

# Le mucositi da radioterapia: insorgenza, prevenzione e gestione

Dott.ssa Elisa D'Angelo

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

Unità Operativa di Radioterapia Oncologica



# Mucosite: che cos'è?

**Infiammazione** a diverso grado di severità a carico della **mucosa oro-faringea** o del **tratto gastrointestinale**, che colpisce i pazienti oncologici sottoposti a chemio e/o radioterapia.



- Nei pazienti sottoposti a **radioterapia del distretto testa e collo**, l'incidenza di mucositi è del **100%**, seppur con grado variabile.



- Nei pazienti sottoposti a radioterapia del **tratto gastro-intestinale** l'incidenza di mucositi risulta **non superiore al 50%** e anche in termini di severità è più modesta.

# Un passo indietro...le mucositi nel distretto testa e collo: i numeri...negli anni 90

## Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review.

Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, et al.

*Radiother Oncol.* 2003 Mar;66(3):253-62

Table 4

Frequency and severity of mucositis by cancer treatment<sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> RT, radiation therapy; C, conventional; AF, altered fractionation; CT, chemotherapy.

<sup>b</sup> Includes four RT only treatment arms of 387 patients who could not be categorized as RT-C or RT-AF (mixed or unknown fractionation regimens).

<sup>c</sup> Includes one treatment arm of 56 patients who received RT-AF + chemotherapy.

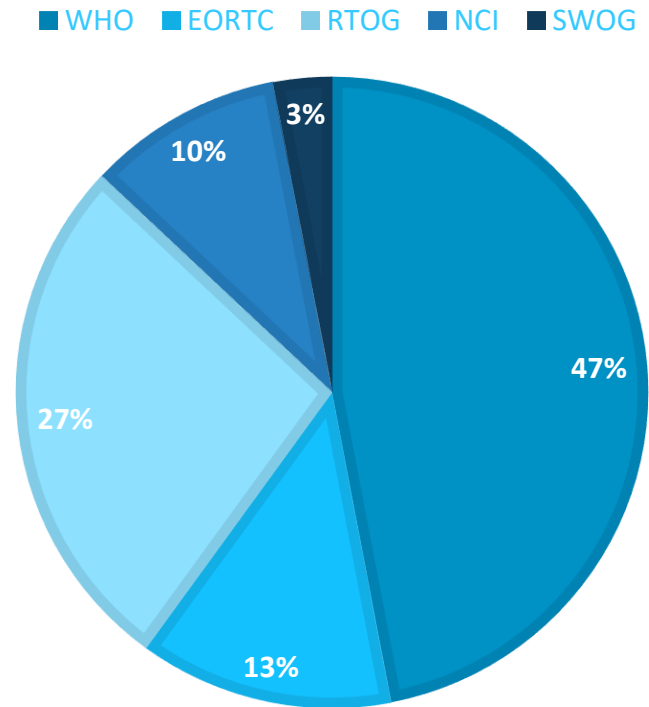
Review sistematica condotta nel 2003, nei 33 studi inseriti, per un totale di **6.181 pazienti**.

La mucosite nei pazienti trattati sul distretto testa e collo con trattamento **radioterapico +/- chemioterapico è superiore all'80%**, con valori massimi nei pazienti sottoposti a radioterapia con frazionamenti iperfrazionati accelerati rispetto al frazionamento convenzionale.

Un'ulteriore distinzione è presente nella tabella in base alla combinazione di trattamenti.

# Scale di tossicità utilizzate

## DISTRIBUZIONE DELLE SCALE UTILIZZATE NELLO STUDIO



La review condotta, poneva comunque l'accento sull'importante disomogeneità nella modalità di rilevazione della tossicità.

Nel grafico a torta è riportata la rappresentazione delle diverse scale.

Mod. da fig. 1 Radiother Oncol. 2003 Mar;66(3):253-62

# Criticità...

Outcomes reported as attributable to mucositis<sup>a</sup>

Treatment		Hospitalizations		RT interruption/modification <sup>b</sup>		Feeding tube placement	
		Overall	Due to mucositis	Overall	Due to mucositis	Overall	Due to mucositis
Total	%	35	16	11	1	19	1
	<i>n</i>	893	700	3852	1267	819	275
RT only	%	40	17	9	1	10	2
	<i>n</i>	703	650	3191	1058	500	275
RT-C	%	21	5	9	1	18	NR
	<i>n</i>	411	358	2012	446	165	0
RT-AF	%	66	32	8	0.2	28	NR
	<i>n</i>	292	292	1067	612	60	0
RT + CT	%	14	6	19	1	33	NR
	<i>n</i>	190	50	661	209	319	0

<sup>a</sup> *n*, number of patients; NR, not reported; RT, radiation therapy; C, conventional; AF, altered fractionation; CT, chemotherapy.

<sup>b</sup> Unplanned modification of regimen, treatment interruption, or delay in scheduled treatment.

La review ha inoltre messo in evidenza il ruolo della manifestazione di mucosite con l'ospedalizzazione, le interruzioni del trattamento radioterapico e il posizionamento di PEG (Gastrostomia Endoscopica Percutanea).

L'uso di molte scale ha sicuramente inficiato la rilevazione reale del dato.

Radiother Oncol. 2003 Mar;66(3):253-62

# Trattamenti avanzati dell'epoca moderna: cosa è cambiato?

## Accepted Manuscript

Title: Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: literature review and consensus statements.



