

Itraconazolo soluzione orale per la profilassi delle micosi orofaringee in corso di radioterapia esclusiva per carcinoma del capo-collo

Ricerca pilota di tollerabilità ed efficacia

La micosi orofaringea compare nel 30-50% dei pazienti con carcinoma del capo-collo in corso di trattamento radiante, provocando tossicità e sospensioni della terapia. Novantaquattro pazienti provenienti da 3 centri (Mestre, Rovigo e Vicenza) seguendo precisi criteri di inclusione/esclusione sono stati randomizzati per ricevere profilassi con itraconazolo soluzione orale (100 mg/die) per tutta la durata della radioterapia (casi) oppure la sola radioterapia (controlli). Alla comparsa di micosi veniva iniziato itraconazolo a dose più elevata (200 mg/die). Sono valutabili 90 pazienti (46 casi e 44 controlli). La tollerabilità è stata buona/ottima nel 95% dei pazienti e non si sono verificati effetti collaterali avversi. La micosi è comparsa in 15 controlli e 6 casi ($p=0,018$), inoltre i controlli hanno avuto un maggior numero di sospensioni (>7 giorni) del trattamento radiante ($p=0,0054$) e la mucosite è stata più intensa tra i soggetti con micosi ($p=0,007$). La profilassi con itraconazolo riduce l'insorgenza di micosi in modo significativo e migliora la compliance alla radioterapia. *Trends Med* 2002; 2(4):285-293.

© 2002 Pharma Project Group srl

Mario Busetto¹, Michele Antonello¹, Giovanni Pavanato², Gino Panizzoni³, Silvia Favretto³, Cesare Polico², Bianca Guglielmi³, Gianbeppi Pizzi¹

¹U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Umberto I, Mestre (VE)

²U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale Civile, Rovigo

³U.O. di Radioterapia Oncologica, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Key words:

**monilia
head cancer
neck cancer
candida
radiotherapy**

Ricevuto il 17-07-2002

Accettato il 02-09-2002

 **Mario Busetto**

U.O. Radioterapia Oncologica - Ospedale Umberto I
Via Circonvallazione 50 - 30174 Mestre (VE).

Tel: 041.2607478, Fax: 041.2607727

email: mbusetto@tin.it

Introduzione

La micosi orofaringea è un'infezione relativamente frequente tra i pazienti in trattamento radiante per neoplasie del capo collo. La prevalenza si colloca tra il 30 ed il 50%, verosimilmente facilitata non solo dalla immunodepressione associata alla neoplasia e dalla terapia, ma anche dalla tipologia di tali pazienti, con abitudini di vita tendenzialmente poco igieniche. Spesso sono etilisti, tabagisti, non curano la propria alimentazione e trascurano i primi sintomi della neoplasia, presentandosi alla diagnosi nella metà dei casi già in quarto stadio. Tale infezione mina la compliance al trattamento radiante, già spesso bassa per la tipica personalità di questi pazienti, provocando sospensioni più o meno lunghe della radioterapia e già per questo influenzando negativamente sulla probabilità di successo. Il tempo totale impiegato per erogare la dose necessaria di radioterapia è infatti correlato al controllo locale e quindi all'esito finale sulla probabilità di cura: un suo allungamento riduce tale probabilità^{1,2}.

Diversi lavori hanno dimostrato l'importanza della profilassi della micosi orofaringea in situazioni molto critiche e con grave immunodepressione, ad esempio in corso di infezione da HIV con bassi livelli di CD4+ o in corso di trapianto di midollo,

specie con condizionamento di radioterapia Total Body e comunque di neutropenie gravi³, ma anche in corso di radioterapia⁴. La stessa tipologia delle specie fungine coinvolte sta cambiando con l'emergenza di ceppi resistenti ad antimicotici di vecchia generazione, ma anche al fluconazolo⁵.

L'arrivo della nuova formulazione orale di itraconazolo⁶, già noto per il suo spettro di attività verso un'ampia gamma di miceti, incluso *Aspergillus* ed alcune specie di *Candida* resistenti ad altri farmaci, che garantisce una migliore biodisponibilità ed è utilizzabile anche in chi ha difficoltà all'alimentazione, ha fatto sorgere la curiosità di verificare con un metodo scientifico l'effetto di una profilassi antimicotica in pazienti con carcinoma del capo collo^{7,8}.

Materiali e metodi

Si è deciso di attivare una ricerca pilota randomizzata policentrica, con l'obiettivo di verificare se la somministrazione di una bassa dose di itraconazolo soluzione orale a scopo profilattico poteva ridurre l'incidenza di micosi faringee nei pazienti sottoposti a trattamento radiante per neo-

Tabella 1. Criteri di partecipazione allo studio.

