

## UTILIZZO DELLA GLUTAMINA IN PAZIENTI TRATTATI CON RADIO (RT)/CHEMIOTERAPIA (CT) PER TUMORE DEL DISTRETTO CAPO-COLLO

La mucosite è una condizione patologica che frequentemente complica i trattamenti oncologici dei tumori del distretto capo-collo, correlata sia alla tossicità diretta della terapia, sia al deficitario ricambio cellulare.

Il trattamento di radiochemioterapia nel paziente affetto da tumore capo-collo può predisporre all'insorgenza di mucosite sia per l'azione del chemioterapico (tipo di farmaco utilizzato e dosaggio) che per l'azione della radioterapia (sede d'irradiazione dose, durata del trattamento). Inoltre le condizioni generali della bocca e del paziente prima di iniziare i trattamenti, lo stile di vita (fumo e alcol), le abitudini dell'igiene orale possono influire sull'evoluzione della mucosite del cavo orale.

Oltre agli interventi curativi (sciacqui, gel antimicotici) che vengono routinariamente somministrati ai pazienti alcuni interventi possono essere preventivi come l'utilizzo della glutamina che avrebbe lo scopo di proteggere le cellule della mucosa orale e promuoverne la ricrescita.

La glutamina è un aminoacido coinvolto nella sintesi dei nucleotidi, è un precursore del glutatione ed ha un ruolo importante nel preservare l'integrità dei tessuti; in alcune condizioni cliniche di aumentato stress ed in particolare nei soggetti affetti da malattia oncologica essa può risultare in quantità insufficiente a mantenere struttura e funzioni ottimali dei tessuti divenendo così un aminoacido essenziale.

La deplezione di glutamina, esacerbata dagli effetti dei trattamenti antitumorali, può infine condurre ad una ridotta tolleranza alle terapie, limitarne durata ed intensità e dunque incidere sull'outcome. Lo sviluppo di mucosite orale interferisce inoltre con la possibilità di alimentarsi adeguatamente, richiedendo nei casi di intensità severa il posizionamento di sonde per la nutrizione enterale. Essa ha inoltre un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita dei pazienti ed in alcuni casi ne richiede l'ospedalizzazione, generando un incremento dei costi di cura importante (Nonzee, Cancer 2008).

L'incidenza di mucosite è stimata >75% nei soggetti radiotrattati per neoplasie del capo-collo con severità di grado 3-4 che spesso supera il 50% dei casi (Sonis et al, Cancer 2004).

La gestione clinica della mucosite orale è stata per lungo tempo sintomatica ma sono attualmente in studio targeted therapies. Sulla base di una revisione sistematica della letteratura il Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) ha prodotto Linee Guida per l'applicazione dei vari presidi, per molti dei quali tuttavia non vi sono livelli di evidenza scientificamente significativi tali da raccomandarne l'impiego nella pratica clinica.

Il razionale della somministrazione di glutamina nella cura della mucosite risiede oltre che nell'azione che essa ha nel promuovere la riparazione dei tessuti, anche in uno specifico effetto, studiato in vitro sulle cellule intestinali, di inibizione dell'infiammazione e dell'apoptosi mediati dalle citochine pro-infiammatorie (Coeffier et al, Cytokine 2002; Evans et al, J Nutr 2003).

Sono stati condotti alcuni studi clinici miranti a valutare l'effetto della supplementazione di glutamina nella prevenzione/trattamento della mucosite orale.

Negli studi in cui la glutamina è stata somministrata per via parenterale non si è osservata una significativa modificazione dell'incidenza di mucosite clinicamente manifesta. (van Zaanen, Cancer 1994; Scholkerb, JPEN 1993).

L'applicazione topica e l'assunzione per via orale sono invece risultate di significativo beneficio nel ridurre durata ed entità della mucosite (Zyogogianni 2012, Peterson et al Cancer 2007, Huang 2000, Anderson 1998, Skubitz 1996), mentre non in altri (Jebb 1994, Okuno 1999, in entrambi il trattamento oncologico comprendeva fluorouracile); è comunque da notare che i vari studi differivano per tipo di tumore, per regimi di trattamento oncologico e per i protocolli di somministrazione della glutamina: posologia; concentrazione della soluzione; frequenza, modalità di assunzione (sciacqui orali, soluzione da deglutire) e durata della terapia.