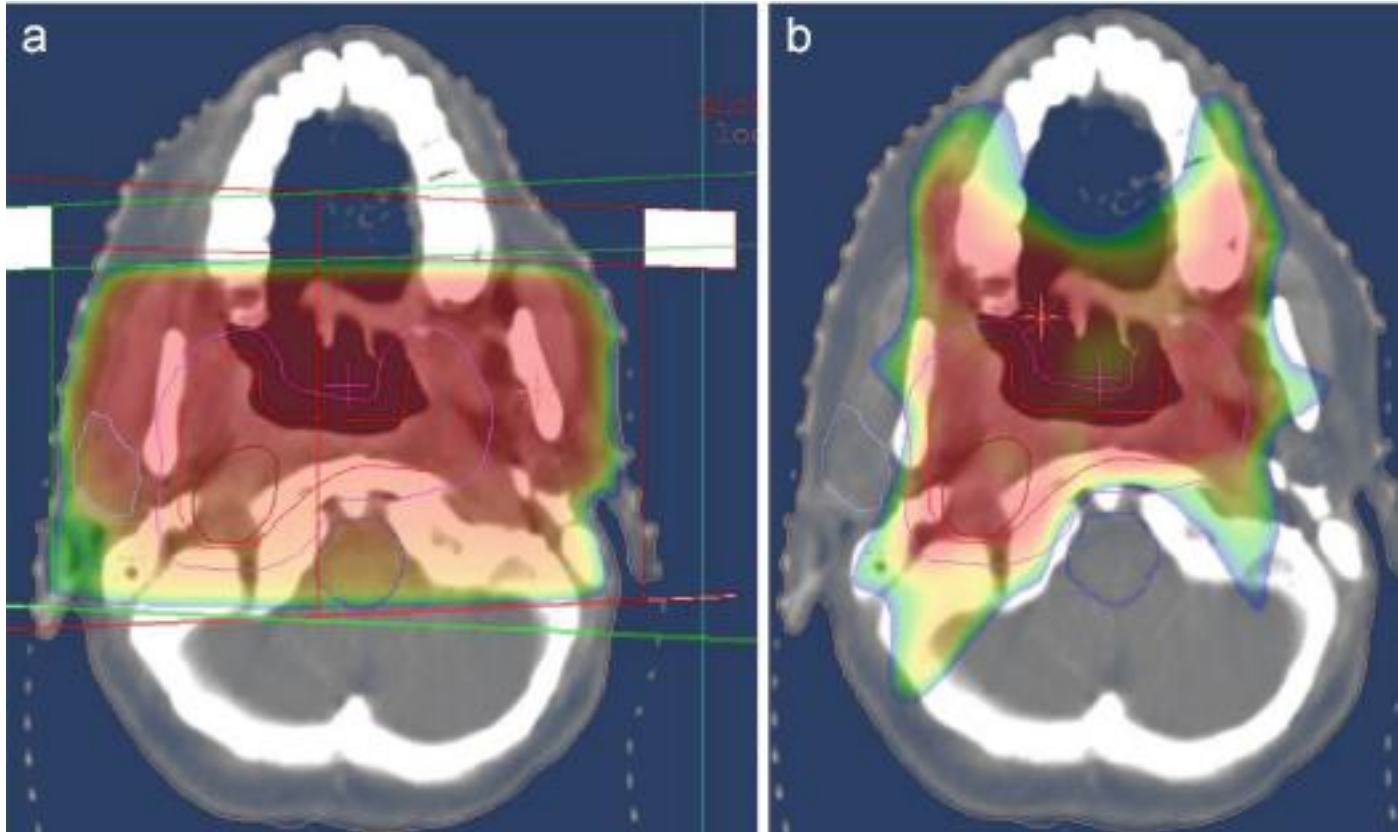
Ma attenzione...la review di Trotti prendeva in considerazione studi della fine degli anni 90. Review pubblicata nel 2016 basata su studi condotti tra il 1992 ed il 2013.

Nei pazienti sottoposti a **radioterapia iperfrazionata accelerata (AF-RT)**:

- l'incidenza di **mucosite orale di Grado 3 o maggiore era del 84%**
- con il solo **trattamento accelerato scendeva al 76%**
- con il trattamento **convenzionale al 69%**

De Sanctis V. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Apr;100:147-66.

# Ruolo della radioterapia moderna nel risparmio delle mucose



Nella immagine si può osservare il confronto nell'irradiazione delle stesse aree con tecniche di radioterapia conformazionale (3DCRT), rispetto a tecniche più recenti di intensità modulata (IMRT).  
Nello specifico, sulla destra viene risparmiata una parte più ampia di mascella e cavo orale, nonché di ghiandole parotidi.

# Il ruolo della radioterapia moderna nella insorgenza delle mucositi

Critical Reviews in Oncology / Hematology 139 (2019) 24–30

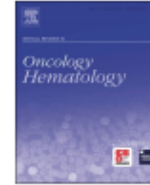
Contents lists available at ScienceDirect

Critical Reviews in Oncology / Hematology

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/critrevonc](http://www.elsevier.com/locate/critrevonc)