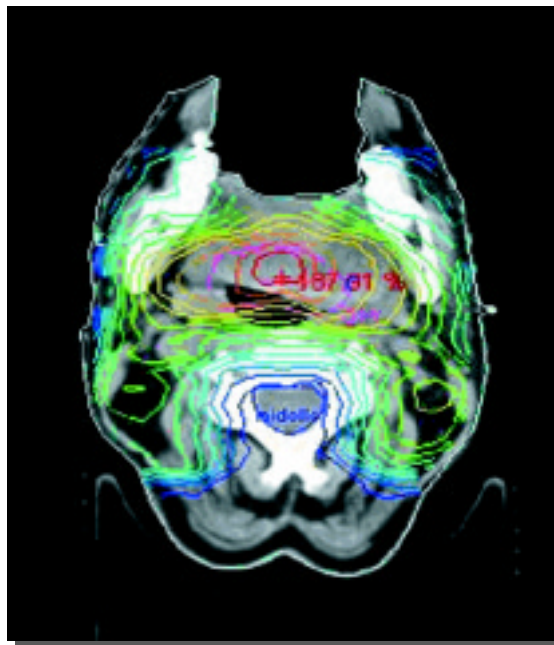
Criteri di inclusione

- Età ≥ 18 anni
- Entrambi i sessi
- Diagnosi istologica di neoplasia ORL
- Indicazione a radioterapia per dosi di almeno 50 Gy
- Campo di radioterapia comprendente in toto o in parte cavo orale e/o faringe e/o laringe

Criteri di esclusione

- Allergia agli imidazolici o ai triazolici
- Stato di gravidanza o allattamento
- Neoplasia della corda vocale stadio T1N0M0
- Trattamenti con chemioterapia
- Pazienti dializzati o con alterata funzionalità renale
- Pazienti in terapia con cisapride, statine, antistaminici o psicofarmaci
- Pazienti che presentavano alla visita iniziale segno o sintomi di candidosi oro-faringea

Figura 1. Distribuzione dosimetrica in un caso di carcinoma della base lingua con sovradosaggio su T.



plasie del capo collo. Altri endpoint erano la valutazione della tollerabilità del farmaco e la compliance al trattamento.

Lo studio era a due bracci: quello di trattamento prevedeva la somministrazione profilattica di 100 mg al dì per os di itraconazolo soluzione orale dal primo giorno della radioterapia fino a due settimane dalla fine del trattamento radiante, senza interruzioni. Il braccio di controllo faceva solo radioterapia. Nel caso di comparsa di micosi oro-faringea, era previsto l'impiego di itraconazolo alla dose di 200 mg/die.

I criteri di inclusione (tabella 1) prevedevano di arruolare pazienti affetti da carcinoma del distretto capo collo, sia operati sia non operati o operati in modo non radicale e candidati a radioterapia. La dose totale definita in accordo alla ICRU 50 doveva essere di almeno 50 Gy con frazionamento convenzionale (una frazione di 2 Gy al giorno, per 5 giorni la settimana), utilizzando fotoni del ⁶⁰Co o dell'acceleratore lineare e con sistemi di fissazione (maschera). La tecnica variava da due campi contrapposti a quattro emicampi con adeguate protezioni. Dopo 40 o 44 Gy veniva schermato il midollo spinale e continuato il trattamento sui linfonodi cervicali posteriori con elettroni accelerati. In alcuni casi è stato eseguito un sovradosaggio su volume limitato (figura 1). Erano esclusi i pazienti con tumori iniziali della glottide

Figura 2. Mucosite e micosi. Paziente in trattamento radiante per carcinoma della base lingua. Micosi nell'area centrale (tratteggiata in giallo) e mucosite sui margini laterali (aree tratteggiate in bianco).



(T1N0), il cui volume di irradiazione è molto limitato, quelli trattati con chemioterapia, con allergia agli azolici, con alterata funzionalità renale, in terapia con alcuni farmaci che potrebbero interagire con itraconazolo e coloro che presentavano segni di micosi faringea prima ancora di iniziare il trattamento radiante.

La randomizzazione era stata eseguita sulla base all'anno di nascita. I pazienti nati negli anni pari andavano nel braccio di trattamento, quelli nati negli anni dispari, nel braccio di controllo. Questo semplice metodo ha evitato i costi e i tempi di una randomizzazione centralizzata, è univoco, facilmente riproducibile e verificabile.

I dati dei pazienti sono stati raccolti su schede all'uopo predisposte. Oltre ai dati clinici e di terapia, venivano richiesti controlli almeno settimanali durante la radioterapia e a distanza di un mese, verificando ogni volta la tossicità delle mucose da radioterapia e la presenza di micosi. Non è raro infatti osservare l'insorgenza di micosi su terreno mucosistico (figura 2). In caso di dubbio i pazienti venivano valutati collegialmente da almeno due radioterapisti di cui almeno uno di lunga esperienza.

I dati raccolti sono stati controllati per criteri di inclusione/esclusione, completezza, congruenza interna, errori di input ed infine elaborati alla fine dello studio mediante i programmi 2d e 4f del pacchetto statistico BMDP Dynamic.

