamavano o accedevano in modo non programmato alla struttura di radioterapia. Tale effetto benefico era legato all'azione antinfiammatoria ed anti-edemigena del celecoxib [**livello di evidenza: 2+; grado di raccomandazione: C**] [30].

### ***Corticosteroidi [forza raccomandazione: positivo debole]***

L'uso dei corticosteroidi è stato limitato alla riduzione della ritenzione urinaria acuta conseguente all'edema post-impianto che si ha nei trattamenti brachiterapici. Il tasso di ritenzione urinaria acuta è stimato variare tra il 5% ed il 22% nelle 48 ore successive all'impianto. Non vi sono dati che indichino se i corticosteroidi siano di qualche utilità nella riduzione dei LUTS durante e dopo il trattamento radioterapico a fasci esterni. Maggiori sono le evidenze per ciò che riguarda il loro uso nei trattamenti brachiterapici. In uno studio randomizzato, 196 soggetti sono stati randomizzati in due gruppi di trattamento [31]. Il gruppo trattato con corticosteroidi assumeva 6 mg di desametasone per via intravenosa prima della procedura d'impianto. Il gruppo di control-

lo non assumeva alcun trattamento farmacologico. Il tasso di ritenzione urinaria con necessità di cateterizzazione è stato dell'1,5% in entrambi i gruppi con nessuna differenza tra i due bracci di trattamento. Questo studio è risultato essere non conclusivo poiché il tasso di ritenzione urinaria post-impianto era molto più basso di quello riportato in letteratura nel braccio senza steroide [**livello di evidenza: 1**]. In uno studio osservazionale retrospettivo condotto su 400 soggetti, Sacco e colleghi del *Massachusetts General Hospital* riportavano un tasso di cateterizzazione dell'8% nei soggetti trattati con desametasone somministrato per due settimane (4 mg in due somministrazioni giornaliere nella prima settimana seguite da 2 mg in due somministrazioni giornaliere nella seconda settimana) prima dell'impianto e del 18% in quelli senza trattamento con corticosteroidi [32]. All'analisi multivariata, l'uso degli steroidi ed il volume della prostata al momento della diagnosi erano le uniche due variabili correlate con la ritenzione urinaria acuta [**livello di evidenza: 2+**]. Merrick e colleghi hanno condotto un piccolo studio randomizzato arruolando 22 pazienti. I pazienti erano trattati con desametasone prima dell'impianto o, in alternativa, non assumevano alcun trattamento. Gli autori non hanno evidenziato differenze significative nel tasso di cateterizzazione tra i due gruppi di trattamento, sebbene lo scarso potere dello studio rende questo trial non dirimente nel comprendere la reale utilità del desametasone nella riduzione della ritenzione urinaria acuta [**livello di evidenza: 1-**] [33].

***Agenti che ripristinano il normale trofismo della mucosa vescicale [forza raccomandazione: positivo debole]***

Vi è un certo numero di evidenze a favore dell'efficacia di diverse sostanze, definite nel loro complesso **glicosamminoglicani**, nella terapia delle forme croniche di cistiti interstiziali associate o meno ad ematuria. Queste sostanze sono generalmente somministrate per via intravesicale, anche se la via

di somministrazione orale è stata testata con un certo successo. Il fine ultimo di queste sostanze è quello di ripristinare il normale tropismo della mucosa vescicale. Si ipotizza che i LUTS radio-indotti possano essere generati dal danneggiamento dello strato protettivo formato dai glicosamminoglicani [34]. Due piccoli studi osservazionali hanno evidenziato che il solo uso di 40 ml di condroitina solfato allo 0,2% somministrata per via endovescicale era in grado di ridurre la sintomatologia urinaria connessa alla cistite attinica con un buon profilo di tossicità. Le dimensioni ridotte rendono questi due studi non conclusivi sull'azione benefica di questo glicosamminoglicano nei disturbi urinari radio-indotti [**livello di evidenza: 2-**] [35,36]. L'**acido ialuronico** è un proteoglicano naturale che viene utilizzato per ripristinare lo strato di rivestimento dell'urotelio vescicale. Vengono adottati diversi regimi di trattamento: una instillazione di 40 mg di acido ialuronico alla settimana per 4 settimane, seguite poi da 1 instillazione al mese per 5 mesi, per un totale di 9 instillazioni, oppure una instillazione di 40 mg di acido ialuronico ogni 2 settimane, per un totale di 12 instillazioni. Non sono state dimostrate differenze significative nelle due modalità di trattamento. Nell'unico studio randomizzato pubblicato l'instillazione endovescicale di acido ialuronico era confrontato con l'uso della terapia iperbarica. Il numero dei pazienti arruolati e poi randomizzati era di soli 36 soggetti [37]. Lo studio dimostrava una differenza non significativa tra i due trattamenti nel migliorare i sintomi urinari radio-indotti, con una riduzione della frequenza minzionale diurna migliore nel braccio trattato con acido ialuronico. Sebbene questi dati siano interessanti lo studio non era stato pianificato correttamente per poter dimostrare una non-inferiorità di uno dei due trattamenti nei confronti dell'altro e pertanto la qualità delle evidenze è scarsa [**livello di evidenza: 1-**]. Il **condroitin solfato e l'acido ialuronico** possono essere usati anche **in combinazione** con un certo miglioramento dei sintomi anche a lungo termine. Due studi prospettici, condotti su 23 e 80 soggetti con cistite sintomatica dopo trattamento radian-

te per cancro alla prostata, hanno mostrato come l'instillazione endovesicale di acido ialuronico e condroitina solfato era in grado di ridurre la nicturia e la frequenza diurna con urgenza minzionale **[livello di evidenza: 2+]** [38,39]. L'azione terapeutica della **combinazione di questi due proteoglicani è stata anche studiata in somministrazioni orali** in soggetti con cancro prostatico. Come accaduto con la somministrazione endovesicale, l'uso per bocca della combinazione di queste sostanze ha condotto ad un miglioramento dei LUTS radioindotti [40].

### ***Ossigenoterapia iperbarica [forza raccomandazione: positivo debole]***

La ossigenoterapia iperbarica è utilizzata da tempo nel trattamento delle complicanze a lungo termine post-attiniche quali le cistiti ed in particolar modo la proctite. Nella sindrome minzionale urgenza/frequenza e nelle sindromi pelviche dolorose croniche è ancora oggetto di ricerca. Il principio sul quale si fonda l'uso dell'ossigenoterapia iperbarica è l'incremento dell'ossigeno disciolto nel sangue, che viene ceduto ai tessuti per gradiente pressorio. La conseguente iperossigenazione tissutale si associa ad un'azione antinfiammatoria ed antalgica con un rafforzamento dell'azione macrofagica e linfocitaria e potenziamento della neoangiogenesi tissutale. Tutto ciò conduce ad un miglioramento della capacità rigenerativa dei tessuti. Generalmente il trattamento viene eseguito esponendo il paziente alla somministrazione di ossigeno puro a 2 atmosfere in sessioni giornaliere della durata di 60 minuti in camera iperbarica. Gli effetti collaterali sono relativamente frequenti sebbene tutti reversibili. Tra i più frequenti ci sono le disfunzioni delle trombe di Eustachio e l'otite media essudativa.

In un piccolo studio randomizzato in doppio cieco l'efficacia dell'ossigenoterapia iperbarica nel trattamento della cistite da radiazione è stata valutata in donne trattate per patologia ginecologica [41]. Il gruppo di donne trattate con l'ossigenoterapia iperbarica avevano un significativo miglioramento del

dolore con un contestuale miglioramento dell'urgenza minzionale **[livello di evidenza: 1-]**. Il principale limite di questo studio era l'esiguo numero di soggetti arruolati che lo rendono di scarso valore scientifico. Bevers e colleghi hanno condotto uno studio prospettico di grandi dimensioni arruolando donne affette da cistite emorragica a seguito di trattamento radioterapico per patologie tumorali ginecologiche. La caratteristica distintiva di questo studio era che tutti i soggetti arruolati non presentavano più ematuria dopo trattamento con ossigenoterapia iperbarica **[livello di evidenza: 2+; grado di raccomandazione: C]** [42]. Risultati analoghi a quelli di Bevers e colleghi sono stati documentati in uno studio retrospettivo in soggetti con cistite emorragica a seguito di trattamento radiante per cancro prostatico **[livello di evidenza: 2+]** [43]. Un ulteriore studio randomizzato ha mostrato che l'uso della terapia iperbarica induce una completa remissione della cistite emorragica nel 64% dei pazienti che sviluppavano cistite emorragica post-attinica **[livello di evidenza: 1+; grado di raccomandazione: B]** [44].

