



L'approccio nutrizionale del paziente con neoplasia delle vie digestive superiori in radioterapia



Università degli Studi di Brescia - Istituto del Radio «O.Alberti»

Gruppo di Studio Neoplasie Gastrointestinali

Dott.ssa L. Bardoscia



RADIOTERAPIA e NEOPLASIE U-GI

- ❖ **RADIO(CHEMIO)TERAPIA NEOADIUVANTE**
 - **TUMORI DELL'ESOFAGO MEDIO**
 - **TUMORI DELL'ESOFAGO DISTALE – EGJ**
 - **TUMORI DELLO STOMACO**

- ❖ **RADIOCHEMIOTERAPIA ADIUVANTE**
 - **TUMORI DELLO STOMACO**

- ❖ **RADIO(CHEMIO)TERAPIA RADICALE ESCLUSIVA**
 - **TUMORI DELL'ESOFAGO CERVICALE**
 - **Pazienti U-GI non candidabili a chirurgia**

- ❖ **RADIOTERAPIA PALLIATIVA**



NUTRIZIONE E TRATTAMENTO MULTIMODALE DELLE NEOPLASIE U-GI

Linee guida ESPEN per lo screening nutrizionale
(Calo ponderale >5% in 3 mesi indice di denutrizione)

- ✓ **Ridotto introito calorico**
 - ✓ **Malattia neoplastica**
 - ✓ **Stress chirurgico**
- = **deterioramento nutrizionale**

Kondrup J, *Clinical Nutrition* 2003; 22(4):415-21
Weimann A, *Clinical Nutrition* 2006; 25:224-44c





Scuola di Ingegneria ed Architettura
50128

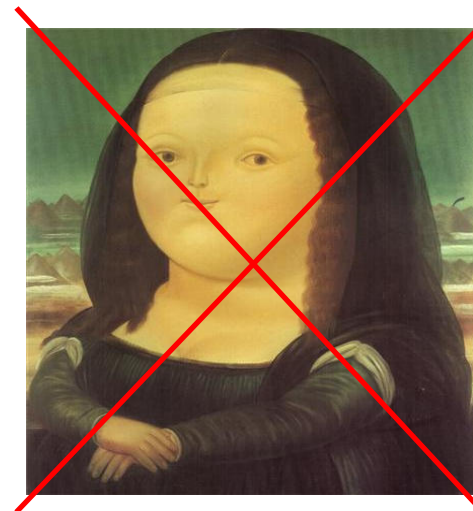
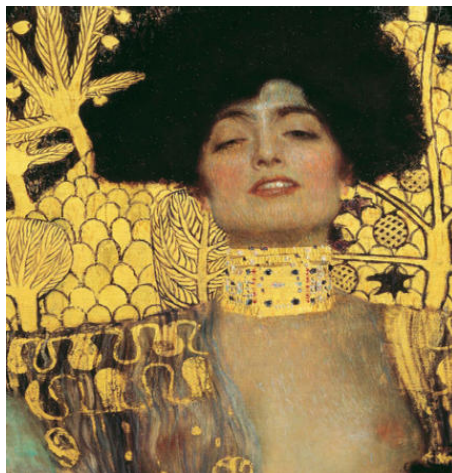
NUTRIZIONE E TRATTAMENTO MULTIMODALE DELLE NEOPLASIE U-GI

- ❖ Calo ponderale 10% → fattore prognostico negativo
- ❖ Radio(chemio)terapia 20-40% tossicità acuta G3-4 (sec. CTCAE)
a rischio la continuità del trattamento → efficacia della cura
- ❖ Comorbidità
 - Impatto negativo sulla compliance al trattamento
 - Influenza negativa sulla prognosi
 - Sequele tardive più frequenti ↔ peggiore QoL