Risultati

Sono giunte 94 schede relative a 48 casi e 46 controlli trattati consecutivamente presso tre diversi centri. Di questi, 3 (2 casi e 1 controllo, 3%) non erano eleggibili perché non corrispondenti ai criteri di inclusione ed 1 controllo non valutabile per insufficienti informazioni. La presente analisi riguarda i rimanenti 46 casi (96%) e 44 controlli (96%) (tabella 2).

La distribuzione della provenienza era equilibrata tra i 3 centri (30% da Mestre, 37% da Rovigo e 33% da Vicenza).

Analisi dei gruppi

Relativamente al sesso, il 78% dei casi e 80% dei controlli erano di sesso maschile, con un rapporto M/F di 3,6 per i casi e 3,9 per i controlli (media 3,7).

Anche la distribuzione per classi di età - selezionate in base all'incidenza - ha rispettato un buon equilibrio. I più giovani (18-39 anni) rappresentano il 4% dei casi e 2% dei controlli; salgono rispettivamente al 39% dei casi e 34% dei controlli tra i 40 e 59 anni e poi rispettivamente al 48% dei casi e 59% dei controlli per la classe dai 60 ai 79 anni. I soggetti di età pari o superiore a 80 anni rappresentano il 9% dei casi e il 5% dei controlli. In tabella 3 sono riportate le frequenze distributive e la verifica di significatività nelle differenze distributive.

Tra tutte le categorie analizzate, solo il Performance Status aveva una asimmetria significativa ($p=0,02$) per una maggior rappresentazione di PS=1 tra i controlli. Va segnalato comunque che tutti i pazienti avevano PS compreso tra 0 e 1, valori che vengono quasi sempre tenuti aggregati negli studi clinici per la scarsa rilevanza clinica della differenza. Nell'analisi di associazione con la

Tabella 2. valutazione preliminare dei dati: pazienti valutati.

| | Casi | % | Controlli | % | Totali | % |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Schede totali | 48 | | 46 | | 94 | |
| Non eleggibili | 2 | 4 | 1 | 2 | 3 | 3 |
| Non valutabili | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Valutabili | 46 | 96 | 44 | 96 | 90 | 96 |

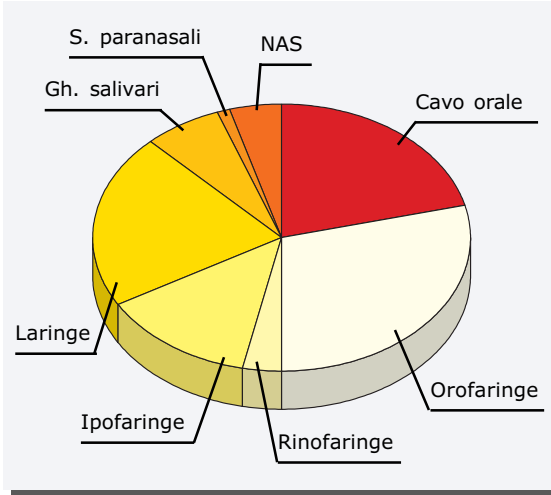
Tabella 3. Caratteristiche cliniche dei pazienti valutati. Numerosità e distribuzione di casi e controlli per categoria e verifica della significatività nelle differenze distributive (p) mediante calcolo del χ^2 di Pearson.

| | Casi | % | Controlli | % | Totali | % | p |
|--------------------|------|----|-----------|----|--------|----|------|
| Centri: | | | | | | | |
| Mestre | 10 | 22 | 17 | 39 | 27 | 30 | |
| Rovigo | 21 | 45 | 12 | 27 | 33 | 37 | |
| Vicenza | 15 | 33 | 15 | 34 | 30 | 33 | 0,12 |
| Sesso: | | | | | | | |
| Maschi | 36 | 78 | 35 | 80 | 71 | 79 | |
| Femmine | 10 | 22 | 9 | 20 | 19 | 21 | 0,88 |
| M/F | 3,6 | | 3,9 | | 3,7 | | |
| Età: | | | | | | | |
| 18-39 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 40-59 | 18 | 39 | 16 | 37 | 34 | 38 | |
| 60-79 | 22 | 48 | 27 | 61 | 49 | 54 | |
| 80> | 5 | 11 | 1 | 2 | 6 | 7 | 0,23 |
| PS: | | | | | | | |
| 0 | 44 | 96 | 35 | 80 | 79 | 88 | |
| 1 | 2 | 4 | 9 | 20 | 11 | 12 | 0,02 |
| Patologie: | | | | | | | |
| Diabete | 13 | 28 | 6 | 14 | 19 | 12 | 0,08 |
| Cardiovasculopatia | 5 | 11 | 6 | 14 | 11 | 12 | 0,68 |
| Rischio: | | | | | | | |
| protesi dentarie | 16 | 35 | 12 | 27 | 28 | 31 | 0,44 |
| Fumo | 30 | 65 | 32 | 73 | 62 | 69 | 0,44 |
| Alcool | 18 | 39 | 22 | 50 | 40 | 44 | 0,29 |
| Stadio: | | | | | | | |
| 1 | 2 | 4 | 4 | 9 | 6 | 7 | |
| 2 | 7 | 15 | 10 | 23 | 17 | 19 | |
| 3 | 12 | 26 | 8 | 18 | 20 | 22 | |
| 4 | 25 | 54 | 22 | 50 | 47 | 52 | 0,54 |
| Sede: | | | | | | | |
| Cavorale | 11 | 24 | 8 | 18 | 19 | 21 | |
| Orofaringe | 11 | 24 | 15 | 34 | 26 | 29 | |
| Rinofaringe | 2 | 4 | 1 | 2 | 3 | 3 | |
| Ipofaringe | 7 | 15 | 5 | 11 | 12 | 13 | |
| Laringe | 9 | 20 | 10 | 23 | 19 | 21 | |
| Ghiandole salivari | 3 | 7 | 3 | 7 | 6 | 7 | |
| Seni paranasali | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| NAS | 2 | 4 | 2 | 5 | 4 | 4 | 0,87 |

