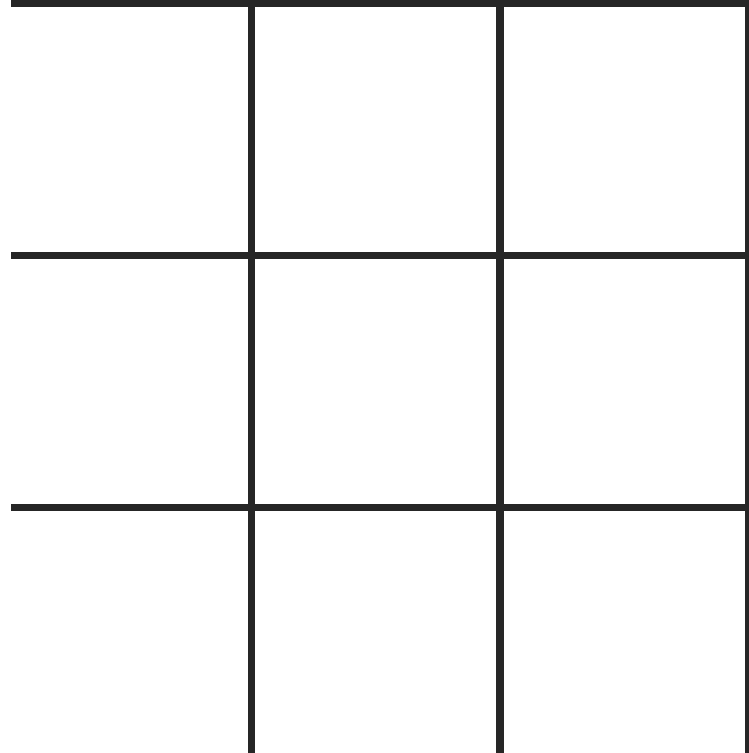


UMBERTO MARIANI - VITTORIO PACINI



La mucosite orale
da chemio-radioterapia
ed altre relative complicanze

Una produzione Biopharm srl

Redazione/editing: Tiziano Cornegliani

Impaginazione: Joint Design sas

Stampa: Mediaprint S.r.l.

via Mecenate, 76 - 20138 Milano

Finito di stampare: Settembre 2012

Umberto Mariani
Vittorio Pacini

La mucosite orale da chemio-radioterapia
(e altre relative complicanze)

La mucosite orale da chemio-radioterapia

(e altre relative complicanze)

Umberto Mariani

Medico Chirurgo Odontoiatra
Responsabile Facente Funzioni Reparto
di Odontostomatologia
Ospedali Riuniti di Bergamo

Responsabile della Unità Funzionale
di Patologia e Medicina Orale
Ospedali Riuniti di Bergamo

Perfezionato in Patologia e Medicina Orale,
in Linfologia Oncologica, in Laserterapia

Vittorio Pacini

Medico Chirurgo Odontoiatra
Master in Chirurgia Orale

Responsabile dell'Ambulatorio
di Patologia e Medicina Orale
Istituto Stomatologico Tirreno

Ospedale Unico della Versilia
Via Aurelia, 335 - Lido di Camaiore (LU)

Indice

Prefazione	pag. 2
Presentazione	pag. 4
Introduzione	pag. 6
Epidemiologia della mucosite orale	pag. 7
Significato clinico della mucosite orale	pag. 9
Patogenesi della mucosite orale	pag. 10
Decorso clinico della mucosite orale	pag. 14
Gestione della mucosite orale	pag. 17
Il controllo dell'infiammazione e del dolore	pag. 18
Supporto nutrizionale	pag. 19
Decontaminazione orale	pag. 19
Trattamento della xerostomia e dell'iposalivazione	pag. 21
Scrupolosa igiene orale	pag. 23
Gestione del sanguinamento orale	pag. 23
Interventi terapeutici per la mucosite orale	pag. 24
Direzioni future nell'ambito della ricerca della mucosite orale	pag. 26
Conclusioni	pag. 26
Bibliografia	pag. 27

PREFAZIONE

È con grande piacere che aderisco all'invito di introdurre il pregevole lavoro dei colleghi Mariani e Pacini che, nella loro interessante pubblicazione, affrontano con competenza e rigore scientifico le conseguenze della chemio-radioterapia sulle mucose orali.