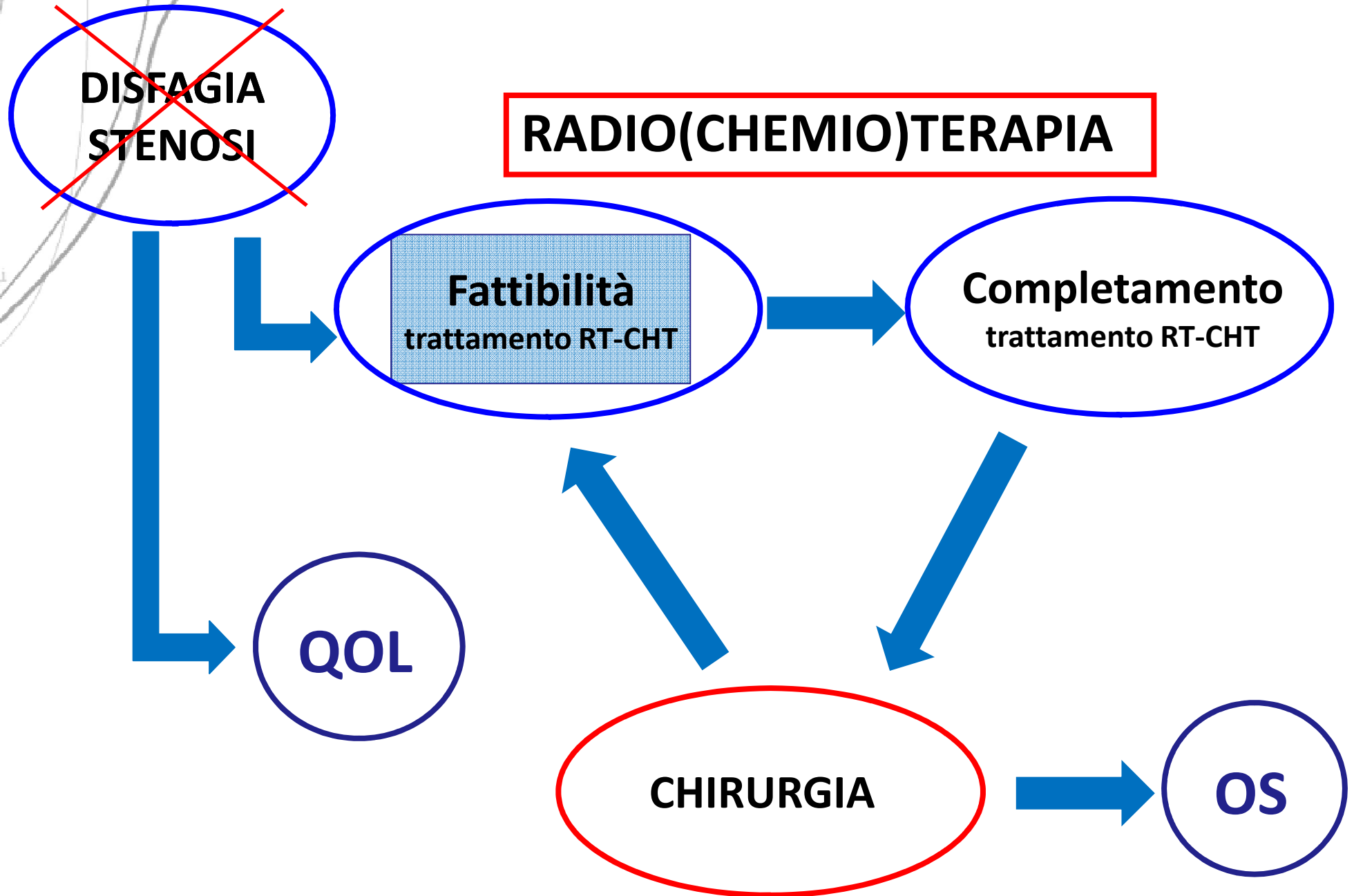


NUTRIZIONE E TRATTAMENTO MULTIMODALE DELLE NEOPLASIE U-GI

- ❖ Calo ponderale 10% → fattore prognostico negativo
- ❖ Radio(chemio)terapia 20-40% tossicità acuta G3-4 (sec. CTCAE) a rischio la continuità del trattamento → efficacia della cura
- ❖ Comorbidità
 - Impatto negativo sulla compliance al trattamento
 - Influenza negativa sulla prognosi
 - Sequele tardive più frequenti ↔ peggiore QoL