comparsa di micosi, il PS non risulterà poi significativo.

Si segnala invece una asimmetria inversa per la presenza di un maggior numero di diabetici tra i casi (28%) rispetto ai controlli (14%) al limite della significatività ($p=0,08$). Per la nota associazione con la elevata probabilità di micosi faringea, conferisce maggior rischio ai casi.

Per quanto riguarda la distribuzione dei fattori di rischio e delle altre patologie di base, rimangono simmetriche le distribuzioni per cardiovasculopatia (11% dei casi e 14% dei controlli), protesi dentarie (35% dei casi e 27% dei controlli), esposizione voluttuaria al fumo (65% dei casi e 73% dei controlli) e all'alcool (39% dei casi e 50% dei controlli). Va segnalato che per la naturale ritro-

Figura 3. Distribuzione per sede d'insorgenza della neoplasia (90 pazienti).

sia ad ammettere l'esposizione a fumo ed alcool, e non essendo state usate tecniche di controllo, le risposte date potrebbero essere inferiori alla realtà. Un precedente studio epidemiologico svolto a Mestre aveva rivelato una prevalenza di fumatori dell'84% e di consumatori di alcolici (qualsiasi livello) del 92%⁹.

Per quanto riguarda lo stadio, il 50% dei controlli e il 54% dei casi erano in 4° stadio. Anche per gli altri livelli vi era equilibrio distributivo: 4% dei casi e 9% dei controlli in stadio 1, 15% dei casi e 23% dei controlli in stadio 2, 26% dei casi e 18% dei controlli per il terzo stadio ($p=0,54$).

La sede di malattia (figura 3) era a partenza dal faringe nel 48% dei casi e nel 52% dei controlli,

dalla laringe nel 20% dei casi e 23% dei controlli e dall'ipofaringe nel 15% dei casi e 11% dei controlli. Altre sedi (rinofaringe, ghiandole salivari, seni paranasali) erano simmetricamente poco rappresentate come di consueto pesando complessivamente per il 13% tra i casi e 9% tra i controlli. Da segnalare infine un piccolo 4% tra i casi e tra i controlli di neoplasia a sede di partenza non definibile (NAS).

Terapie

Il 65% dei casi e il 55% dei controlli era stato sottoposto a intervento chirurgico. Per le finalità dello studio non era ritenuta rilevante l'informazione sulla radicalità dell'intervento.

La radioterapia è stata eseguita con fotoni del ⁶⁰Co o con acceleratori lineari con energie da 4 a 12 Mev. I pazienti venivano posizionati con sistema personalizzato di fissazione. La media della dose totale definita secondo la ICRU 50 era di 57,6 e 56,9 Gy rispettivamente per casi e controlli con intervallo tra 50 e 70 Gy. La distribuzione della tossicità massima per mucose, secondo la scala WHO, non ha dimostrato differenze significative tra casi e controlli. Invece i giorni di sospensione della radioterapia sono stati significativamente superiori tra i controlli ($p=0,0054$) che non avevano fatto profilassi con itraconazolo. La tabella 4 riporta in dettaglio tali dati.

Efficacia

La micosi è comparsa in 6 casi (13%) che assumevano itraconazolo a dose profilattica (100 mg/die) e in 15 controlli (34%). La differenza è stati-

Tabella 4. Terapie ed effetti collaterali acuti per gruppo e categoria.

| | Casi | % | Controlli | % | Totali | % | p |
|-------------------------|------|----|-----------|----|--------|----|---------------|
| Chirurgia | | | | | | | |
| Operati | 30 | 65 | 24 | 55 | 54 | 60 | 0,3 |
| Radioterapia: | | | | | | | |
| Dose totale (Gy) | | | | | | | |
| 50-55 | 13 | 28 | 17 | 38 | 30 | 33 | |
| Oltre | 33 | 72 | 27 | 62 | 60 | 67 | 0,29 |
| Mucosite (WHO) | | | | | | | |
| 1 | 16 | 35 | 14 | 9 | 30 | 33 | |
| 2 | 17 | 37 | 18 | 23 | 35 | 39 | |
| 3 | 13 | 28 | 12 | 41 | 25 | 28 | |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 27 | 0 | 0 | 0,90 |
| Sospensioni (gg) | | | | | | | |
| 1-7 | 40 | 87 | 27 | 61 | 67 | 74 | |
| Oltre | 6 | 13 | 17 | 38 | 23 | 26 | 0,0054 |