### ***Trattamenti radioterapici ad intensità modulata [forza raccomandazione: positivo debole]***

Nel recente passato studi retrospettivi e prospettici hanno suggerito che l'uso dell'intensità modulata nel trattamento della prostata è associato ad una riduzione della dose agli organi a rischio, con contestuale riduzione della tossicità acuta e tardiva anche per dosi erogate maggiori dei 74 Gy. In un'analisi preliminare del trial di fase III randomizzato RTOG 0126, 748 pazienti del braccio di trattamento a 79,2 Gy sono stati analizzati in termini di tossicità acuta e tardiva. Questo gruppo di soggetti era stato trattato sia con tecnica 3DCRT (491) che con IMRT (257). Il trattamento prevedeva l'irradiazione della sola prostata e delle vescicole seminali. All'analisi multivariata il tasso di tossicità combinata GU e GI di grado 2 o maggiore era significativamente inferiore nel trattamento IMRT. Tuttavia, se si con-

siderava la sola tossicità GU vi era un *trend* non significativo tra le due tecniche. Questo studio ha un certo numero di limiti. Nello studio originario RTOG 0126 era concessa la possibilità di ridurre il volume di irradiazione nei trattamenti 3DCRT, cosa che non era invece concessa nei trattamenti IMRT. Per tale motivo i volumi di trattamento erano differenti tra le due tecniche, con una maggior quantità di trigono vescicale incluso nel campo di trattamento IMRT. Altro fattore di differenza significativa era legato alla modalità sequenziale d'irradiazione nei trattamenti 3DCRT. Nei trattamenti 3DCRT la prostata e le vescicole seminali ricevevano la dose di 55,8 Gy. A seguire la sola prostata era irradiata fino ad una dose cumulativa di 79,2 Gy. Nel gruppo trattato con la tecnica IMRT gli sperimentatori hanno deciso di trattare la prostata e le vescicole seminali alla dose unitaria di 79,2 Gy [**livello di evidenza: 2+**] [45]. Nel 2016 il gruppo di Viani e colleghi ha condotto uno studio randomizzato di comparazione tra trattamenti ad intensità modulata e trattamenti 3DCRT (70 Gy in 25 frazioni). Gli autori hanno arruolato 215 pazienti con cancro alla prostata. Nel gruppo trattato con la 3DCRT l'incidenza della tossicità acuta GU di grado 2 o maggiore era del 27% mentre nel gruppo trattato con IMRT era del 9%. La tossicità tardiva GU era del 2,3% nel gruppo 3DCRT e del 7% nel gruppo IMRT. Questo studio ha evidenziato, per la prima volta, un profilo di tossicità acuto e tardivo GU a favore dell'intensità modulata [**livello di evidenza: 1+; grado di raccomandazione: B**] [46].

### **Considerazioni finali**

Il trattamento dei disturbi delle basse vie urinarie post-attiniche è legato principalmente alla gravità dei sintomi. L'unica strategia realmente preventiva ad oggi è l'adozione di adeguate misure di pianificazione associate all'uso di tecniche di irradiazione ad intensità modulata. Alcune evidenze di buon livello sono state recentemente ottenute nel trattamento radioterapico moderatamente ipofrazionato del tumore della

prostata [47]. I dati di letteratura, seppur primariamente ottenuti nei trattamenti brachiterapici, sembrano indicare che l'uso preventivo, e cioè prima che i sintomi si presentino di alcuni trattamenti farmacologici (**inibitori dei recettori  $\alpha$ 1a adrenergici**), possa essere più efficace nel ridurre i sintomi radioindotti rispetto all'uso degli stessi all'instaurarsi dei sintomi. In caso vi sia una tossicità significativa è comunque possibile utilizzare questi presidi farmacologici sebbene con risultati meno brillanti. Una certa cautela, tuttavia, dovrebbe essere posta nel prescrivere questi farmaci nei trattamenti a fasci esterni, poiché il numero di studi in questo contesto clinico non è altrettanto ampio. Tuttavia, in assenza di altri presidi farmacologici efficaci, sembra accettabile un loro utilizzo nel trattamento della tossicità genitourinaria post-radioterapica a fasci esterni. In caso si sviluppino sintomi da riempimento (urgenza minzionale, frequenza diurna e notturna aumentata ed incontinenza da urgenza) gli **anticolinergici**, ed in misura minore gli **inibitori dei recettori  $\alpha$ 1a adrenergici**, sono efficaci e ben tollerati. **L'uso combinato di queste due categorie farmacologiche potrebbe risultare più efficace rispetto all'uso singolo delle due classi di farmaci.** In caso si sviluppino anche sintomi da svuotamento, gli **inibitori dei recettori  $\alpha$ 1a adrenergici** vanno considerati come trattamento di elezione. L'uso dei **glicosamminoglicani** ha un suo ruolo codificato anche se, a causa della relativa invasività della via di somministrazione, possono essere usati come seconda linea rispetto agli anticolinergici e agli inibitori dei recettori  $\alpha$ 1a-adrenergici. L'uso di **antinfiammatori non steroidei** non migliora sostanzialmente la sintomatologia urinaria, fatta eccezione per la riduzione degli episodi di ritenzione urinaria acuta nelle 48 ore successive all'impianto intraprostatico di semi radioattivi. Tuttavia i **corticosteroidi** vanno privilegiati in questo contesto perché più efficaci. In caso la sintomatologia urinaria post-attinica si associ ad ematuria, oltre all'adozione di presidi più generali, quali i lavaggi endovesicali continui con fisiologica e la contestuale eliminazione dei coaguli emorragici, l'uso di trattamenti endovesica-

li con **acido ialuronico e/o condroitina solfato** può avere una sua utilità. La **terapia iperbarica**, che ha un ruolo ben definito nelle proctiti post-attiniche, ha un ruolo primariamente nei casi in cui gli altri presidi terapeutici falliscano nel migliorare la sintomatologia. Misure terapeutiche più invasive sono da prendersi in considerazione in caso di ematuria refrattaria, di presenza di fistole, di iperattività gravi del detrusore o di idro-nefrosi. In questi casi il controllo del sanguinamento può essere effettuato con **metodiche chirurgiche endoscopiche** atte alla cauterizzazione delle zone sanguinanti fino alla chirurgia maggiore con cistectomia.



### **Flow chart dei presidi di prevenzione e di trattamento delle cistiti**

## **Bibliografia**

1. Andreyev HJ, Denham JW et al. Defining pelvic radiation disease for the survivorship era. *Lancet Oncol* 2010;11(4):310-312.
2. Martinez-Rodriguez R, Areal Calama J, Buisan Rueda O et al. Practical treatment approach of radiation induced cystitis. *Actas Urol Esp* 2010;13(1):e470-e470a.
3. Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC et al. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002;3651-3657.
4. Viswanathan AN, Yorke ED, WU Shipley et al. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Rad Onc Biol Phys* 2010;76(3 Suppl):S116-22.
5. Rancati T, Palorini F, Cozzarini C et al. Understanding urinary toxicity after radiotherapy for prostate cancer: first steps forward. *Tumori* 2017;103(5):395-404.
6. O'Callaghan ME, Raymond E, Campbell JM et al. Patient-reported outcomes after radiation therapy in men with prostate cancer: a systematic review of prognostic tool accuracy and validity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(2):318-337.
7. Andersson KE. Potential Future Pharmacological Treatment of Bladder Dysfunction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;11(Suppl 3):75-85.
8. Abrams P, Andersson K-E, Buccafusco JJ et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating

- overactive bladder. *Br J Pharmacol* 2006;148(5):565-578.
9. Michel MC, Wetterauer U, Vogel M et al. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use: a 12-week, open-label post-marketing surveillance study. *Drug Saf* 2008;31(6):505-514.
  10. Jaszczyński J, Kojs Z, Stelmach A et al. Post-irradiation bladder syndrome after radiotherapy of malignant neoplasm of small pelvis Oogans: an observational, non-interventional clinical study assessing VESicare./Solifenacin Treatment Results. *Med Sci Monit* 2016;22:2691-2698.
  11. Cardozo LD, Chapple CR, Toozs-Hobson P et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomised, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int* 2000;85(6):659-664.
  12. Alloussi S, Laval K-U, Eckert R et al. Trospium chloride (Spasmo-lytr) in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled study. *J Clin Res* 1998;85(6):659-664.
  13. Madersbacher H, Sthrer M, Richter R, Burgdrfer H, Hachen HJ, Murtz G. Trospium chloride versus oxybutynin: a randomized, double-blind, multicentre trial in the treatment of detrusor hyper-reflexia. *Br J Urol* 1995;75:452-456.
  14. Yan M, Xue P, Wang K et al. Does combination therapy with tamsulosin and trospium chloride improve lower urinary tract symptoms after SEEDS brachytherapy for prostate cancer compared with tamsulosin alone? A prospective, randomized, controlled trial. *Strahlenther Onkol* 2017.
  15. Bittner N, Merrick GS, Brammer S et al. Role of trospium chloride in brachytherapy-related detrusor overactivity. *Urology* 2008;71(3):460-464.
  16. Chapple CR. Pharmacotherapy for benign prostatic hyperplasia the potential role for  $\alpha$ 1-adrenoceptor subtype specific blockade. *Br J Urol* 1998;7(Suppl. 4):S22-S30.
  17. Michel MC, Kenny BA, Schwinn DA. Classification of alpha1adrenoceptor subtypes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995;352(1):1-10.
  18. Shibata K, Foglar R, Horie K et al. KMD-3213, a novel, potent,  $\alpha$ 1A-adrenoceptor-selective antagonist: characterization using recombinant human  $\alpha$ 1-adrenoceptors and native tissues. *Mol Pharmacol* 1995;48(2):250-258.
  19. Tatemichi S, Kobayashi K, Maezawa A et al. Alpha1-Adrenoceptor subtype selectivity and organ specificity of silodosin (KMD-3213). *Yakugaku Zasshi* 2006;126:209-216.
  20. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA et al. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(1):164-169.
  21. Tsumura H, Satoh T, Ishiyama H et al. Comparison of prophylactic naftopidil, tamsulosin, and silodosin for 125I brachytherapy-induced lower urinary tract