Il progresso delle conoscenze scientifiche e tecniche ha consentito lo sviluppo di nuove competenze nella nostra disciplina, che costituiscono il completamento dell'iter diagnostico-terapeutico di cui l'odontoiatra è il diretto responsabile.

Questa considerazione vede agevole riscontro nella pratica clinica, ma trova anche incontrovertibili presupposti giuridici nelle norme che definiscono la professione Odontoiatrica e i suoi livelli di competenza.

La legge 409/85 istituendo la professione d'Odontoiatra ha chiaramente attribuito a questo professionista, così come previsto dall'art. 2, il compito di prevenire, diagnosticare, curare le malattie della bocca e del cavo orale.

Il manifesto degli studi dei Corsi di Laurea Magistrali in Odontoiatria recepisce questo indirizzo e prevede che durante il percorso formativo l'Odontoiatra sviluppi competenze teoriche e cliniche che, come specificato dall'Advisory Committee on Formation of Dental Practitioners della Unione Europea, devono essere rivolte a riconoscere e gestire correttamente le patologie orali, le lesioni di natura neoplastica e le manifestazioni orali di patologie sistemiche, o in alternativa – quando sia necessario – indirizzare il paziente ad altra competenza medica.

D'altra parte, la stessa parola "odontoiatra", che deriva dal greco *odous*, *odontos* (dente) e *-iatria* (medicina), ribadisce la natura medica della professione estendendo la "mission" del dentista quale operatore sanitario indirizzato alla diagnosi e alla cura di tutte le patologie orali.

Sono del dentista, pertanto, le competenze rivolte alla diagnosi e alla terapia delle malattie del cavo

orale e delle sue mucose, primitive e secondarie a malattie generali: patologie ematologiche (leucemie e linfomi), quadri di immunosoppressione, malattie metaboliche (diabete) o autoimmunitarie.

Appare necessario, in questi casi, sviluppare un approccio di tipo multidisciplinare, rispettando competenze, favorendo la collaborazione con le diverse specialità mediche nel superiore obiettivo costituito dalla tutela della salute del cittadino.

È questo un aspetto dell'attività professionale certamente fondamentale e, a volte, il dentista funge da "medico sentinella" in quanto sono numerose le patologie sistemiche che possono trovare una manifestazione precoce buccale. (celiachia, tumori ematologici, morbo di Addison, patologie autoimmunitarie ecc.).

La Commissione Albo Odontoiatri è sempre stata attenta a questi aspetti dell'attività professionale e, di concerto alla SIPMO e SIOCMF – sotto i dettami del WHO e della FDI – ha sviluppato il "Progetto Nazionale di prevenzione del Carcinoma del Cavo Orale" promuovendo un intervento congiunto di prevenzione con la contestuale presentazione di una rete di riferimento.

Questo progetto derivava dalla constatazione che, purtroppo, la diagnosi è sovente tardiva e il ritardo determina una elevata mortalità (70% di malati con patologia avanzata con sopravvivenza inferiore al 15-20%).

L'analisi di questi dati costituisce un ulteriore incentivo perché l'aggiornamento, già ora abitualmente effettuato da tutta la professione odontoiatrica, non sia riferibile a un obbligo regolamentato dalla legge o riconosciuto nel codice di deontologia ma rappresenti un dovere morale condiviso.

La progettazione di una professione moderna, attenta alla richiesta di salute del cittadino, di conseguenza, non può prescindere da un binomio inscindibile: formazione e aggiornamento, nel cui ambito la pubblicazione di questo nuovo testo si pone.

Il sempre maggiore ricorso a trattamenti chemio-

terapici nella terapia di diverse patologie oncologiche e il conseguente aumento delle complicanze, quali le mucositi secondarie, determina un frequente ricorso al patologo orale.

L'aggiornamento diviene pertanto fondamentale per l'Odontoiatra che deve riconoscere questa patologia e affrontare la complessità della sua gestione clinica. Questo volume, per il testo sintetico e chiaro e il ricco corredo iconografico, sicuramente potrà favorire un approccio alle mucositi secondarie a chemio-radioterapici caratterizzato da rigore scientifico e metodologico.

In conclusione questo progetto editoriale, a mio parere, non fa che ribadire la qualità raggiunta dalla ricerca e dalla clinica nel nostro Paese, un risultato ottenuto con il concorso di tutte le differenti articolazioni del mondo odontoiatrico: società scientifiche, università, liberi professionisti e ospedalieri, settore al quale gli Autori appartengono.