Tabella 5. Insorgenza di micosi per gruppo.

| | Casi | % | Controlli | % | p |
|----------------|------|----|-----------|----|--------------|
| Micosi: | | | | | |
| No | 40 | 87 | 29 | 66 | |
| Si | 6 | 13 | 15 | 34 | 0,018 |

sticamente significativa ($p=0,018$) (tabella 5).

Come previsto dal protocollo, alla comparsa di micosi tra i controlli veniva iniziata terapia con itraconazolo alla dose di 200 mg/die. Sei casi hanno quindi raddoppiato la dose dopo comparsa di micosi orofaringea, ma in uno di essi si è dovuto ricorrere alla combinazione di altri farmaci per intolleranza al sapore del farmaco. Questo paziente ha avuto una micosi di lunga durata: 37 giorni contro una media di 18 giorni.

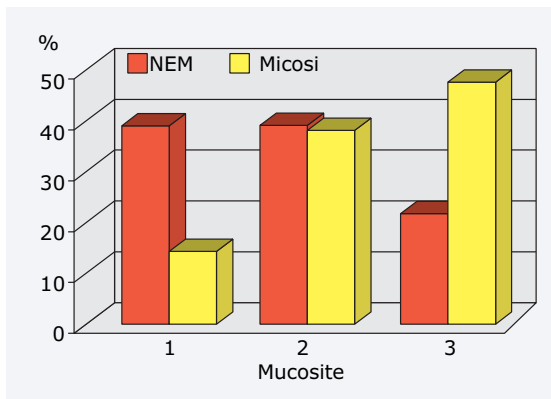
Complessivamente la compliance per itraconazolo è stata buona/ottima nel 97% e la risposta è stata completa in 20 su 21 pazienti (95%).

Tollerabilità

Tra i 46 casi sottoposti a profilassi con 100 mg/die di itraconazolo e valutabili, la compliance è stata ottima o buona nel 93% e non si sono verificati effetti collaterali di sorta. Due casi hanno dovuto interrompere la terapia per nausea legata al sapore della formulazione e sono stati sostituiti da altri farmaci.

Dei 44 controlli, 15 (34%) hanno usato Itraconazolo per la comparsa di micosi. Per tutti la compliance è stata ottima o buona e non si sono visti effetti collaterali.

Figura 4. Livello di tossicità acuta sulle mucose (scala WHO) e presenza di micosi orofaringea. (NEM=Non Evidenza di Micosi).



Diabete

Ulteriori analisi sui pazienti che hanno sviluppato micosi hanno confermato la relazione con il diabete. La esiguità del numero di diabetici, 19 in tutto di cui 13 casi e 6 controlli ($p=0,08$), rende impossibile valutare il peso prognostico di questa condizione. Di certo però pesa tra i 6 casi che hanno sviluppato micosi, poiché 3 (50%) erano diabetici, contro 4 (27%) dei controlli. Si segnala inoltre un trend di significatività tra diabete e durata della micosi ($p=0,6$).

Mucositi

La distribuzione del livello massimo di mucosite non è significativamente diversa tra casi e controlli, ma se aggregati per comparsa o meno di micosi arriva al limite della significatività ($p=0,06$) e diventa nettamente significativa con il test per il trend lineare per più elevati livelli di mucosite tra i controlli ($p=0,007$) (figura 4).

Sospensioni del trattamento radiante

La maggior tossicità si riflette sulle sospensioni alla radioterapia. I controlli - che non hanno eseguito profilassi con itraconazolo - hanno avuto un maggior numero di lunghe sospensioni, intese come superiori a sette giorni ($p=0,005$), quindi con allungamento del tempo totale di trattamento.

Discussione

Per tutti i fattori analizzati, sesso, stadio, PS, altre patologie, sede di malattia, dose totale di radioterapia, ecc., non sono emerse differenze significative. La tabella 6 confronta tutti questi gruppi per l'associazione con l'insorgenza di micosi.

Tuttavia va osservato che alcuni fattori come lo stadio, la dose totale di radioterapia e l'età potrebbero riservare sorprese in studi con maggior numerosità.

Ad esempio nella popolazione in studio, il 52% era in stadio IV e il 74% era in stadio III-IV. I casi con micosi erano tutti in stadio IV, eccetto uno in stadio III. Tra i controlli con micosi, il 73% era in stadio III-IV, non diversamente dalla popolazione di provenienza.