- symptoms in patients with prostate cancer: randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):e385-e392.
22. Tanaka N, Torimoto K, Asakawa I et al. Use of alpha-1 adrenoceptor antagonists in patients who underwent low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer - a randomized controlled trial of silodosin versus naftopidil. *Radiat Oncol* 2014;9:302.
  23. Shimizu N, Minami T, Sugimoto K et al. Efficacy of silodosin in patients undergoing brachytherapy: a randomized trial involving a pressure flow study. *World J Urol* 2014;9:302.
  24. Zelefsky MJ, Ginor RX, Fuks Z et al. Efficacy of selective alpha-1 blocker therapy in the treatment of acute urinary symptoms during radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(3):567-570.
  25. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE et al. Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60(4):650-655.
  26. Palayoor ST, Bump EA, Calderwood SK et al. Combined antitumor effect of radiation and ibuprofen in human prostate carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1998;4:763-771.
  27. Uehara Y, Murata Y, Shiga S et al. NSAIDs diclofenac, indomethacin, and meloxicam highly upregulate expression of ICAM-1 and COX-2 induced by X-irradiation in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 479(4):847-852.
  28. Coleman CN, Kelly L, Riese Daly N et al. Phase III study of ibuprofen versus placebo for radiation-induced genitourinary side effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(1):191-194.
  29. Crook J, Patil N, Wallace K et al. A phase III randomized trial of the timing of meloxicam with iodine-125 prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(2):496-501.
  30. Feigenberg SJ, Wolk KL, Yang CH et al. Celecoxib to decrease urinary retention associated with prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2003;2(2):103-107.
  31. Mierzwa ML, Barrett WL, Redmond K et al. Randomized trial to assess the efficacy of intraoperative steroid use in decreasing acute urinary retention after transperineal radioactive iodine-125 implantation for prostate cancer. *Cancer* 2008;113(9):2605-2609.
  32. Sacco DE, Daller M, Grocela JA et al. Corticosteroid use after prostate brachytherapy reduces the risk of acute urinary retention. *Br J Urol* 2003;91(4):345-349.
  33. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT et al. Influence of prophylactic dexamethasone on edema following prostate brachytherapy. *Tech Urol* 2000;6(2):117-122.
  34. Thompson A, Adamson A, Bahl A et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of chemical- and radiation-induced cystitis. *J Clin Urol* 2014;2015:346812.
  35. Hazewinkel MH, Stalpers LJ, Dijkgraaf MG et al. Prophylactic vesical instilla-

- tions with 0.2% chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies. *Int Urogynecol J* 2011;22(6):725-730.
36. Schwalenberg T, Berger FP, Horn LC et al. Intravesical Glycosaminoglycan Replacement with Chondroitin Sulphate (Gepan (.) instill) in Patients with Chronic Radiotherapy- or Chemotherapy-Associated Cystitis. *Clin Drug Investig* 2015;35(8):505-512.
  37. Shao Y, Lu GL, Shen ZJ. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *BJU Int* 2012;109(5):691-694.
  38. Gacci M, Saleh O, Giannessi C. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study. *BMC Urology* 2015;15(1):65.
  39. Gacci M, Saleh O, Giannessi C et al. Bladder Instillation Therapy With Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulfate Improves Symptoms of Postradiation Cystitis: Prospective Pilot Study. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14(5):444-449.
  40. Fersino S, Fiorentino A, Giaj Levra N et al. Impact of Ialuril Soft Gels in reducing urinary toxicity during radical hypofractionated radiotherapy in prostate cancer: a preliminary experience. *Minerva Urol Nefrol* 2016;68(1):9-13.
  41. Ophoven V, Rossbach G, Pajonk F, Hertle L. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, sham controlled, double-blind trial. *J Urol* 2006;176(4 Pt 1):1442-6.
  42. Bevers RFM, Bakker DJ, Kurth KH. Hyperbaric oxygen treatment for hemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995;346(8978):803-805.
  43. Chong et al. Early hyperbaric oxygen therapy improves outcomes for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 2005;65(4):649-653.
  44. Fletcher GH, Lindberg RD, Caderao JB et al. Hyperbaric oxygen as a radiotherapeutic adjuvant in advanced cancer of the uterine cervix: preliminary results of a randomized trial. *Cancer* 1977;39:617-623.
  45. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87(5):932-938.
  46. Viani GA, Viana BS, Martin JE et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 2016;122(13):2004-2011.
  47. Linea guida carcinoma della prostata AIRO 2016. *Tumori journal special issue* 2016.

## **VULVITI E VAGINITI**

**Gabriella Macchia<sup>1</sup>, Edy Ippolito<sup>2</sup>, Annamaria Vinciguerra<sup>3</sup>,  
Stephanie Sartori<sup>3</sup>**

**1 Unità Operativa di Radioterapia, Fondazione 'Giovanni Paolo II', Università Cattolica S. Cuore, Campobasso**

**2 Unità Operativa di Radioterapia, Università Campus Bio-Medico, Roma**

**3 U.O.C. Radioterapia Oncologica Ospedale S.S. Annunziata, Università "G. d'Annunzio", Chieti**

### **CENNI DI PATOGENESI E STRUMENTI DI VALUTAZIONE**

Nelle pazienti trattate con radioterapia a fasci esterni e brachiterapia per tumori ginecologici, vulva e vagina possono subire due diversi tipi di effetti collaterali, quelli legati al danno diretto delle radiazioni sulla mucosa (acuti e tardivi) e quelli correlati all'ipoestrogenismo da disfunzione ovarica, dall'atrofia vaginale fino alla stenosi. Questi ultimi sono soprattutto evidenti fra le donne in età fertile.

Le reazioni acute sono quelle che avvengono durante o subito dopo il trattamento radiante; la radioterapia determina, a livello vulvo-vaginale, un danno diretto sugli strati dell'epitelio, con conseguente necrosi cellulare e blocco della proliferazione, sicché l'epitelio si rigenera in maniera ridotta o cessa di rigenerarsi. Questo effetto, tuttavia, in maniera inversamente proporzionale alla dose di radiazioni ricevuta, può essere transitorio in quanto l'epitelio recupera la capacità proliferativa e torna a ricoprire l'area disepitelizzata o alterata.

Le radiazioni sono responsabili anche dell'obliterazione di vasi sanguigni, che comporta conseguentemente un'alterazione della lubrificazione vaginale fisiologica. L'epitelio danneggiato si sfalda e viene più facilmente aggredito da microrganismi, con aumento dei processi di vaginite. Questa mucosa sottile, inoltre, non è più in grado di produrre glicogeno e la stessa flora vaginale subisce modificazioni con una netta riduzione o scomparsa dei lattobacilli, con il conseguente instaurarsi di un quadro clinico simile a quello della menopausa inoltrata in una fase più tardiva.



## Patogenesi del danno acuto da radiazioni

Le reazioni tardive si manifestano oltre i 3 mesi dalla radioterapia. La patogenesi delle alterazioni vulvovaginali croniche richiama i principi generali dell'infiammazione cronica (Figura 10) [1].

### **Fig 10. I quattro stadi della patogenesi della fibrosi radioindotta**

La radioterapia, a livello del connettivo, determina un marcato infiltrato infiammatorio e un abbondante deposito di collagene, con conseguente atrofia della mucosa vaginale e obliterazione dei vasi e successivi fenomeni ipossici e sclerofibrotici perivaginali.

In particolare si determinano alterazioni permanenti nella microvascolarizzazione, con dilatazione anomala o perdita di capillari e successiva atrofia mucosa. I capillari patologicamente dilatati evolvono in telangectasie inclini al sanguinamento. Inoltre l'aumentata produzione di collagene nel tessuto fibroconnettivo comporta un raccorciamento e un ispessimento della vagina. Clinicamente questo si traduce in alterazioni della pigmentazione, pallore della mucosa, teleangiectasie, epilazione (permanente), aderenze e stenosi con perdita di elasticità e fragilità delle pareti del canale vaginale, atrofia, ulcere e alterazioni fibrotiche [2].

Recentemente è stata proposta da K. Kirchheiner et al. [3] una scala per classificare la tossicità vaginale in vaginoscopia; la scala tiene conto di 5 parametri che si riscontrano regolarmente in diverse tempistiche di follow-up: pallore della mucosa, teleangiectasie, fragilità della parete vaginale, ulcere, aderenze/occlusioni.

### **Fig 11. Pallore della mucosa vaginale**

### **Fig 12. Teleangiectasie**



### **Scala descrittiva dei cambiamenti vaginali morfologici tardivi radio-indotti sulla base dei reperti vaginoscopici**

Le scale di misura più utilizzate per la classificazione degli effetti acuti e tardivi da radiazioni sono:

1. LENT-SOMA (*Late Effects in Normal Tissues—Subjective, Objective, Management and Analytic scales*) [4]
2. Glossario Franco-Italiano [5]
3. RTOG-EORTC [6]
4. CTCAE v.4.0 [7]

La scala LENT-SOMA [4] fornisce una misura esaustiva degli effetti tardivi del trattamento, rendendo possibile il confronto fra la valutazione oggettiva clinica e la valutazione soggettiva della paziente.