Giuseppe Renzo

Presidente Commissione Albo Odontoiatri

PRESENTAZIONE

Prima c'era la "filosofia naturale", un'appassionata investigazione sulla natura del mondo, animato e inanimato, condotta sulla base di qualche osservazione sul campo e di molta speculazione teorica. Poi nacquero le scienze particolari e con esse ebbe inizio la separazione dello studio del cosmo e dell'infinito da quello della vita reale e biologica. Quest'ultima impresa, in un primo tempo si basò principalmente sull'osservazione di fenomeni spontanei e naturali, piuttosto che su quella di fenomeni provocati o almeno suggeriti dallo sperimentatore, derivanti da un'ipotesi o da una semplice intuizione. Col passare del tempo, gli studi sempre più spesso furono indirizzati alla sperimentazione, che possiamo definire come un'osservazione attenta della realtà in situazioni definibili particolari. Queste realtà sperimentali venivano controllate, progettate e congegnate dallo scienziato stesso, dal singolo individuo. Infatti, a quei tempi, spesso erano singoli scienziati e uomini illuminati che cercavano di comprendere il funzionamento della macchina animale e umana.

L'avvento delle scienze strutturate come la chimica, la biochimica e successivamente la genetica, ebbe un impatto dirompente e preparò la strada per lo sviluppo della biologia e della medicina sperimentale. Inizialmente si trattò di ricerche sporadiche condotte da personalità di spicco che si sentivano impegnate in una lotta personale volta a strappare alla natura una parte dei suoi segreti. Poi, verso la metà di questo secolo, genetica e biochimica confluirono nella biologia e nella biologia molecolare che pose per la prima volta lo studio degli esseri viventi su una base autenticamente scientifica e collaborativa. Il numero delle persone impegnate in questi studi aumentò vertiginosamente e il loro operato cominciò a poco a poco a sovrapporsi a indagini più propriamente cliniche, concepite e portate avanti per fungere da supporto all'esercizio della medicina operativa e pratica. Quindi, le numerose ricerche medico-biologiche si strutturarono e presero forma nei loro filoni di ricerca, in funzione delle esigenze e delle emergenze

clinico-patologiche degli individui e della comunità in generale.

Oltremodo, il ricercatore ideale non è un singolo scienziato illuminato, ma risulta obbligatoriamente integrato in un complesso intreccio di collaborazioni e di regole da seguire. Esso impiega oggi tutte le tecniche sperimentali disponibili e tenta in primo luogo di capire i meccanismi della vita e, quando possibile, di modificarne alcuni aspetti. Il prezzo che deve pagare per questo suo prodigioso aumento di potere è quello di dover condividere, obbligatoriamente e necessariamente, la sua indagine con altri, con molti altri studiosi, e di doversi procurare soldi, molti soldi, per poter condurre i suoi esperimenti. Alla luce di questi cambiamenti è sempre più opportuno parlare di ricerca biomedica e sempre meno appropriato parlare di scienziati che studiano la vita.

Come in tutti i fenomeni e i rivolgimenti più o meno silenziosi che si sono succeduti nei secoli, in questa tacita rivoluzione c'è naturalmente del buono e del meno buono. Abbiamo assistito a scoperte entusiasmanti che hanno portato alla brillante risoluzione di problematiche biologiche e cliniche, ma purtroppo residuano tematiche ancora poco chiare nella loro intrinseca natura e ancora non è noto come poterle affrontare correttamente.

Una di queste riguarda proprio la genesi e la gestione preventivo-terapeutica delle neoplasie. L'ampiezza del problema oncologico e la gravità della prognosi che ancora caratterizza la gran parte delle neoplasie solide del cavo orale e del massiccio oro-maxillo-facciale, fanno sì che l'impatto sociale di queste affezioni vada spesso oltre l'ambito sanitario, determinando di conseguenza logiche aspettative e speranze nei nuovi trattamenti proposti, non solo da parte dei pazienti colpiti ma anche di tutti gli operatori sanitari direttamente coinvolti. Ciò carica di responsabilità gli addetti ai lavori che, da un lato, non possono lasciarsi trascinare da un superficiale ottimismo quando si trovano di fronte a potenziali nuovi presidi terapeutici e, dall'altro, non possono esimersi dal verificare e validare ogni nuova ipotesi seriamente proposta.