La dose totale media di radioterapia era di 57,6 e 56,9 Gy rispettivamente per casi e controlli e, per i pazienti che hanno sviluppato micosi, era di 58,3 Gy per i casi e 55,3 per i controlli. Le differenze non sono significative, ma anche le dosi erano molto simili, quasi tutte comprese tra 50 e 60 Gy. Allargando lo studio e includendo pazienti con

Tabella 6. Caratteristiche cliniche e verifica della probabilità di associazione con la comparsa di micosi orofaringea mediante calcolo del χ^2 di Pearson (χ^2) e del test per il trend lineare (L).

| | χ^2 | L |
|-----------------------------|---------------|--------------|
| Centro di radioterapia | 0,55 | |
| Sesso | 0,33 | |
| PS | 0,16 | 0,19 |
| Età | 0,83 | 0,68 |
| Diabete | 0,11 | |
| Cardiovasculopatia | 0,74 | |
| Protesi dentarie | 0,80 | |
| Fumo | 0,40 | |
| Alcool | 0,73 | |
| Stadio | 0,48 | 0,41 |
| Sede | 0,14 | |
| Chirurgia | 0,76 | |
| Dose RT | 0,29 | |
| Sospensioni RT | 0,0081 | |
| Mucosite | 0,06 | 0,007 |
| Profilassi con itraconazolo | 0,018 | |

indicazione per trattamenti a dosi superiori, potremmo avere risultati diversi.

Lo studio ha dimostrato una prevalenza di micosi tra i pazienti con neoplasia del capo collo sottoposti a radioterapia nella misura del 34%. Questa stima appare prudente e conservativa nei confronti di altri Autori che riportano per tali pazienti una prevalenza di micosi fino al 70%¹⁰.

La profilassi con itraconazolo soluzione orale alla dose di 100 mg/die è stata complessivamente ben tollerata e non si sono verificati effetti collaterali avversi. Si è dimostrata utile nel ridurre l'insorgenza di micosi oro-faringee ($p=0,018$), il livello di tossicità per mucosite ($p=0,007$) e le sospensioni della radioterapia ($p=0,0054$).

L'utilità della profilassi antimicotica per i pazienti con carcinoma del capo collo in trattamento radiante esclusivo mira alla riduzione degli episodi di infezione e alla tossicità direttamente provocata, ma anche alla riduzione del cumulo con altre tossicità acute, specie con la mucosite attinica. Questa, a sua volta ha effetto diretto sul numero e sulla durata delle interruzioni del trattamento radiante e quindi sul tempo totale in cui la dose di radioterapia viene effettivamente erogata.

E' noto che la durata totale del tempo di tratta-

mento della radioterapia influisce sul controllo locale e quindi sulla probabilità di guarigione^{1,2}. Una infezione micotica o un eccessivo livello di tossicità mucosa, con le relative sospensioni, potrebbero quindi indirettamente influire sull'esito finale. D'altro canto la prevenzione di questi eventi dovrebbe non solo migliorare la qualità di vita, ma addirittura incidere sulla prognosi.

In questo studio è stata volutamente esclusa la chemioterapia, notoriamente associata alla comparsa di micosi faringea, specie in corso di neutropenia. Abbiamo così potuto valutare l'effetto della profilassi antimicotica in corso di radioterapia esclusiva, trovando un significativo vantaggio per la profilassi con 100 mg/die di itraconazolo soluzione orale, in termini di minori episodi di micosi, minore livello di mucosite, minori interruzioni del trattamento radiante.

Non è stato valutato l'impatto sulla qualità di vita, ma ogni 'professional' a contatto con questa tipologia di pazienti ha modo di capire quanto spiacevole sia la micosi faringea e come possa influire negativamente sull'alimentazione per la disfagia e la disgeusia e quindi nuovamente essere causa di sospensioni del trattamento o della necessità di alimentazione artificiale.

Oggi per i pazienti con carcinoma del capo collo si tende sempre più a utilizzare trattamenti combinati di chemio-radioterapia, specie nei casi con intento curativo, dove massima è l'attenzione per l'intensità di dose, intesa come rapporto tra dose di radio o chemioterapia e tempo totale di somministrazione, un parametro direttamente correlato alla probabilità di guarigione. Tuttavia, una maggior intensità di dose è verosimilmente associata a maggiori effetti collaterali, incluse le micosi orofaringee, quindi anche ad una maggior probabilità di sospensioni del trattamento con allungamento del tempo totale di trattamento.

Nel presente studio i controlli, che non avevano fatto profilassi con itraconazolo, hanno avuto un significativo maggior numero di lunghe sospensioni (superiori a una settimana) ($p=0,0054$).

Conclusioni

La somministrazione profilattica di itraconazolo soluzione orale a basse dosi è ben tollerata, riduce in modo significativo la comparsa di micosi in corso di radioterapia esclusiva ed è in grado di controllare l'infezione clinicamente manifesta alla dose di 200 mg/die nel 95% dei casi. Inoltre la comparsa di micosi oro faringea è associata a

più elevati livelli di mucosite e a maggior probabilità di lunghe sospensioni (>7 giorni) del trattamento radiante. Quanto incide la profilassi antimicotica sulla qualità di vita, e quest'ultima può influire sulla compliance alla radioterapia?