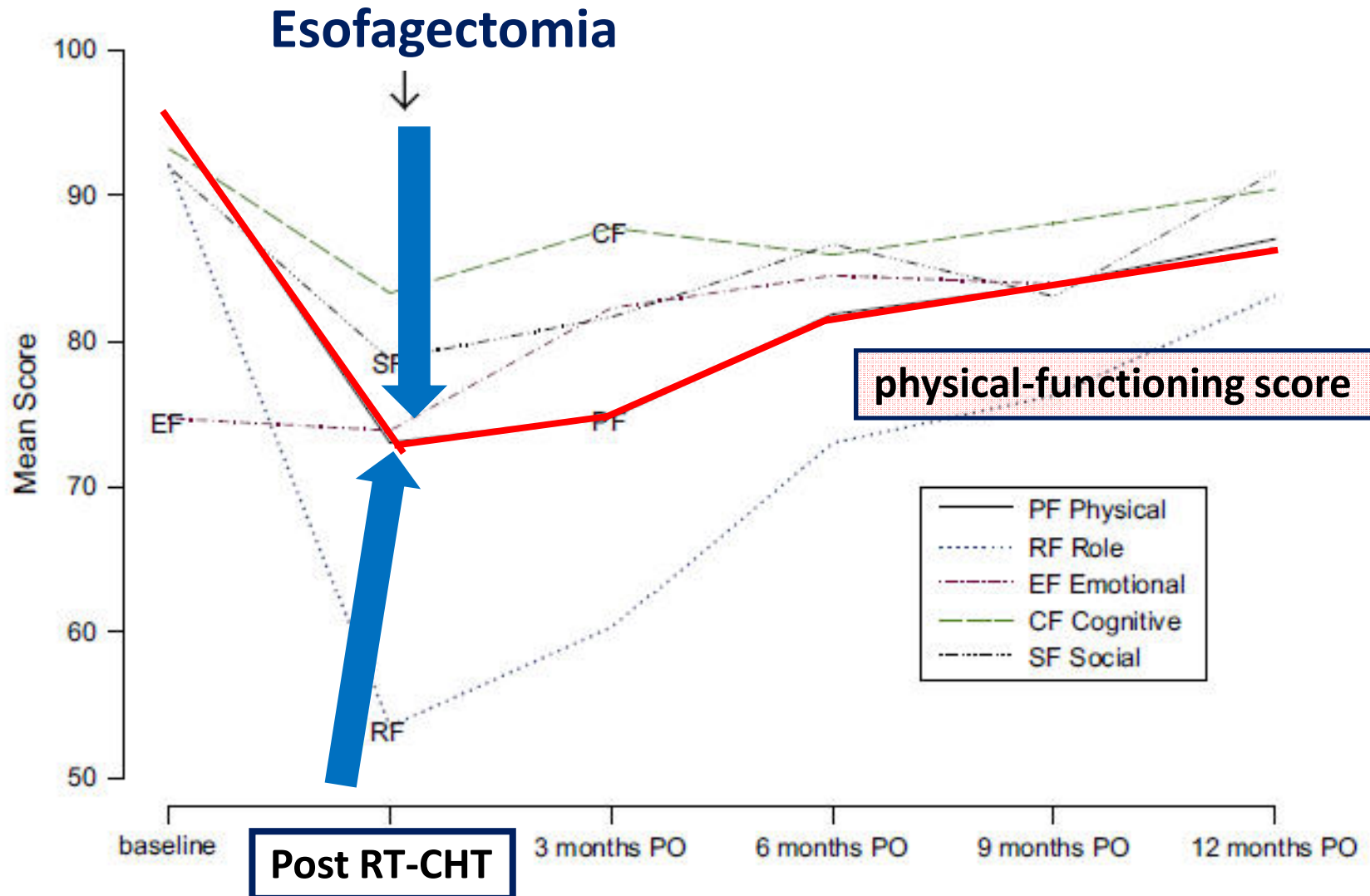


SUPPORTO NUTRIZIONALE: RUOLO «PERMISSIVO»