ELSEVIER



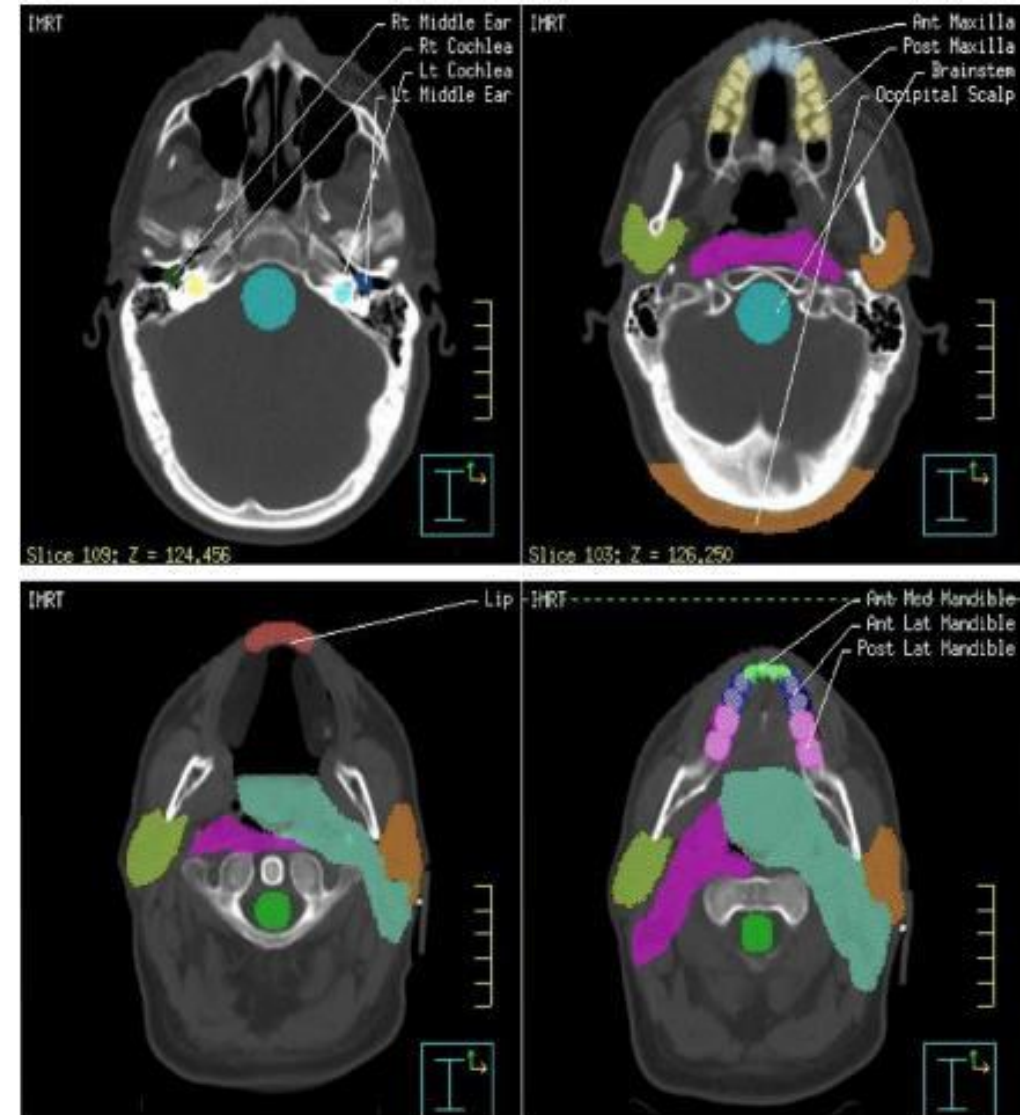
Intensity modulated radiation therapy and oral mucosa sparing in Head and neck cancer patients: A systematic review on behalf of Italian Association of Radiation Oncology – Head and neck working group

V. De Sanctis<sup>a</sup>, A. Merlotti<sup>b</sup>, F. De Felice<sup>c,\*</sup>, M. Trignani<sup>d</sup>, I. Dell'Oca<sup>e</sup>, L. Lastrucci<sup>f</sup>, M. Molteni<sup>g</sup>, R. Frakulli<sup>h</sup>, F. Bunkheila<sup>i</sup>, A. Bacigalupo<sup>j</sup>, F. Paiar<sup>k</sup>



**Importante per il radioterapista oncologo contornare la mucosa orale e le altre strutture a rischio**, in modo da poter ridurre la dose in tali organi al minimo possibile, senza alterare la copertura del target.

Nell'immagine si possono osservare alcune delle strutture identificate come **organi a rischio** e pertanto da tutelare per ridurre gli effetti collaterali.