Vi sono fattori verosimilmente correlati alla comparsa di micosi: diabete mellito, stadio avanzato e dose di radioterapia, che non potevano essere adeguatamente valutati nel presente studio per l'esiguità della casistica. Va considerato che mentre i diabetici rappresentano solo il 12 % della popolazione complessiva, circa il 50% di tali pazienti si presenta in stadio IV ed un ulteriore 20% sono in stadio III. La individuazione delle caratteristiche cliniche più frequentemente associate a

micosi faringea, consentirebbe di valutare il livello farmacologico ottimale per ridurre ulteriormente le infezioni micotiche. Profilassi a dosi differenziate in funzione del livello di rischio di micosi faringea?

Si è volutamente esclusa la chemioterapia per poter analizzare gli effetti della sola radioterapia, evitando bias che potessero inficiare i risultati. Ma un sempre maggior numero di pazienti viene trattato in modo combinato e sono proprio quelli dove la comparsa di micosi orofaringea diventa più probabile e più severa. La profilassi antimicotica aiuta a migliorare la probabilità di cura? Ulteriori studi di dimensioni adeguate sono necessari per rispondere a questi quesiti. **TiM**

Itraconazole oral solution as oropharyngeal mycosis prophylaxis during head and neck cancer radiotherapy

A tolerability and efficacy pilot study

Summary

Oropharyngeal mycosis occurs in 30-50% of subjects affected with head and neck carcinoma during radiation therapy, leading to toxicity and interruption of treatment. Ninety-four patients from three centres (Mestre, Rovigo and Vicenza) were selected according to precise criteria and randomly received either prophylaxis with 100 mg/day of itraconazole oral solution throughout the whole duration of radiotherapy (cases) or radiotherapy alone (controls). If mycosis occurred, itraconazole was administered at a higher dosage (200 mg/day). At the end of the study, ninety patients (46 cases and 44 controls) were assessable. Tolerance was good to excellent for 95% of subjects and no adverse side effects occurred. Mycosis occurred in 15 controls and 6 cases ($p=0.018$). Furthermore a greater number of control patients interrupted their radiation therapy (>7 days) ($p=0.0054$) and mucositis was worse among patients with mycosis ($p=0.007$). Prophylaxis with itraconazole significantly reduced the onset of mycosis and improved compliance with radiotherapy.

Busetto M, Antonello M, Pavanato G, et al. Itraconazole oral solution as oropharyngeal mycosis prophylaxis during head and neck cancer radiotherapy. A tolerability and efficacy pilot study. Trends Med 2002; 2(4):285-293.

Bibliografia

1. **Barton MB, Keane TJ, Gadalla T.** The effect of treatment time and treatment interruption on tumor control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Radiother Oncol* 1992; 23:137-143.
2. **Muriel VP, Tejada MR, de Dios Luna del Castillo J.** Time-dose-response relationships in postoperatively irradiated patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2001; 60(2):137-145.
3. **Warnock DW.** Fungal infections in neutropenia: current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(suppl. D):95-105.
4. **Gava A, Ferrarese F, Tonetto V, et al.** Può il trattamento profilattico delle mucositi micotiche migliorare il rispetto dei tempi di esecuzione della radioterapia nei tumori del capo e del collo? *Radiol Med* 1996; 91:452-455.
5. **Rex JH, Rinaldi Mg, Pfaller MA.** Resistance of *Candida* species to fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1-8.
6. **Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri J.** Enhanced bioavailability of itraconazole in hydroxypropyl-beta-cyclodextrin solution versus capsules in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1862-1865.

7. **Foot AB, Veyes PA, Gibson BE.** Itraconazole oral solution as antifungal prophylaxis in children undergoing stem cell transplantation or intensive chemotherapy for hematological disorders. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:1089-1093.
8. **Boogaerts M, Maertens J.** Clinical experience with Itraconazole in systemic fungal infections. *Drugs* 2001; 61(suppl 1): 39-47.
9. **Busetto M, Botner E, Botner F, et al.** Distribuzione della esposizione a fumo di sigarette ed alcool in un campione ospedaliero. *Acta Oncol* 1993; 14:333-339.
10. **Cheen TY, Webster JH.** Oral monilia study on patients with head and neck cancer during radiotherapy. *Cancer* 1974; 34:246-249.