L'incidenza generale dei tumori in Europa è aumentata negli ultimi decenni e le cause di questo fenomeno sono in parte da attribuirsi a un innalzamento dell'età della popolazione, con conseguente incremento dei soggetti maggiormente passibili di sviluppare una neoplasia. Tuttavia, dagli inizi degli anni duemila, a fronte di tale aumentata incidenza, si osserva globalmente una riduzione dei tassi di mortalità. In questo contesto, l'Italia si trova in posizione intermedia sia per l'incidenza delle malattie neoplastiche che per la mortalità.

La prevenzione primaria riveste senza ombra di dubbio un importante ruolo nell'evitare l'insorgenza del cancro. Tuttavia, non è sempre possibile valutare con precisione l'impatto dell'esposizione a un determinato cancerogeno, soprattutto quando questo si trova insieme ad altri fattori, così come non è facile modificare in tempi brevi le abitudini di vita della popolazione (fumo e dieta). Inoltre, la supposta origine multifattoriale di molti tumori rende difficile la conoscenza di quale possa diventare il fenomeno primario o scatenante l'insorgenza e la progressione della neoplasia. Per tale motivo, la prevenzione secondaria e la conoscenza dei meccanismi biologici e cito-cariologici che sostengono allo sviluppo del tumore, e dei possibili trattamenti volti a bloccarlo, rappresentano tuttora le principali armi per combattere il cancro stesso.

La chemioterapia antitumorale e le tecniche radioterapiche sempre più mirate e sofisticate hanno registrato negli ultimi vent'anni alcuni importanti successi sia sul fronte della prevenzione sia nel campo della terapia dei tumori solidi in generale e delle emopatie. Nel settore dei trattamenti adiuvanti o preventivi e nei trattamenti post-operatori, le metodiche radio-chemioterapiche in generale risultano ormai integrate nella strategie terapeutiche complessive, essendo ampiamente dimostrata grazie ad esse una maggiore sopravvivenza globale dalla malattia.

Nonostante ciò, le problematiche locali direttamente correlate a questi trattamenti pongono il clinico in continuo stato di allarme e di giustificata apprensione. La mucosite orale e oro-faringea, purtroppo, rientra a far parte di questi quadri clinico-

patologici avversi, riferibili alle applicazioni e ai cicli terapeutici di radiazioni ionizzanti. Sempre correlabili a queste metodiche terapeutiche, sono da considerare anche le frequenti complicanze e sofferenze del parenchima delle ghiandole salivari. Ciò comporta una ridotta produzione dei fluidi salivari e le premesse locali per un'ulteriore aggravamento delle sofferenze dei tessuti di rivestimento orali. Il clinico e, naturalmente, il paziente interessato sono costretti a scegliere tra una soluzione di non terapie locali anti-tumorali e la programmazione di trattamenti utili per l'eradicazione della neoplasia, ma potenzialmente dannosi per i metabolismi dell'epitelio e per l'intero ecosistema orale. In questi casi giocano un ruolo fondamentale la consapevolezza del paziente, il sapere e la determinazione dei clinici, e la necessità di porre in atto tutte quelle manovre preventive e terapeutiche locali utili nella protezione e al fisiologico mantenimento dei tessuti orali.

Principi questi ben espressi e documentati nel lavoro degli amici e colleghi Mariani e Pacini. Essi hanno raccolto nel loro lungo operato nel Reparto di Odontoiatria degli Ospedali Riuniti di Bergamo una grande esperienza clinica con i pazienti affetti da neoplasie epiteliali maligne a carico dei distretti orali.

Sono convinto che la monografia "La mucosite orale da chemio-radioterapia e altre relative complicanze" possa essere un mezzo certamente utile nel descrivere la complessa problematica clinica, ma possa anche essere considerata uno stimolo importante e sicuramente efficace a disposizione di odontoiatri e medici di famiglia del territorio, per una semplice e razionale prevenzione nei confronti del carcinoma del cavo orale.

Prof Francesco Spadari

Professore Associato dell'Università
degli Studi di Milano

Responsabile Ambulatorio di Medicina
e Patologia Orale

Clinica Odontoiatrica e Stomatologica
Ospedale Policlinico "Ca Granda" - IRCCS - MILANO

INTRODUZIONE

La mucosite orale, detta anche stomatite, è la conseguenza dell'effetto sistemico citotossico degli agenti della chemioterapia e di quello locale delle radiazioni.