### **Vulva: Scala LENT-SOMA**



### **Vagina: Scala LENT-SOMA**

Il glossario franco-Italiano [5] fornisce uno strumento completo per la classificazione e la descrizione delle complicanze in neoplasie ginecologiche indipendentemente dal tipo di trattamento effettuato. Alcuni limiti di questa scala di misura sono rappresentati dal fatto che potrebbe sottostimare la morbilità dal punto di vista del paziente rispetto alla scala LENT-SOMA; inoltre diverse complicanze da chemioterapia, da chirurgia generale (ad esempio le tossicità “minori” come le sovrainfezioni

di ferita) e le complicanze a livello di tube ed ovaie non sono adeguatamente descritte.



### **Glossario Franco-Italiano tossicità vulvare e vaginale**

La scala RTOG-EORTC [6] è stata la prima a stabilire i criteri per la valutazione della tossicità da radioterapia, sia acuta sia tardiva, ed è tuttora utilizzata nella pratica clinica per valutare la risposta degli organi e tessuti inclusi nel volume target per la sua semplicità di registrazione e di consultazione. I criteri utilizzati sono prevalentemente descrittivi e prendono in considerazione anche l'utilizzo o meno di farmaci sintomatici, analgesici o narcotici. La scala si estende dal grado 0 al grado 5, dove per grado 0 si intende nessun effetto e per grado 5 la morte legata agli effetti radio-indotti. Questa scala di tossicità presenta il vantaggio di essere schematica e facile da utilizzare, anche se ha lo svantaggio di essere, per alcuni aspetti, troppo sintetica e soggettiva nella compilazione.



### **Criteri di morbidità acuta da radiazioni: scala RTOG**



### **Criteri di morbidità tardiva da radiazioni: scala RTOG/EORTC**

Il *Common Toxicity Criteria* dell'NCI (CTC) rappresenta una terminologia descrittiva che può essere utilizzata per la segnalazione di eventi avversi (AE) comunemente riscontrati nelle sperimentazioni cliniche in oncologia. Per ogni

termine descrittivo di un AE esiste una scala di severità in gradi [7].



**Scala CTC (Common Terminology Criteria) per la segnalazione di eventi avversi (Adverse Events) (CTCAE Version 4.0)**

## **PRESIDI DI PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLE TOSSICITÀ**

### ***Dati dosimetrici***

La vagina è ritenuta, soprattutto nella sua porzione più apicale, un organo molto resistente alle radiazioni. Infatti studi storici sull'utilizzo della brachiterapia low-dose rate riportano, come dose di tolleranza, una dose di 140-150 Gy [8]. La sua porzione più inferiore appare più sensibile alle radiazioni, mostrando dosi di tolleranza non superiori ai 98 Gy [9]. Recentemente gli Autori dello studio osservazionale EMBRACE (studio internazionale sulla brachiterapia guidata dalla risonanza nel carcinoma della cervice localmente avanzato), in considerazione dell'assenza di *constraints* evidence-based sulla dose da somministrare alla vagina, hanno proposto un vincolo di dose massima al punto retto-vaginale <65 Gy in EQD2, dose alla quale hanno osservato un tasso di stenosi vaginale G>2: <20% [10].

La vulva risulta essere molto sensibile alle radiazioni. Effetti tossici a livello della cute vulvare si osservano molto precocemente. In particolare tutte le pazienti trattate con dosi >45-50 Gy presenteranno epiteliosi umida [11].

### ***Farmaci per la prevenzione della tossicità acuta e tardiva***

I farmaci principalmente sperimentati per la prevenzione della mucosite vaginale in acuto e dell'atrofia e della secchezza vaginale in tardivo sono la **vitamina E** (alfa-tocoferolo acetato) e l'**acido ialuronico**. La vitamina E, infatti, possiede una nota azione antiossidante, aumenta il trofismo vagina-

le e lubrifica le pareti vaginali; l'acido ialuronico, costituente della matrice cellulare attivo nel mantenere l'idratazione, la consistenza e l'elasticità dei tessuti, è particolarmente efficace nel promuovere la riparazione tissutale, riducendo le aderenze indotte dalla fibrosi da radiazioni. Gli studi presenti in letteratura in quest'ambito sono estremamente pochi. In particolare si tratta di studi in aperto, dove pazienti affette da neoplasia ginecologica trattate con radioterapia a fasci esterni e radioterapia venivano randomizzate ad eseguire terapia di supporto profilattica con ovuli di vitamina E o vitamina E combinata con acido ialuronico rispetto a nessuna terapia di supporto. Nelle pazienti del braccio sperimentale è stata osservata una riduzione della mucosite, del dolore e del quadro di infiammazione e di fibrosi evidenziato sui prelievi biotipici eseguiti in maniera seriata dopo il trattamento [12,13].



### ***Livelli di evidenza secondo SIGN***

#### ***Dilatatori vaginali per la prevenzione della stenosi vaginale***

I dilatatori vaginali sono dei presidi volti a distendere il canale vaginale e “lisare” le aderenze radio-indotte. Essi sono in commercio in set da 4 o 5 dilatatori a diametro crescente. Una recente review della Cochrane ha concluso che non sussiste un'evidenza di alto livello che mostri che l'utilizzo regolare dei dilatatori vaginali prevenga la stenosi vaginale radio-indotta. Tuttavia dati osservazionali indicano che l'utilizzo regolare dei dilatatori dopo il trattamento radiante è associato a tassi inferiori di stenosi vaginale. Il principale limite degli studi è nella difficoltà nel definire un disegno che chiaramente mostri un rapporto causa-effetto; questo limite è evidente dagli endpoints estremamente variabili (lunghezza vaginale, benessere sessuale etc.) degli studi presenti in letteratura. Al contra-

rio, vi è unanimità nel definire rischioso l'utilizzo dei dilatatori in corso di trattamento a causa dello stato di infiammazione del canale vaginale [14,15].



### ***Livelli di evidenza secondo SIGN***

Nonostante i dilatatori vaginali siano largamente utilizzati nella pratica clinica, vi è una mancanza di consenso su diversi aspetti riguardanti il loro utilizzo. Recentemente si è svolta una consensus di esperti, che ha utilizzato il metodo Delphi [16] per fornire delle raccomandazioni in merito al loro utilizzo:

La dilatazione vaginale dovrebbe iniziare 4 settimane dopo la radioterapia, durare 1-3 minuti, essere eseguita 2-3 volte a settimana per almeno 9-12 mesi.

L'utilizzo dei dilatatori dovrebbe associarsi all'utilizzo di lubrificanti per esser meno lesivo.

Durante la dilatazione è necessario aumentare progressivamente il diametro del dilatatore.

### ***Trattamento della tossicità acuta***

#### **Fig 13.      Trattamento della tossicità acuta**

Per il trattamento della mucosite vaginale il farmaco più studiato è stata la **benzidamina**. Questo farmaco, somministrato per via topica, è dotato di attività anti-infiammatoria in quanto inibisce la sintesi di citochine e sopprime il TNF- $\alpha$  e l'Interleuchina- $\beta$ ; possiede attività analgesica in quanto blocca i canali cationici coinvolti nella trasmissione del dolore e possiede, infine, attività antibatterica ed antifungina. Una review della Cochrane ha evidenziato la sua efficacia nella risoluzione delle mucositi vaginali ad insorgenza acuta rispetto al placebo

con un OR di 12,31 (3,13-48,48) [17]. Anche l'**acido ialuronico** si è dimostrato utile in questo setting soprattutto per le sue capacità riparative [18-20].



### ***Livelli di evidenza secondo SIGN***

## **Trattamento della tossicità tardiva**

**Fig 14.      Trattamento della tossicità tardiva**

La tossicità tardiva radio-indotta a livello vaginale è caratterizzata primariamente da atrofia vaginale legata alla carenza di estrogeni dovuta alla menopausa iatrogena. Una review della Cochrane ha evidenziato il ruolo protettivo degli **estrogeni topici** nel ridurre la dispareunia ed il sanguinamento vaginale [17].



### ***Livelli di evidenza secondo SIGN***

Più recentemente, nel trattamento delle vaginiti atrofiche menopausali, sta trovando un ruolo sempre più definito il **trattamento laser**. Il suo razionale d'utilizzo sta nella capacità del laser di stimolare il trofismo vaginale stimolando i fibroblasti deputati alla produzione di glicogeno, ricostituendo lo spessore vaginale e migliorando la secchezza vaginale. Pur non essendo ancora testato nell'atrofia vaginale da radiazioni può essere preso in considerazione nelle donne che non possono eseguire terapie farmacologiche.