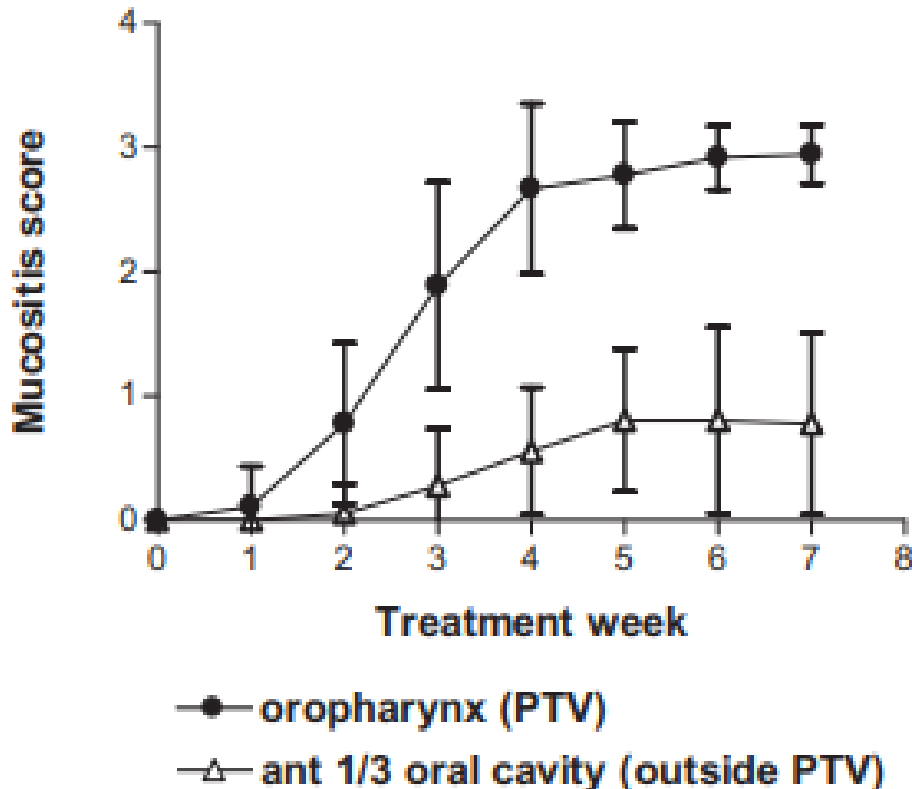


# Il ruolo della radioterapia moderna nella insorgenza delle mucositi

Is there a “mucosa-sparing” benefit of IMRT for head-and-neck cancer?

Sanguineti G, Endres EJ, Gunn BG, Parker B.

*Int. Jour. Radiation Onc. Biol. Physics. 2006; Vol. 66, Iss. 3: 931-938*



In questo lavoro condotto su pazienti trattati con tecniche radioterapia ad intensità modulata (IMRT), è evidente come la insorgenza di mucositi in termini di severità (triangoli) fosse minore nella porzione di mucosa al di fuori del target (PTV).

Il risparmio del 1/3 anteriore del cavo orale, si è tradotto in una effettiva riduzione della severità di mucositi orale (Scala Radiation Therapy. Oncology Group, RTOG)

# Epoca moderna... i trattamenti radio-chemioterapici concomitanti

## Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer.

Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, Ricchetti F, McNutt T, Wu B, Forastiere A.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 May

- Il **trattamento chemioterapico (CT) associato alla radioterapia aumenta il rischio** di sviluppare una mucosite severa e di maggiore durata.
- In particolare la CT **aumenta il rischio di mucosite di 4,1 o addirittura 5,1 VOLTE** se associata a RT convenzionale. In altri studi tale rischio risulta ancora maggiore.

# Patogenesi

La patogenesi della mucosite non è ad oggi ancora del tutto compresa. Esistono diversi modelli. Tra questi, uno dei più accreditati è quello di Sonis.

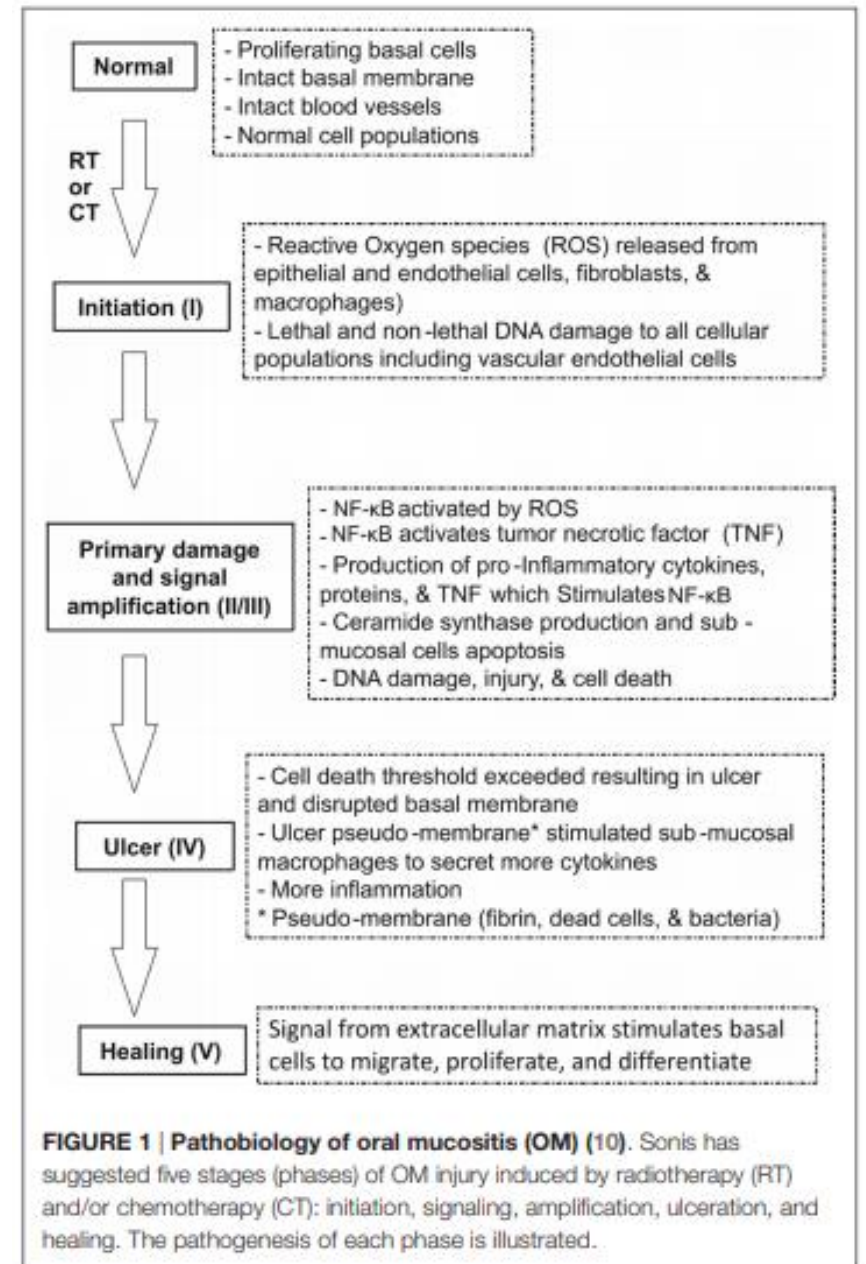
MODELLO PATOGENETICO DI SONIS:

**Fase I iniziazione:** formazione di ROS rilasciate da parte di cell epiteliali e d endoteliali, fibroblasti e macrofagi. Danno letale o sub-letale al DNA di tutte le cellule

**Fase II danno e amplificazione:** Attivazione di NfKb che favorisce rilascio di TNF, produzione di CK pro-infiammatorie, danno del DNA e cellulare con apoptosi

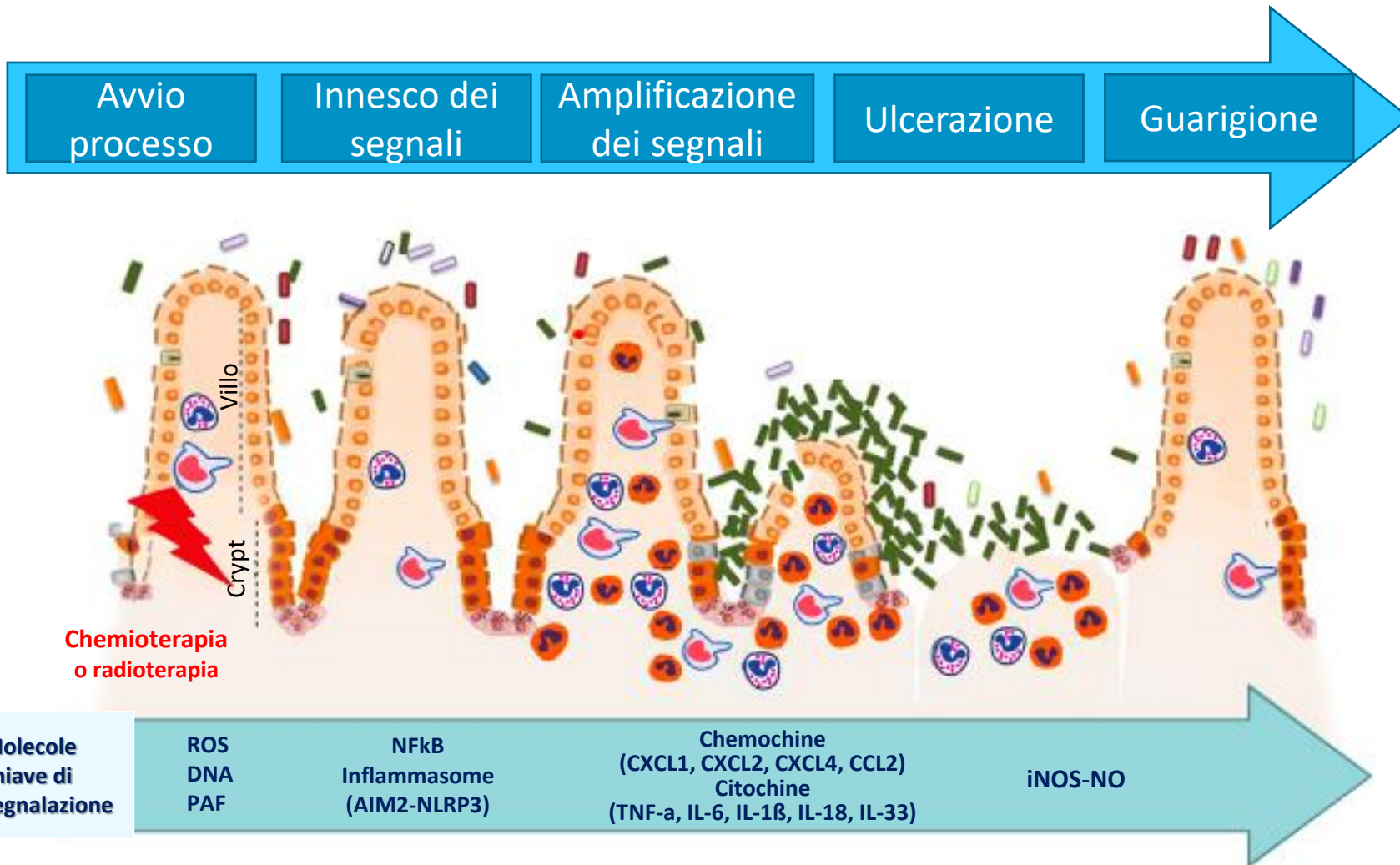
**Fase III della ulcerazione:** perdita della integrità della membrana basale; formazione di pseudo-membrane

**Fase IV:** in cui i segnali della matrice extracellulare favoriscono la migrazione, proliferazione e differenziazione delle cellule della membrana basale



**FIGURE 1 | Pathobiology of oral mucositis (OM) (10).** Sonis has suggested five stages (phases) of OM injury induced by radiotherapy (RT) and/or chemotherapy (CT): initiation, signaling, amplification, ulceration, and healing. The pathogenesis of each phase is illustrated.