Essa si può manifestare come una lesione eritematosa della mucosa orale fino ad arrivare a gravi ulcerazioni, con sovrainfezione locale e in alcuni casi sistemica.

Le lesioni della mucosite orale sono spesso molto dolorose, tali da compromettere la nutrizione. La mucotossicità prodotta dalla chemioterapia può essere:

- diretta (comune effetto degli agenti chemioterapici come metotressato, atacytin, 5-fluorouracile, ciclofosfamide, doxorubicina, idarubicina, bleomicina);
- indiretta (derivante dall'immunosoppressione causata dalla chemioterapia) (figure 1-3).¹

Figura 1- Lesione eritematosa della mucosa linguale dopo 15 cicli di radioterapia.

Figura 2- Lesione eritematosa della mucosa linguale dopo 35 cicli di radioterapia.

Figura 3- Lesione eritematosa della mucosa linguale a maggiore ingrandimento associata a ulcera all'angolo labiale sinistro.

EPIDEMIOLOGIA DELLA MUCOSITE ORALE

La mucosite è un complicanza del paziente oncologico in terapia con chemio-radioterapia¹.

La frequenza della mucosite orale, in tale popolazione, è compresa tra il 30% e il 40%.

Tuttavia, i pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi (high-dose chemotherapy, HDC), nel caso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), hanno persino un 76% di probabilità di sviluppare la mucosite,³ e quelli trattati con radiazioni, soprattutto per i tumori della testa e del collo, hanno un 30-60% di probabilità di essere affetti da questa complicanza (Figura 4).

L'aumentata incidenza non è legata solo ai farmaci utilizzati, ma anche al numero di cicli di chemioterapia e alla presenza concomitante di mucositi.

Si stima che ogni anno si verifichino circa 400.000 casi di mucosite orale indotta da terapia antitumorale.³

Elting e coll., in uno studio, hanno riferito che 303 dei 599 pazienti (51%) sottoposti a chemioterapia per tumori solidi o linfomi avevano sviluppato mucosite orale e/o gastrointestinale⁴. Circa il 75-80% dei pazienti che ricevono alte dosi di chemioterapia prima del trapianto di cellule ematopoietiche possono sviluppare una mucosite orale (Figura 5).⁵

I pazienti trattati con radioterapia per cancro della testa e del collo, in genere, ricevono circa 200 cGy di dose giornaliera di radiazioni, cinque giorni alla settimana, per 5-7 settimane.

Quasi tutti questi pazienti svilupperanno un certo grado di mucosite orale, come del resto osservato in studi recenti che hanno rilevato mucosite orale grave in una percentuale compresa tra il 29 e il 66% di tali pazienti⁶.

Figura 4 Lesione orale primitiva, espressione di plasmocitoma.

Figura 5 Lesione orale secondaria, espressione di leucemia acuta.

Figura 6 Lesione orale secondaria, espressione di leucemia cronica.

L'incidenza di mucosite orale è particolarmente elevata in:

- pazienti con tumori primari della cavità orale, dell'orofaringe e del rinofaringe;
- pazienti che hanno ricevuto chemioterapia concomitante alla radioterapia;
- pazienti che hanno ricevuto una dose totale >5000 cGy;
- pazienti che sono stati trattati con programmi di radiazione che prevedono più di un trattamento al giorno.

Si associa inoltre in tali pazienti una progressiva iposcialia, che è la causa principale della mancata detersione con alterazione dell'ecosistema orale predisponente alle carie e a ulteriori manifestazioni patologiche (Figure 7, 8).

Figura 7- Carie del colletto legate a iposcialia post-radioterapia.

Figura 8- Carie del colletto a maggiore ingrandimento.

SIGNIFICATO CLINICO DELLA MUCOSITE ORALE

La mucosite orale può essere molto dolorosa e può influenzare in modo significativo l'apporto nutrizionale e la qualità della vita.