### ***Flow chart dei presidi di prevenzione delle vulviti e vaginiti***



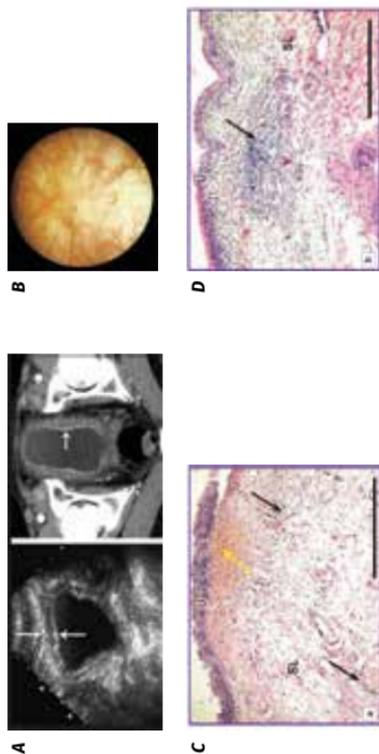
## **Flow chart dei presidi di trattamento delle vulviti e vaginiti**

### **Bibliografia**

1. Straub JM, New J, Hamilton CD, Lominska C, Shnayder Y, Thomas SM. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(11):1985-1994.
2. Davidson SE, Burns MP, Routledge JA et al. The impact of radiotherapy for carcinoma of the cervix on sexual function assessed using the LENT SOMA scales. *Radiother Oncol* 2003;68(3):241-247.
3. Kirchheiner K, Fidarova E, Nout RA et al. Radiation-induced morphological changes in the vagina. *Strahlenther Onkol* 2012;188(11):1010-1017.
4. Pavy JJ, Denekamp J, Letschert J et al. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 35(1):11-5.
5. Chassagne D, Sismondi P, Horiot JC et al. A glossary for reporting complications in the treatment of gynecologic cancers. *Radiother Oncol* 1993;26(3): 195-202.
6. Perez CA, Brady LW. Late radiation morbidity scoring criteria (RTOG, EORTC). In: Perez CA, Brady LW (eds) *Principles and practice of radiation oncology*, 2nd edn. Lippincott, Philadelphia, 1993.
7. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.
8. Susko M, Craciunescu O, Meltsner S et al. Vaginal dose is associated with toxicity in image guided tandem ring or ovoid-based brachytherapy. *IJROBP* 2016.
9. Hintz BL, Kagan AR, Chan P et al. Radiation tolerance of the vaginal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(6):711-716.
10. Kirchheiner K, Nout RA, Lindegaard JC et al. EMBRACE Collaborative Group. Dose-effect relationship and risk factors for vaginal stenosis after definitive radio(chemo)therapy with image-guided brachytherapy for locally advanced cervical cancer in the EMBRACE study. *Radiother Oncol* 2016;118(1):160-166.
11. Barton DP. The prevention and management of treatment related morbidity in vulval cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;30(1):20-26.
12. Dinicola S, Pasta V, Costantino D et al. Hyaluronic acid and vitamins are effective in reducing vaginal atrophy in women receiving radiotherapy. *Minerva Ginecol* 2015;67(6):523-531.
13. Galuppi A, Perrone AM, La Macchia M et al. Local  $\alpha$ -tocopherol for acute and

- short-term vaginal toxicity prevention in patients treated with radiotherapy for gynecologic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(9):1708-1711.
14. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD007291.
  15. Miles T, Johnson N. Vaginal dilator therapy for women receiving pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD007291.
  16. Bakker RM, ter Kuile MM, Vermeer WM et al. Sexual rehabilitation after pelvic radiotherapy and vaginal dilator use: consensus using the Delphi method. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(8):1499-506.
  17. Denton AS, Maher EJ. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003750.
  18. Cassaro N, Bianca G, Meli MT. Vaginal ovules containing hyaluronic acid in the treatment of the side effects of radiotherapy and chemotherapy on the vagina. *Giorn It Ost Gin* 2009(Agosto-Settembre)XXXI:8/9.
  19. Lalisca C, Delishaj D, Fabrini MG et al. Acute and late vaginal toxicity after adjuvant high-dose-rate vaginal brachytherapy in patients with intermediate risk endometrial cancer: is local therapy with hyaluronic acid of clinical benefit? *J Contemp Brachytherapy* 2016;6:512-517.
  20. Anglana F, Lippa P, Ronca S et al. *Atlas of Vulvar dermatosis and dermatitis*. CIC Edizioni Internazionali 2015.

**Fig 9. Aspetto cistoscopico e istologico della cistite da radiazione**



**Legenda.**

**Cistite post-attinica. Diffuso ispessimento della parete vescicale evidente ad una valutazione ecografica (A)(pannello destro); intenso enhancement post-contrastografico in TC della mucosa vescicale con diffuso ispessimento parietale (A) (pannello sinistro); cicatrice stellata evidenziabile ad una valutazione cistoscopica in paziente con cistite cronica post-attinica (B); evidenza istologica di metaplasia cheratinizzante e non-cheratinizzante (C) in comparazione a quadro istologico normale; (D)**

**U: urothelium, SL: submucous layer; black arrows indicate infiltrates; a yellow arrow indicated hemorrhagia; bar: 1 mm**

**Pannello A: Mod. da: Jade J. Wong-Yoü-Cheong et al RadioGraphics 2006; 26:1847-1868**

**Pannello B: Mod. da: JULIUS F. METTUS et al Am Fam Physician. 2001 Oct 1;64:1199-1207**

**Pannello C-D: Mod. da: Streltsova O. S. et al. Modern Technologies in Medicine Volume 9, Issue 2 (2017)**

## Scala RTOG/EORTC



ORGANO/ TESSUTO	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
<b>VESCICA</b>	Lieve atrofia epiteliale Teleangectasie minime Ematuria microscopica	Moderato aumento della frequenza minzionale Teleangectasie generalizzate Ematuria macroscopica	Severo aumento della frequenza minzionale Teleangectasie generalizzate severe Ematuria macroscopica persistente CV<150 cc	Cistite emorragica severa Necrosi Vescica contratta CV<100 cc	Morte correlata agli effetti della RT

## Valutazione della cistite non infettiva secondo CTCAE



Scala	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>CTCAE 4.03</b>	Ematuria microscopica, minimo aumento della frequenza urinaria, disuria lieve, incontinenza di lieve, incontinenza di nuova insorgenza.	Ematuria macroscopica moderata, aumento della frequenza urinaria, disuria importante, nicturia o incontinenza, posizionamento del catetere urinario, limitazione delle attività quotidiane.	Ematuria macroscopica severa, anemia, necessità di trasfusioni, ricovero, necessità di intervento di radiologia interventistica o chirurgia d'elezione.	Conseguenze potenzialmente letali, indicati interventi chirurgici urgenti.

### Valutazione dell'incontinenza urinaria secondo CTCAE



Scala	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>CTCAE 4.03</b>	Occasionale (solo con tosse, starnuti etc.)	Spontanea, indicato l'uso di pannoloni	Necessario intervento chirurgico.	Conseguenze potenzialmente letali, indicati interventi chirurgici urgenti.

### Valutazione del dolore dell'apparto urinario secondo CTCAE



Scala	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
<b>CTCAE 4.03</b>	Lieve Osservazione	Moderato Indicato catetere vescicale	Severo	Conseguenze potenzialmente letali, indicati interventi chirurgici urgenti.

## I-PSS (International Prostatic Symptoms Score)



	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre
Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese le è mai capitato di dover urinare in più tempi?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario le è parso debole?	0	1	2	3	4	5
Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5
Nel corso dell'ultimo mese, quante volte si è alzato per andare ad urinare la notte?	0	1	2	3	4	5

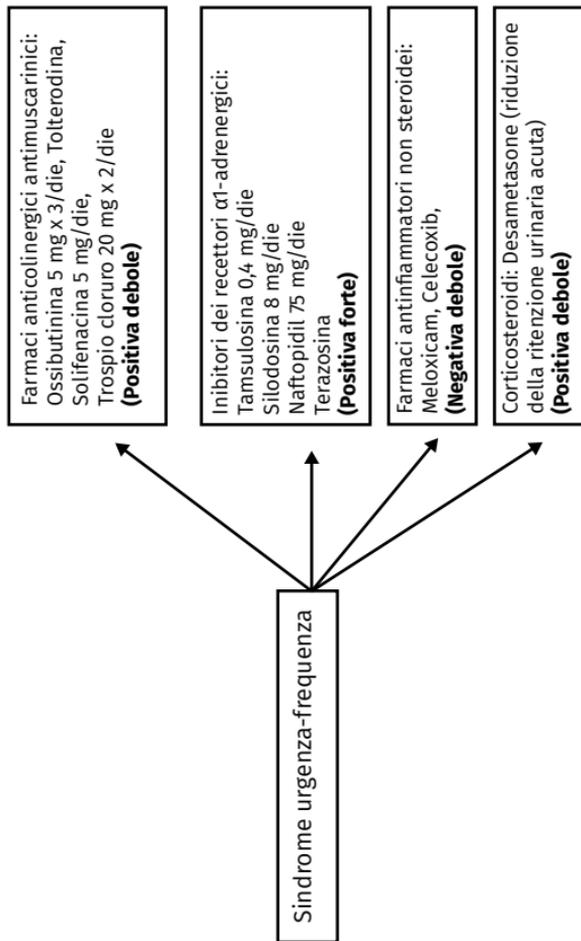
**PUNTEGGIO TOTALE: 0-7: sintomi lievi / 8-19: sintomi moderati / 20-35: sintomi severi**