**Gli obiettivi** dello studio in pazienti affetti da neoplasie del cavo orale sottoposti a trattamento di radiochemioterapia sono stati :

- valutare la compliance all'assunzione giornaliera orale di glutamina;
- valutare l'impatto del trattamento sulla mucosite del cavo orale;
- valutare l'impatto del trattamento sullo stato nutrizionale .

**Pazienti e metodi** : Sono stati reclutati pazienti candidati alla radioterapia e chemioterapia per neoplasia del distretto cervico-cefalico da dicembre 2012 a luglio 2013

Prima dell'inizio delle terapie antitumorali era eseguita visita nutrizionale per la valutazione dello stato nutrizionale ( Indici antropometrici: Peso corporeo BMI , variazioni del peso ) e per la prescrizione della Glutamina ( 20 g / die ); era seguito follow up nutrizionale settimanale/ quindicinale per la valutazione di:

compliance alle prescrizioni ; indicazioni alla nutrizione artificiale ( nutrizione enterale / parenterale) a causa della mucosite; valutazione delle variazioni ponderali; valutazione del grado della mucosite secondo Scala WHO ;valutazione e monitoraggio della terapia antalgica per tutta la durata dei trattamenti antitumorali

### **Risultati**

**Sono stati coinvolti nello studio :**

65 pazienti : N 45 maschi e N 20 femmine

Eta' : media 62,9 anni ( r. 17-95)

59 pazienti hanno completato il percorso terapeutico

Radioterapia nel 100 % dei soggetti

Chemioterapia associata in 22 / 59 pazienti : 2 hanno sospeso CT per intolleranza o condizioni generali scadute

56 pazienti hanno assunto la glutamina prescritta nelle quantità indicate per tutta la durata delle terapie antitumorali

Drop out: 3 pazienti hanno sospeso la somministrazione di glutamina per impossibilità all'alimentazione orale

### **Valutazione della mucosite:**

Grading mucosite secondo WHO

### **VALUTATI N. 59 PAZIENTI**

Grado 0 -

Grado 1 40 PAZIENTI 68 %

Grado 2 13 PAZIENTI 22 %

Grado 3 3 PAZIENTI 5 %

Grado 4 : 3 PAZIENTI 5%

### **INDICAZIONE ALLA TERAPIA ANTALGICA**

#### **VALUTATI N 59 PAZIENTI**

3 / 59 ( 5 % ) PAZIENTI hanno dovuto ricorrere alla terapia antalgica CONTINUATIVA PER ORODINIA NON CONTROLLATA

56 ( 95 % ) PAZIENTI HANNO UTILIZZATO TERAPIA ANTALGICA PER BREVI PERIODI E ALL'OCCORRENZA ( PARACETAMOLO , STEROIDI )

### **INDICAZIONE ALL NUTRIZIONE ARTIFICIALE**

6/56 : ( 10 % ) NA

3 / 56 : NUTRIZIONE PARENTERALE TOTALE (TPN)  
3 / 56 : NUTRIZIONE ENTERALE (NE )

**VALUTAZIONE DELLE VARIAZIONI PONDERALI :  
VALUTATI 56 PAZIENTI**

23 / 56 ( 41 %) nessuna variazione ponderale

4 / 56 ( 7 %) aumento ponderale

29 / 56 ( 52 %) calo ponderale

8 hanno perso meno di 1 kg di peso rispetto al peso iniziale

18 hanno perso tra 1 kg e 5 kg

5 hanno perso tra 5 e 10 kg

1 ha perso + di 10 kg (12kg)

**Conclusioni**

I dati preliminari derivati da questo studio evidenziano che i pazienti aderiscono alla prescrizione di glutamina che viene assunta nella quantità prescritta e per tutta la durata dei trattamenti antitumorali: la sospensione dell'assunzione è ascrivibile soltanto all'impossibilità di assunzione rilevata in 3 pazienti; la misurazione del grado di mucosite ha evidenziato che il 90 % dei pazienti esegue i trattamenti antitumorali senza problematiche gravi e in particolare può continuare ad alimentarsi per via naturale ;3 pazienti con grave mucosite hanno richiesto terapia antalgica continuativa e sospensione dell'alimentazione orale e l' inizio di TPN.

I nostri dati indicano che circa la metà dei pazienti presenta calo ponderale che risulta per altro nella maggior parte di essi di scarsa entità.

**Dr.ssa Lidia Rovera**

*Lidia Rovera*

**Dott.ssa Marilena Rinaldi**

*Marilena Rinaldi*