# Patogenesi: modello di Sonis



LA MUCOSITE DA RADIOTERAPIA NEL DISTRETTO TESTA E COLLO, HA INSORGENZA DOPO CIRCA DUE SETTIMANE DI TRATTAMENTO ED È RAPIDAMENTE PROGRESSIVA.

TENDE A MANTENERSI FINO A 4 SETTIMANE DALLA FINE DELLO STESSO.

LA MUCOSITE DA SOLA CHEMIOTERAPIA O AGENTI TARGET HA INVECE CARATTERISTICHE DI MANIFESTAZIONE E MANTENIMENTO DIFFERENTI

iNOS-NO: isoforma inducibile ossido nitrico sintasi; NO: ossido nitrico; PAF: fattore di attivazione delle piastrine; PAMP: pattern molecolari associati a patogeni; ROS: specie reattive dell'ossigeno

Immagine adattata da Menezes-Garcia Z et al. *Mechanisms Underlying Chemotherapy-Associated Mucositis: The Role of Inflammatory Mediators and Potential Therapeutic Targets*. *EMJ Gastroenterol*. 2018;7[1]:82-91.

# Conseguenze della mucosite

La mucosite comporta:

- Dolore nel 69% dei pazienti
- **Disfagia** 56%
- **Perdita di peso** >3 Kg
- Necessità di terapia con oppioidi nel 53%
- Necessità di ospedalizzazione nel 15%
- Modifiche o interruzioni del trattamento nel 11-16%

**LA MUCOSITE COMPORTA NON SOLO CONSEGUENZE A LIVELLO LOCALE  
MA ANCHE SISTEMICO**

# Conseguenze sistemiche delle mucositi

## Local and Systemic Pathogenesis and Consequences of Regimen-Induced Inflammatory Responses in Patients with Head and Neck Cancer Receiving Chemoradiation.

Russi E.G. et al.

*Mediators of Inflammation*, vol. 2014, Article ID 518261, 14 pages, 2014

L'esposizione alla CRT dei tessuti delle mucose, determinano il rilascio di citochine che agiscono su vari pattern:

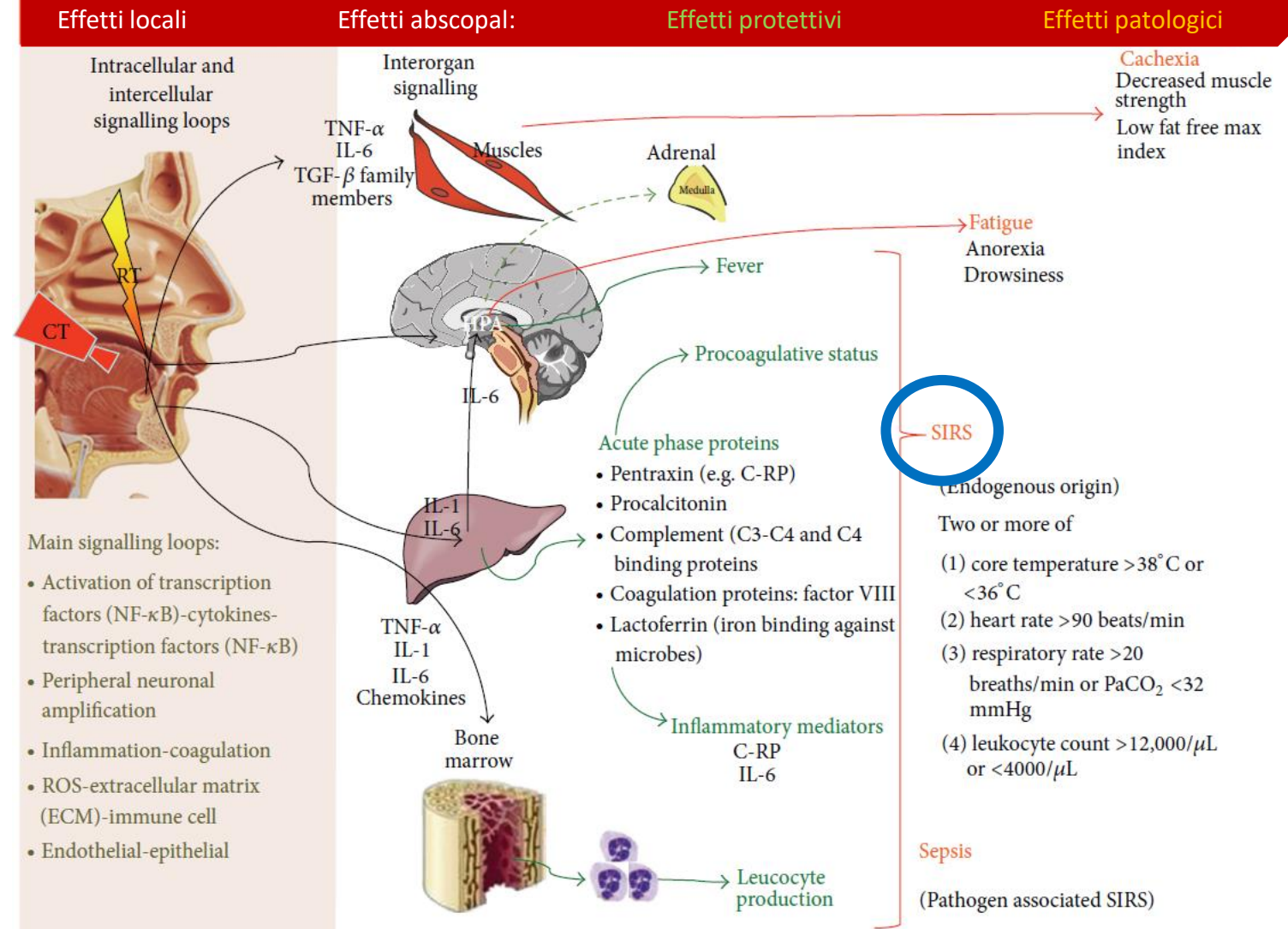
**A livello muscolare** favorendo la perdita di massa muscolare e la cachessia