## Indice della qualità della vita



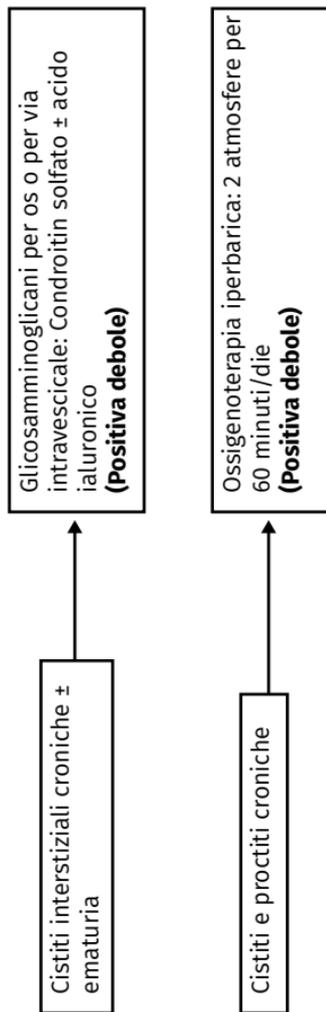
	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così Così	Relativamente In-soddisfatto	Male	Molto male
Se dovesse trascorrere il resto della Sua vita con la Sua attuale condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6

## Flow chart dei presidi di prevenzione e di trattamento delle cistiti

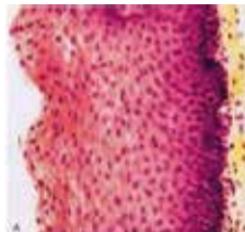


>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

## Flow chart dei presidi di prevenzione e di trattamento delle cistiti



## Patogenesi del danno acuto da radiazioni



Danno vaginale sugli strati dell'epitelio con necrosi cellulare e blocco della proliferazione

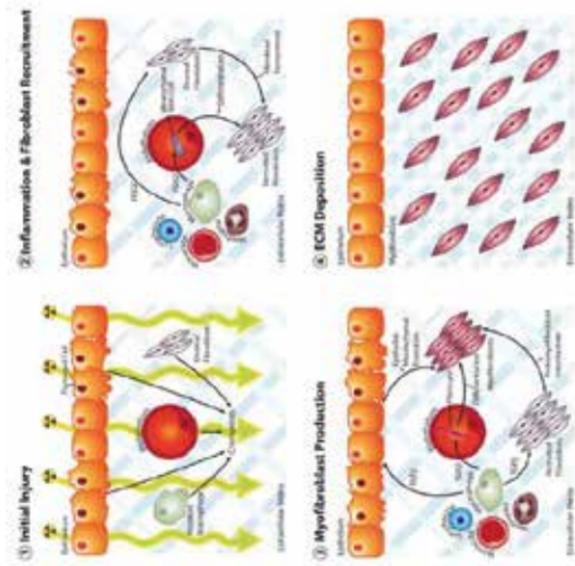
L'epitelio danneggiato si rompe facilmente

Viene attaccato più facilmente dai microorganismi con aumento delle vaginiti

Mucosa assottigliata non produce glicogeno → Modifiche della flora vaginale (riduzione o scomparsa dei lattobacilli)

Obliterazione dei vasi sanguigni che interferisce con la fisiologica lubrificazione vaginale  
Marcato infiltrato infiammatorio

**Fig 10. I quattro stadi della patogenesi della fibrosi radioindotta**



1. **Le radiazioni ionizzanti** danneggiano le cellule innescando la produzione di **citochine pro-infiammatorie**

2. Neutrofilii, linfociti e monociti arrivano al sito infiammato mentre i macrofagi producono **PDGF** con reclutamento dei fibroblasti stromali

3. La successiva produzione di **TGF-β** da parte dei macrofagi promuove lo sviluppo dei miofibroblasti dai fibroblasti stromali o dai fibrociti circolanti

4. Nel tempo la **proliferazione** dei **miofibroblasti** insieme all'**eccesso** di deposizione e alla **mancata degradazione di matrice extracellulare** comporta la **fibrosi** con riduzione della vascolarizzazione e ipocellularità

**Fig 11. Pallore della mucosa vaginale**



a: Mucosa rosea e uniforme con pliche fisiologiche (Grado 0, controllo);

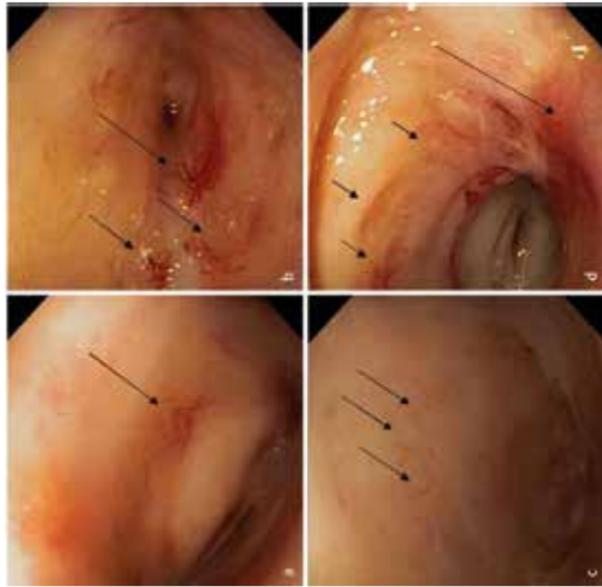
b: Mucosa con lievi chiazze pallide, plicatura ridotta (Grado 1);

c: Mucosa moderatamente pallida con aree irregolari di pallore severo, plicatura ridotta (Grado 2);

d: Pallore omogeneo di grado severo della mucosa, plicatura ridotta (Grado 3).

Mod. da: K. Kirchheiner et al. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:1010-1019

**Fig 12. Teleangiectasie**



a:  $< 2$  Teleangiectasie/cm<sup>2</sup> in una singola area (Grado 1);

b-c: 3-4 Teleangiectasie/cm<sup>2</sup> in una singola area (Grado 2);

d: Multiple teleangiectasie in multiple aree della mucosa vaginale.

Mod. da: K. Kirchheiner et al. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:1010-1019

## Scala descrittiva dei cambiamenti vaginali morfologici tardivi radio-indotti sulla base dei reperti vaginoscopici



Endpoint	G0	G1	G2	G3
<b>Pallore mucosale</b>	Mucosa rosea normale, aspetto uniforme, normale piegamento della mucosa	Mucosa pallida leggermente mareszata, riduzione delle rughe	Moderatamente pallida con aree irregolari di grave pallore, rughe ridotte	Pallore severo omogeneo, rughe ridotte
<b>Teleangectasia (TA)</b>	Nessuna	Fino a 2 TA/cm <sup>2</sup> in una singola area	3-4 TA/cm <sup>2</sup> in una singola area	Qualsiasi numero di TA presenti in aree multiple
<b>Fragilità della parete vaginale</b>	Nessuna	Aree di eritemi o petecchie, sanguinamento submucosale ma non superficiale	Moderata fragilità superficiale con tracce di sanguinamento dopo l'esame	Sanguinamento significativo dopo l'esame
<b>Ulcerazione</b>	Nessuna	-	Ulcerazione superficiale, limitata (<1 cm <sup>2</sup> )	Ulcerazione profonda (>1 cm <sup>2</sup> )
<b>Adesioni/Occlusioni</b>	Nessuno	-	Adesioni, possibile riapertura senza tensione maggiore	Occlusione, riapertura solo con tensione maggiore o correzione chirurgica

Mod. da: K. Kirchheiner et al. *Strahlenther Onkol* 2012; 188:1010-1019

**Vulva: Scala LENT-SOMA**



	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>	<b>Punteggio</b>
<u>Soggettivo</u>					
Secchezza	Occasionale	Intermittente	Persistente		
Prurito	Occasionale e minimo	Intermittente e tollerabile	Persistente intenso	Refrattario e straziante	Istruzioni Punteggio dei 16 parametri SOM con 1-4
Dolore	Occasionale e minimo	Intermittente e tollerabile	Persistente intenso	Refrattario e straziante	
<u>Oggettivo</u>					
Cambiamento di pigmentazione	Irregolare	Confluente			
Alopecia	Parziale	Completa			
Atrofia	Irregolare	Confluente			
Aspetto	Teleangectasia senza sanguinamento	Teleangectasia con sanguinamento importante			Punteggio = 0 se non ci sono tossicità
Ulcerazione/necrosi	Superficiale ≤1 cm <sup>2</sup>	Superficiale >1 cm <sup>2</sup>	Profondo	Fistole	
Fibrosi			Parziale	Completa	
Edema			Parziale	Completo	
Stenosi dell'introito			Parziale	Completa	Totale dei punteggi e divisione di 16
Trasudato sieroso	Occasionale	Intermittente	Persistente	Refrattario	

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

Management							
Prurito/Atrofia	Occasionale crema ormonale	Crema ormonale intermittente	Crema ormonale le regolare				
Dolore	Occasionale, non narcotico	Regolare, non narcotico	Regolare, narcotico	Intervento chirurgico			
Ulcerazione	Conservativa	Cura delle ferite	Debridement	Innesto			
Stenosi	Occasionale dilatazione	Dilatazione intermittente	Dilatazione persistente	Riparazione chirurgica			
							LENT score:
Analitico							Si/No
Fotografia a colori	Valutazione dei cambiamenti della cute, mucose e teleangectasia						Data:

<<<< CONTINUA DALLA PAGINA PRECEDENTE

## Vagina: Scala LENT-SOMA



	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Punteggio
<u>Soggettivo</u> Dispareunia	Occasionale e minimo	Intermittente e tollerabile	Persistente e intenso	Refrattario e straziante	Istruzioni Punteggio dei 17 parametri SOM con 1-4
Secchezza	Occasionale	Intermittente	Persistente	Refrattario	
Sanguinamento	Occasionale	Intermittente	Persistente	Refrattario	
Dolore	Occasionale e minimale	Intermittente e tollerabile	Persistente e intenso	Refrattario e straziante	
<u>Oggettivo</u> Stenosi/lunghezza	>2/3 della normale lunghezza Asintomatica	1/3-2/3 della normale lunghezza Sintomatica	<1/3 della normale lunghezza	Obliterazione	Punteggio = 0 se non ci sono tossicità
Secchezza	Superficiale, ≤1 cm <sup>2</sup>	Superficiale, >1 cm <sup>2</sup>	Disfunzione secondaria Ulcera profonda	Fistole Diffusa	
Ulcerazione/necrosi	Irregolare Teleangectasia senza sanguinamento	Confluente Teleangectasia con sanguinamento im-portante	Non-confluente	Diffusa	Totale dei punteggi e divisione di 17
Atrofia Aspetto	Parziale Al contatto	Completa Intermittente	Persistente		
Sinechie Sanguinamento					

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

<u>Management</u> Dispareunia/Dolore	Occasionale, non narcotico	Regolare, non narcotico	Regolare, narcotico	Intervento chirurgico	chirurgico
Atrofia	Occasionale ormonale	Crema ormonale intermittente	Crema ormonale regolare	Intervento chirurgico	chirurgico
Sanguinamento	Terapia marziale	Trasfusione occasionale	Trasfusioni frequenti		LENT score:
Stenosi	Occasionale dilatazione	Dilatazione intermittente	Dilatazione persistente	Ricostruzione chirurgica	chirurgica
Secchezza	Sostituzione ormonale	Lubrificazione artificiale			
Ulcerazione	Conservativa	Debridement	HBO2	Riparazione chirurgica	chirurgica
<u>Analitico</u> MRI Ecografia EUA Citologia/biopsia	Valutazione dello spessore della parete e formazione di fistole Valutazione dello spessore della parete e formazione di fistole Valutazione dello diametro della parete e lunghezza e superficie mucosa				Si/No Data: Si/No Data: Si/No Data:

<<<< CONTINUA DALLA PAGINA PRECEDENTE

## Glossario Franco-Italiano tossicità vulvare e vaginale



Endpoint	G1	G2	G3	G4
Vaginiti	Sintomi acuti di vulvovaginite che interrompono il trattamento per oltre il 10% del tempo totale previsto per il trattamento o che durano più di 2 settimane dopo il completamento del trattamento	Vaginite infettiva ripetuta		Decesso dovuto alle complicanze
Stenosi	Restringimento vaginale e/o accorciamento di 1/2 o <1/2 delle dimensioni originali	Restringimento vaginale e/o accorciamento di più di 1/2 delle dimensioni originali	Stenosi vaginale completa	Decesso dovuto alle complicanze
Dispareunia	Dispareunia lieve	Dispareunia moderata	Dispareunia severa	Decesso dovuto alle complicanze

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

Edema/teleangectasie	Edema vaginale o vulvare asintomatico con o senza telangectasia	Edema vulvare sintomatico e/o telangectasia e/o fibrosi	Necrosi vulvare e/o vaginale e/o uterina che richiedono un intervento chirurgico	Decesso dovuto alle complicanze
Perforazione/strappo	Perforazione uterina o piometra o ematometria che non richiedono un intervento chirurgico	Perforazione uterina o piometra o ematometria che richiedono laparotomia chirurgica o chirurgia di drenaggio	Peritonite post-trattamento o perforazione uterina che richiede un intervento chirurgico maggiore	Decesso dovuto alle complicanze
Retto				Fistola retto-vaginale
Vescica e uretra	Fistola vescico-vaginale postoperatoria imediata o precoce con guarigione completa e funzione normale dopo il trattamento	Fistola vescico-vaginale precoce o tardiva con danno anatomico e/o funzionale permanente	Vescica e uretra	Fistola vescico-vaginale postoperatoria imediata o precoce con guarigione completa e funzione normale dopo il trattamento

<<<< CONTINUA DALLA PAGINA PRECEDENTE

### Criteria di morbilità acuta da radiazioni: scala RTOG



Tessuto	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
<b>Cute</b>	Nessuna modifica rispetto al basale	Follicolare, deboli o sordo eritema/epilazione/desquamazione secca/diminuzione della sudorazione	Eritema tenero o luminoso, desquamazione umida a chiazze/edema moderato	Desquamazione umida confluyente rispetto alle pioghe cutanee, edema punteggiato	Ulcerazione, emorragia, necrosi
<b>Membrana mucosa</b>	Nessuna modifica rispetto al basale	Iniezione/può manifestare un leggero dolore rispetto al normale che non richiede analgesico	Mucosite a chiazze che può produrre una fuoriuscita infiammatoria sierosanguinosa/potrebbe verificarsi moderato dolore che richiede analgesia	Mucosite fibrinosa confluyente/potrebbe includere dolore severo che richiede narcosi	Ulcerazione, emorragia o necrosi

**Criteri di morbidità tardiva da radiazioni: scala RTOG/EORTC**



Tessuto	[0]	[1]	[2]	[3]	[4]
<b>Cute</b>	Nessuna	Lieve atrofia; cambiamento della pigmentazione; lieve perdita di capelli	Atrofia a chiazze; moderata teleangectasia; perdita totale di capelli	Atrofia marcata; teleangectasia severa	Ulcerazione
<b>Membrana mucosa</b>	Nessuna	Lievi atrofia e secchezza	Atrofia moderata e teleangectasia; poco mucosa	Atrofia marcata con secchezza completa	Ulcerazione
<b>Tessuto sottocutaneo</b>	Nessuna	Leggero indurimento (fibrosi) e perdita o grasso sottocutaneo	Fibrosi moderata ma asintomatica; consistenza leggera; riduzione lineare <10%	Indurimento grave e perdita di tessuto sottocutaneo; riduzione lineare > 10%	Necrosi

**Scala CTC (Common Terminology Criteria) per la segnalazione di eventi avversi (Adverse Events) (CTCAE Version 4.0)**



Infiammazione vaginale	Disturbo o dolore lieve, edema o arrossamento	Moderato disagio o dolore, edema o arrossamento; limitando l'ADL strumentale	Grave disagio o dolore, edema o arrossamento; limitando l'ADL proprio; piccole aree di ulcerazione mucosa	Aree diffuse di ulcerazione mucosa; conseguenze pericolose per la vita; indicato un intervento urgente	Morte
Perdita anastomotica vaginale	Solo osservazioni diagnostiche asintomatiche; intervento non indicato	Sintomatica; richiesto intervento medico	Sintomi severi; indicate interventi radiologici, endoscopici o chirurgici elettivi	Conseguenze pericolose per la vita; intervento chirurgico urgente	Morte
Perdite vaginali	Perdite vaginali lievi (superiori alle perdite normali per la paziente)	Perdite vaginali da moderate a severe; uso del pannolone			

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

Secchezza vaginale	Secchezza vaginale moderata non interferente con la funzionalità sessuale	Secchezza vaginale moderata interferente con la funzionalità sessuale o causante discomfort frequente	Secchezza vaginale severa	
Fistola vaginale	Solo osservazioni cliniche o diagnostiche asintomatiche; intervento non indicato	Sintomatica e intervento non indicato	Sintomi gravi; intervento chirurgico elettivo indicato	Conseguenze pericolose per la vita; indicato intervento urgente
Emorragia vaginale	Emorragia minima identificata dall'esame clinico o studio di imaging; intervento non indicato	Sanguinamento moderato; indicato intervento medico	Grave sanguinamento; indicata trasfusione; indicato intervento radiologico o endoscopico	Conseguenze pericolose per la vita; indicato intervento chirurgico urgente
Ostruzione vaginale	Solo osservazioni diagnostiche; intervento non indicato	Sintomi lievi; indicato intervento elettivo	Sintomi gravi; intervento chirurgico elettivo	
Dolore vaginale	Dolore lieve	Dolore moderato; limitando l'ADL strumentale	Dolore intenso; limitando l'ADL prioritario	

>>> CONTINUA NELLA PAGINA SEGUENTE

Perforazione vaginale	Solo osservazioni cliniche o diagnostiche asintomatiche; intervento non indicato	Sintomatico e intervento non indicato	Sintomi gravi; indicato intervento elettivo	Conseguenze pericolose per la vita; indicato intervento urgente	Morte
Stenosi vaginale	Asintomatica; lieve accorciamento vaginale o restringimento	Restringimento e/o accorciamento vaginale che non interferiscono con l'esame obiettivo	Restringimento vaginale e/o accorciamento che interferisce con l'uso di tamponi, l'attività sessuale o l'esame fisico		Morte
Vaginismo	Disturbi o dolori lievi associati a spasmi/stringimenti vaginali; nessun impatto sulla funzione sessuale o sull'esame fisico	Moderato discomfort o dolore associato allo spasmo/restringimento vaginale; interruzione della funzione sessuale o l'esame fisico	Discomfort grave o dolore associati con spasmo/restringimento vaginale; non in grado di tollerare la penetrazione vaginale o l'esame fisico		