Per i pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi prima di trapianto di cellule ematopoietiche, la mucosite orale può essere la complicanza più grave e debilitante.⁷

Inoltre, in tali pazienti, una maggiore gravità della mucosite orale è risultata essere significativamente associata a un aumento del numero dei giorni di ricovero ospedaliero in cui si richiede nutrizione e terapia farmacologica parenterale, con aumento dei costi di degenza.⁵

Le infezioni associate alle lesioni da mucosite orale possono causare sepsi sistemica con pericolo di vita del paziente durante i periodi di grave immunosoppressione.⁸

Ancora Elting e coll. hanno osservato che nei pazienti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi o linfoma, il tasso di infezione della mucosite, durante l'infusione del farmaco chemioterapico, si è rivelato essere più del doppio rispetto a quello dei pazienti trattati senza mucosite.⁴

La maggior parte dei pazienti sottoposti a radioterapia per cancro della testa e del collo non è in grado di continuare ad alimentarsi a causa del dolore conseguente alla mucosite. In proposito, è stato dimostrato che i pazienti con mucosite orale hanno una significativa maggiore probabilità di avere un dolore grave e una perdita di peso.⁶

In uno studio di Trotti e coll., circa il 16% dei pazienti sottoposti a radioterapia per cancro della testa e del collo è stato ospedalizzato a causa della mucosite.⁹

Inoltre, l'11% dei pazienti sottoposti a radioterapia per cancro della testa e del collo ha dovuto interrompere il trattamento radioterapico per la gravità della mucosite (figure 9-1).⁹

Figura 9 Erosione del dorso linguale in paziente sottoposto a radioterapia.

Figura 10 Lesione orale secondaria, espressione di leucemia acuta.

Figura 11 Lesioni erosive ed ulcerative in corso di chemioterapia per leucemia mieloide cronica.

PATOGENESI DELLA MUCOSITE ORALE

DECORSO CLINICO DELLA MUCOSITE ORALE

Figure 12-24

Figura 12 Plasmocitoma.

Figura 15 Mucosite dopo 20 applicazione radioterapia.

Figura 13 Mucosite dopo 10 applicazione radioterapia.

Figura 16 Mucosite a fine cura.

Figura 14 Mucosite dopo 15 applicazione radioterapia.

Figura 17 Mucosite vestibolare a fine terapia.

Figura 18 Mucosa dopo 45 giorni dalla interruzione della terapia radiante.

Figura 19 Mucosa dopo 90 giorni dalla interruzione della terapia radiante.

Figura 20 Cresta vestibolare dopo 90 giorni.

Figura 21 Mucosa dopo 4 mesi.

Figura 22 Cresta gengivale dopo 4 mesi.

Figura 23 Controllo mucosa dopo 8 mesi.

GESTIONE DELLA MUCOSITE ORALE

Figura 24 Controllo mucosa vestibolare dopo 12 mesi-area
di massima esposizione radiante.

IL CONTROLLO
DELL'INFIAMMAZIONE
E DEL DOLORE

SUPPORTO NUTRIZIONALE

DECONTAMINAZIONE ORALE

Figure 25-23

Figura 25 Soluzioni di continuo multiple nell'ambito della mucosa del palato superiore.

Figura 26 Cheilite angolare da difetto di riepitelizzazione in trattamento chemioterapico

Figura 27 Lngua a pelliccia - presenza di iperplasia delle pliche con infezioni da patogeni

Figura 28 Sedimento con disepitelizzazione palatale associato a soluzione di continuo

TRATTAMENTO DELLA XEROSTOMIA E DELL'IPOSALIVAZIONE

Figure 29/33 Evidenza di mancata detersione a causa di iposcizia associata a sedimento ed aree di erosione con soluzioni di continuo sanguinanti-possibili zone di infezione.

Figure 29-35

Figura 30

Figura 31

Figura 32

Figura 33

Figura 34 Secchezza della mucosa orale post chemio/radioterapia.

Figura 35 Iposcialia alla distanza di 8 anni dal termine della terapia.

SCRUPOLOSA IGIENE ORALE

Figura 36 Aree di erosione ed ulcerazione con microemorragie della mucosa orale

GESTIONE DEL SANGUINAMENTO ORALE

Figura 37 Maggiore ingrandimento

Figure 36-38

Figura 38 Emorragia alveolare dopo espulsione spontanea di elemento dentario parodontosico in corso di chemioterapia al primo ciclo

INTERVENTI TERAPEUTICI
PER LA MUCOSITE ORALE

DIREZIONI FUTURE
NELL'AMBITO DELLA RICERCA
DELLA MUCOSITE ORALE

CONCLUSIONI

BIBLIOGRAFIA

Peschiera Borromeo 20068 (MI)
Via della Liberazione, 51
info@biopharm-mi.it
www.biopharm-mi.it