**A livello epatico** favorendo la sintesi di proteine di fase acuta che alimentano il circolo della infiammazione

**A livello dell'asse ipotalamo ipofisario** causando febbre e fatigue

**Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)... sepsi**

## Risposte infiammatorie RT/CT-indotte: effetti locali e abscopal



# Mucositi del distretto testa e collo: scale di valutazione a confronto

Annex 1. Mucositis grading according to different classifications

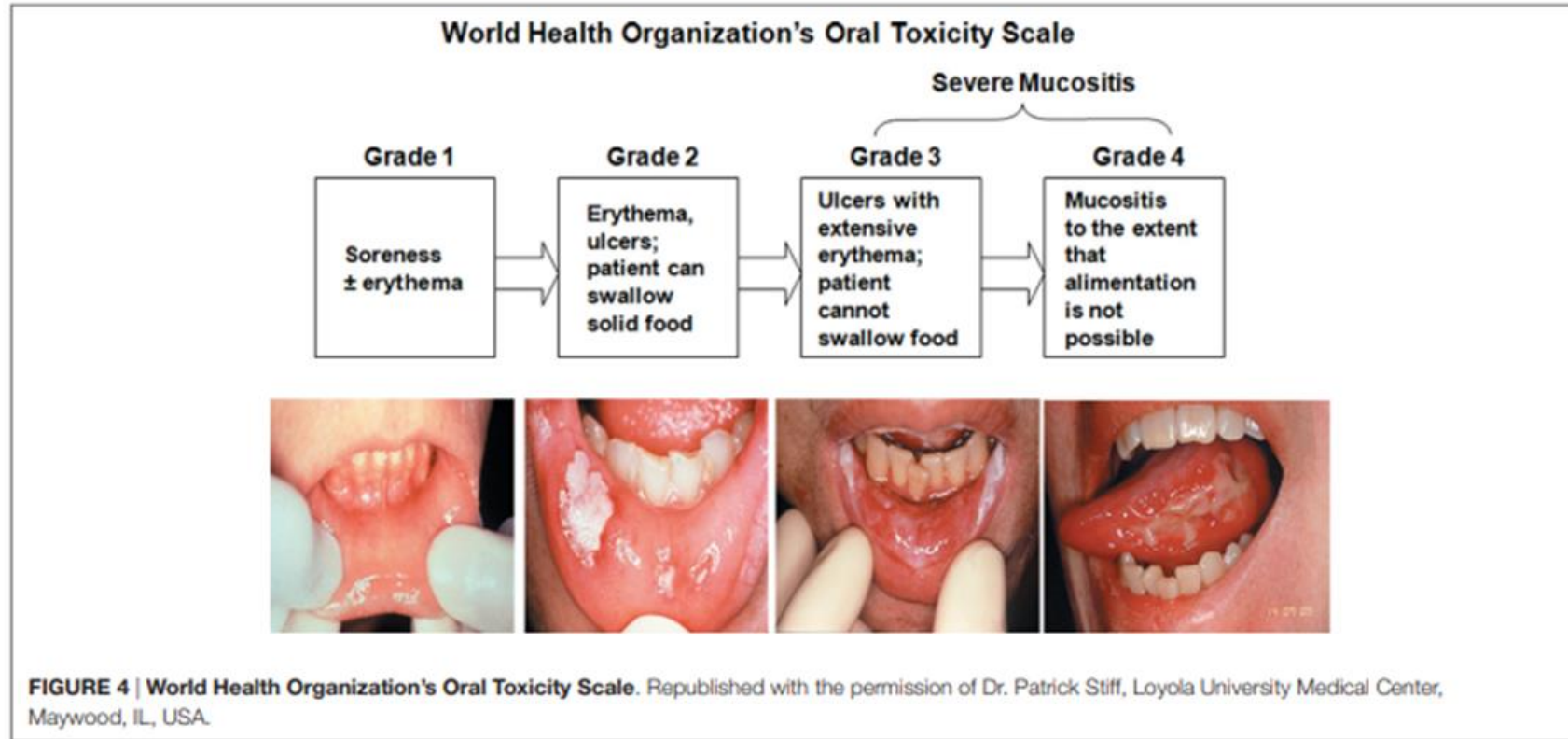
	CTCAE v.3	CTCAE v.4	RTOG*	WHO
Grade I	Erythema of the mucosa	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated	Oral soreness, erythema	Irritation, may experience slight pain, not requiring analgesic
Grade II	Patchy ulcerations or pseudomembranes	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated	Patchy reaction <1.5 cm, non-contiguous, solid diet tolerated	Patchy mucositis that may produce inflammatory serosanguinitis discharge; may experience moderate pain requiring analgesia
Grade III	Confluent ulcerations or pseudomembranes; bleeding with minor trauma	Severe pain; interfering with oral intake	Confluent reaction >1.5 cm, contiguous	Confluent, fibrinous mucositis, may include severe pain requiring narcotic
Grade IV	Tissue necrosis; significant spontaneous bleeding; life-threatening consequences	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Necrosis or deep ulceration, ±bleeding	Ulceration, hemorrhage, or necrosis
Grade V	Death	Death	Death	Death

Oggi la maggior parte degli studi scientifici utilizza la scala CTCAE. Secondo la scala CTCAE versione 4,0, passiamo da un grado 1 con sintomi lievi e che non necessitano di terapia o di terapia minima, fino al grado 5 corrispondente al decesso del paziente.