| | | | | | |
|-----------------|----------|-----------------|-----|------------------|-----|
| Adami S. | 9 | Grossi P. | 155 | Panerai A.E. | 145 |
| Amadori D. | 175 | Iori F. | 37 | Panizzoni G. | 285 |
| Antonello M. | 285 | Lapilli A. | 169 | Patrono D. | 277 |
| Boni P. | 277 | Laurenti C. | 37 | Pavanato G. | 285 |
| Bono A.V. | 91 | Leone P. | 37 | Pizzi G. | 285 |
| Busetto M. | 285 | Lorusso V. | 137 | Poli A. | 129 |
| Cacciapuoti F. | 123, 203 | Lovisolò J.A.J. | 91 | Polico C. | 285 |
| Calza L. | 277 | Maggioni A.P. | 21 | Puglisi N. | 243 |
| Chiarelli F. | 65 | Maletti O. | 169 | Rapaccini A.L. | 215 |
| Chiodo F. | 277 | Maltoni R. | 175 | Ridolfi R. | 255 |
| Crucitta E. | 137 | Manfredi R. | 277 | Rossini M. | 9 |
| De Conno F. | 1 | Manzato E. | 77 | Sanguinetti C.M. | 191 |
| De Dominicis C. | 37 | Marini M. | 21 | Sarti M. | 175 |
| De Nunzio C. | 37 | Maugeri D. | 243 | Scaglione F. | 29 |
| De Paola F. | 175 | Mele L. | 51 | Scarpi E. | 175 |
| Fabbri G. | 21 | Michetti P.M. | 37 | Silvestris N. | 137 |
| Favretto S. | 285 | Mohn A. | 65 | Tiradritti L. | 215 |
| Fianchi L. | 51 | Motta R. | 277 | Trotta D. | 65 |
| Fichera D. | 243 | Nanni O. | 175 | Valentini M.A. | 37 |
| Franco M. | 243 | Ortolani S. | 109 | Veraldi S. | 85 |
| Gorani A. | 85 | Pagano L. | 51 | Volpi A. | 175 |
| Gozzo S. | 243 | Palmieri B. | 169 | Zaccara G. | 215 |
| Granato A.M. | 175 | Panebianco P. | 243 | Zuccati G. | 215 |

| | | | |
|----------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|
| Acidi grassi n-3 | 129, 166 | HIV | 155, 277 |
| Acido docosaesaenoico | 129 | Ictus | 77, 123, 203 |
| Acido eicosapentaenoico | 129 | Immunosoppressione | 51, 155, 291 |
| Acyclovir | 51, 155, 215 | Inibitori dell'aromatasi | 137, 270 |
| Adenosina | 123 | Insufficienza cardiaca | 21, 221, 243 |
| Alfuzosina | 91 | Insulina | 65, 77, 243 |
| Analgesici | 1 | Interferon | 259 |
| Anastrozolo | 270 | Interleuchina-2 | 259 |
| Angioplastica coronarica | 123 | Iperplasia prostatica | 91 |
| Antimicotici | 55, 85, 155 | Ipertrigliceridemia | 129 |
| Aterosclerosi | 129, 203, 243 | Ischemia cerebrale transitoria | 123, 203 |
| Beclometasone | 191 | Itraconazolo | 51, 85, 277, 285 |
| Beta-bloccanti | 21, 109, 203 | Ketolidi | 29 |
| Broncodilatatori | 191 | LUTS | 91 |
| Candidosi | 85, 277 | Melanoma | 259 |
| Carcinoma mammario | 137, 175 | Neutropenia | 51 |
| Cardiopatía ischemica | 21, 109, 129, 203 | Obesità | 77, 243 |
| Carvedilolo | 21 | Onicomicosi | 85 |
| Celecoxib | 102 | Opioidi | 1, 145, 215 |
| Chemioprofilassi | 51, 155, 285 | Osteomalacia | 109 |
| Chirurgia vescicale | 37 | Osteoporosi | 9, 100, 109 |
| Colony Stimulating Factors | 51, 259 | Precondizionamento ischemico | 123 |
| Corticosteroidi | 51, 191 | Radioterapia | 51, 155, 277 |
| Dacarbazina | 259 | Rofecoxib | 102 |
| Danno endoteliale | 77, 169, 203 | Statine | 203, 277, 243 |
| Densità minerale | 9, 100, 109 | Stavudina | 277 |
| Derivazione di Mainz-Pouch | 37 | Stroke | 77, 123, 203 |
| Diabete | 65, 243 | Tamoxifene | 137, 175, 259, 270 |
| Dislipidemia diabetica | 77, 129, 203 | Tamsulosina | 91 |
| Dolore cronico | 1, 145 | Temozolomide | 259 |
| Exemestane | 137 | Terapia antiretrovirale | 51, 155, 277 |
| Fluconazolo | 51, 85, 277 | Terazosina | 91 |
| Fluenza | 169 | Tolleranza al glucosio | 65, 77, 243 |
| Fluorochinoloni | 29, 51, 109, 155 | Tramadolo | 1, 145, 215 |
| Fluticasone | 191 | Vaccini | 259 |
| Fluvastatina | 203 | Valacyclovir | 51, 155, 215 |
| Fotemustina | 259 | Vena safena | 169 |
| Gabapentina | 145, 215 | Vitamina D | 9, 109 |
| Herpes zoster | 51, 155, 215 | Zoledronato | 100 |