Dispareunia	Lieve disagio o dolore associato alla penetrazione vaginale; disagio alleviato con l'uso di lubrificanti vaginali o estrogeni	Moderato disagio o dolore associato alla penetrazione vaginale; disagio o dolore parzialmente alleviato con l'uso di lubrificanti vaginali o estrogeni	Grave disagio o dolore associato alla penetrazione vaginale; disagio o dolore non alleviato dai lubrificanti vaginali o estrogeni	
Edema genitale	Lieve gonfiore o oscuramento dell'architettura anatomica all'ispezione stretta	Oscuremento prontamente apparente dell'architettura anatomica; obliterazione delle pieghe della pelle; deviazione prontamente apparente dal normale contorno anatomico	Linforrea; importante deviazione dal normale contorno anatomico; limitazione dell'ADL proprio	

<<<< CONTINUA DALLA PAGINA PRECEDENTE

### Livelli di evidenza secondo SIGN



Evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>D</b>	Nelle pazienti sottoposte a radioterapia pelvica o brachiterapia, ovuli o preparati in crema a base di alpha-tocferolo e/o acido ialuronico possono essere utilizzati per la prevenzione di effetti collaterali acuti e cronici a carico della vagina	Positiva debole

### Livelli di evidenza secondo SIGN



Evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione
<b>C</b>	Nelle pazienti sottoposte a radioterapia pelvica associata a brachiterapia o brachiterapia esclusiva, l'utilizzo di dilatatori vaginali durante il trattamento radiante potrebbe essere nocivo	Negativa debole
<b>D</b>	Nelle pazienti sottoposte a radioterapia pelvica associata a brachiterapia o brachiterapia esclusiva, l'utilizzo di dilatatori vaginali dopo il trattamento radiante potrebbe essere utile nel ridurre il tasso di stenosi vaginale	Positiva debole

**Fig 13.   Trattamento della tossicità acuta**

G1



Tocoferolo acetato

Acido ialuronico e Clorexidina

G2



Acido ialuronico + Argento  
metallico

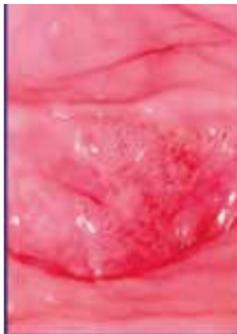
Benzidamina crema vaginale

Eosina soluzione cutanea

Cicatridina ovuli e pomata

Rubrosin

G3



Medicazioni avanzate

Antibioticoterapia per os

Metronidazolo

## Livelli di evidenza secondo SIGN



<b>Evidenza SIGN</b>	<b>Raccomandazione</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>C</b>	Nelle pazienti sottoposte a radioterapia pelvica associata a brachiterapia o brachiterapia esclusiva, l'utilizzo della benzidamina riduce la mucosite vaginale	Positiva debole
<b>D</b>	Nelle pazienti sottoposte a radioterapia pelvica associata a brachiterapia o brachiterapia esclusiva, l'utilizzo di preparati a base di acido ialuronico può essere utile nell'alleviare i sintomi e facilitare la ripitelizzazione delle mucose	Positiva debole

## Fig 14. Trattamento della tossicità tardiva

Vaginite atrofica [21]



- Estrogeni per uso topico

Vaginite atrofica sanguinante [22]



- Acido ialuronico

- Laserterapia

Lichen scleroatrofico vulvare  
Courtesy Dr Libby Edwards



- Terapia corticosteroidea topica

21. <https://www.pinterest.co.uk/pin/333196072422075631/> Atrophic vaginitis - WH - Rosh Review

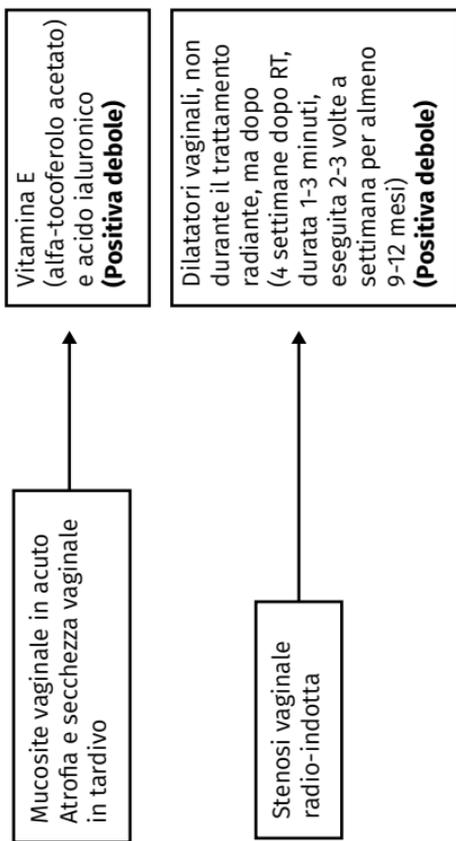
22. <http://www.goldbambboo.com/topic-19313.html>. Atrophic vaginitis Treatment and Symptoms

## Livelli di evidenza secondo SIGN

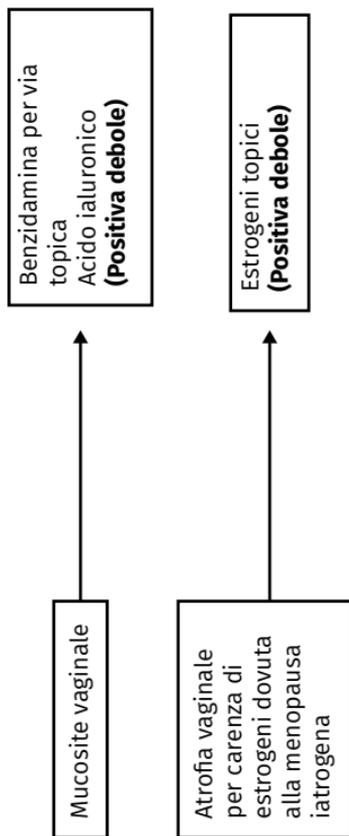


<b>Evidenza SIGN</b>	<b>Raccomandazione</b>	<b>Forza della raccomandazione</b>
<b>D</b>	Nelle pazienti sottoposte a radioterapia pelvica associata a brachiterapia o brachiterapia esclusiva, l'utilizzo di estrogeni topici può essere utile nell'alleviare i sintomi relativi alla vaginite atrofica radio-indotta	Positiva debole

## Flow chart dei presidi di prevenzione delle vulviti e vaginiti



## Flow chart dei presidi di trattamento delle vulviti e vaginiti



## 7. APPENDICE

### LIVELLI DI EVIDENZA

La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli.



***Significato delle raccomandazioni cliniche***



***Livelli di Evidenza SIGN***



***Qualità Globale delle Evidenze SIGN***

## Significato delle raccomandazioni cliniche



Forza della Raccomandazione clinica	Significato
<b>Positiva Forte</b>	l'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
<b>Positiva Debole</b>	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)
<b>Negativa Debole</b>	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)
<b>Negativa Forte</b>	l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

## Livelli di Evidenza SIGN



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

## Qualità Globale delle Evidenze SIGN



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

## **Autori**

Albina Allajbej (Chieti)

Giancarlo Arcangeli (Latina)

Stefano Arcangeli (Roma)

Antonietta Augurio (Chieti)

Raffaele Barbara (Roma)

Pietro Maria Bianchi (Sora)

Luciana Caravatta (Chieti)

Maurizio Carcaterra (Viterbo)

Francesco Cellini (Roma)

Silvia Chiesa (Roma)

Antonella Ciabattoni (Roma)

Renzo Corvò (Genova)

Rolando M. D'Angelillo (Roma)

Francesca De Felice (Roma)

Ugo De Paula (Roma)

Vitaliana De Sanctis (Roma)

Francesco Deodato (Campobasso)

Saide Di Biase (Chieti)

Clelia Di Carlo (Chieti)

Milena Di Genesio Pagliuca (Teramo)

Angelo Di Pilla (Chieti)

Monica Di Tommaso (Chieti)

Vittorio Donato (Roma)

David Fasciolo (Chieti)  
Michele Fiore (Roma)  
Antonella Fontana (Latina)  
Pietro Franzese (L'Aquila)  
Lucrezia Gasparini (Chieti)  
Domenico Genovesi (Chieti)  
Piercarlo Gentile (Roma)  
Giovanni Luca Gravina (L'Aquila)  
Carlo Greco (Roma)  
Edy Ippolito (Roma)  
Silvia Longo (Roma)  
Gabriella Macchia (Campobasso)  
Stefano M. Magrini (Brescia)  
Simona Manzi (Pescara)  
Luca Marmioli (Roma)  
Gian Carlo Mattiucci (Roma)  
Francesco Miccichè (Roma)  
Maria Alessandra Mirri (Roma)  
Daniela Musio (Roma)  
Marianna Nuzzo (Chieti)  
Mattia Falchetto Osti (Roma)  
Fabiola Patani (Chieti)  
Sara Ramella (Roma)  
Consuelo Rosa (Chieti)

Maria Elena Rosetto (Viterbo)

Giuseppe Sanguineti (Roma)

Mario Santarelli (Rieti)

Riccardo Santoni (Roma)

Stephanie Sartori (Chieti)

Maria Taraborrelli (Chieti)

Vincenzo Tombolini (Roma)

Marianna Trignani (Chieti)

Lucio Trodella (Roma)

Lucia Anna Ursini (Chieti)

Vincenzo Valentini (Roma)

Maurizio Valeriani (Roma)

Annalisa Vangone (Pescara)

Emilia Varrassi (L'Aquila)

Laura Verna (Roma)

Annamaria Vinciguerra (Chieti)