Ma anche la scala RTOG è largamente usata dai radioterapisti, ed in particolare perché non misura l'impatto sul paziente, ma descrive le manifestazioni cliniche della mucosite.

\*The RTOG was gathered with the The National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) to produce version 2.0, which has been used widely since 1998

# Mucositi del distretto testa e collo: scale di valutazione a confronto



## Scala WHO

Le scale usate in questo ambito sono diverse e non vi sono evidenze attualmente sulla superiorità di una su altre. Alcune di queste scale, risultano però nella pratica clinica più fruibili, perché associano al dato obiettivo anche quello dell'impatto sul paziente (Es: WHO)

Immagine tratta da Maria OM, Eliopoulos N and Muanza T (2017) RadiationInduced Oral Mucositis. Front. Oncol. 7:89



# Fattori favorenti lo sviluppo di mucosite, legati al paziente

- ✓ Fumo, alcol, malattia parodontale e scarsa igiene orale, iposalivazione
- ✓ BMI < 18,5 e perdita involontaria di peso > 5% pre-trattamento
- ✓ Co-patologie ad impronta immunodepressiva (es. DM)
- ✓ Età avanzata (forse per le comorbidità presenti ed il più lento recupero)
- ✓ Sesso femminile

# Prevenzione delle mucositi da radioterapia nel distretto testa e collo

- ✓ **Mantenere una buona igiene orale:** è provato che una flora batterica eccessiva favorisce lo sviluppo della mucosite orale severa ( suggerito uso frequente e costante di spazzolino morbido su denti e lingua, **NON INDICATO** USO DI COLLUTORI A BASE ALCOLICA)
- ✓ **Garantire una adeguata bonifica dentaria pre-trattamento:** la presenza di parodontosi e processi cariogeni attivi favorisce la mucosite severa ed ulteriori complicanze come la osteonecrosi mandibolare
- ✓ **Astensione completa da abitudine tabagica e consumo di alcool**
- ✓ **Uso di collutori a base di benzidamina indicato nei pazienti sottoposti a sola radioterapia** (inibisce la produzione di Ck pro-infiammatorie quali TNFa e IL-b)
- ✓ **NON SONO INDICATI** altri interventi con farmaci (esempio amifostina, sostanze a base di sucralfato, gel protettivi, aloe vera...) e altre terapia (esempio crioterapia), poiché non risultano sufficienti evidenze scientifiche a sostegno
- ✓ **NON SONO INDICATI** antibiotici, antimicotici e farmaci corticosteroidi in profilassi.



# Gestione del paziente affetto da mucosite orale durante trattamento radioterapico: Linee guida ESMO (2015)

Molte società scientifiche hanno affrontato il problema ed emesso delle linee guida:

- Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)
- Oncology Nursing Society (ONS)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

## Ed infine anche ESMO

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v139–v151, 2015  
doi:10.1093/annonc/mdv202  
Published online 4 July 2015

### **Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up<sup>†</sup>**

D. E. Peterson<sup>1</sup>, C. B. Boers-Doets<sup>2</sup>, R. J. Bensadoun<sup>3</sup> & J. Herrstedt<sup>4</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Committee<sup>†</sup>

Recenti linee guida ESMO sull'argomento hanno preso in considerazione le diverse indicazioni di prevenzione e trattamento suggerite dalle società scientifiche e ne hanno emesso di proprie in funzione del livello di evidenza.

# Gestione delle mucositi nel trattamento radioterapico del distretto testa e collo

- Le linee guida ESMO confermano la indicazione all'uso di **preparati topici a base di morfina**, allo scopo di ridurre il dolore causato dalla mucosite e migliorare la compliance alimentare del paziente.
- Nel paziente sottoposto a radiochemioterapia:
  - L'uso di corticosteroidi sistemici, non sembra impattare sulla severità della mucosite, ma migliora la compliance al trattamento radioterapico
  - Il trattamento delle sovrainfezioni micotiche solo alla manifestazione
  - **Supporto nutrizionale (sia la mucosite che la disgeusia indotte da RT, sono causa di malnutrizione): adeguato supporto nutrizionale anche con SUPPLEMENTI NUTRIZIONALI ORALI/cibi a consistenza morbida o se necessario nutrizione artificiale**
  - **Adeguata idratazione a supporto della nutrizione ed anche per tamponare la xerostomia**
  - **Terapia del dolore**

Peterson DE. Ann of oncol 26 (supp 5, 2015)  
Leborgne JH. Radiother Oncol (1998) 47(2):145-8.

# Supplementi nutrizionali indicati in caso di mucositi

SNO ipercalorici e iperproteici

- In caso di pazienti con deficit calorico-proteici accertati o a rischio **malnutrizione**

Formulazioni rinfrescanti

- Sciacqui con **soluzione salina allo 0,9% o bicarbonato di sodio** al bisogno.

Formati compatti

- Indicate per **pazienti con difficoltà a consumare interamente le dosi raccomandate** di SNO.

Alimenti a consistenza modificata

- In presenza di **disfagia**

Nutrizione enterale

- Solo nei **pazienti più gravi**, quando l'alimentazione per via orale non fornisce apporti nutritivi ed energetici adeguati.