QUALITY OF LIFE DURING NEOADJUVANT TREATMENT AND AFTER SURGERY FOR RESECTABLE ESOPHAGEAL CARCINOMA





Neoadjuvant Chemoradiotherapy Improving Survival Outcomes for Esophageal Carcinoma: An Updated Meta-analysis

Dong-Bin Wang, Zhong-Yi Sun, Li-Min Deng, De-Qing Zhu, Hong-Gang Xia, Peng-Zhi Zhu

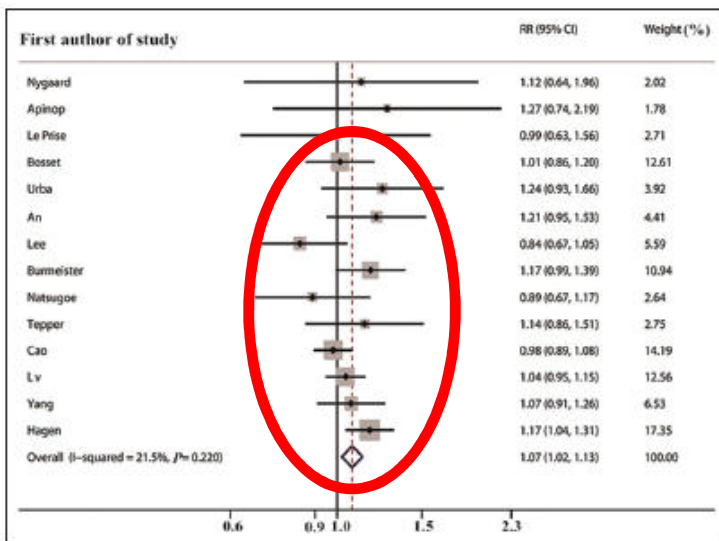
Department of Cardiothoracic Surgery, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

16 Trials randomizzati (1992-2014) → 2549 pz (1305 NCRTS vs 1244 SA)

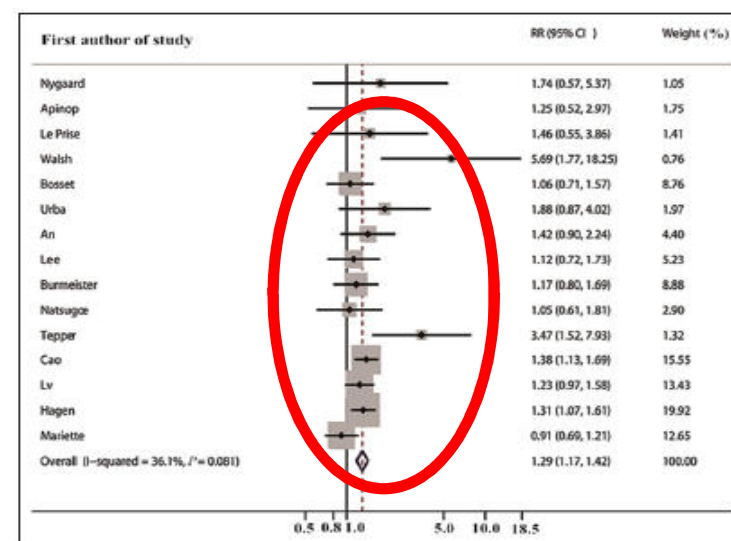
First author of study	Year of publication	Country	Sample size, n			Sequence of chemoradiotherapy	Histology	Jadad scores
			NCRTS	SA	Total			
Nygaard ^[21]	1992	Norway	47	41	88	Sequential	SCC	2
Apinop ^[22]	1994	Thailand	35	34	69	Concurrent	SCC	1
Le Prise ^[23]	1994	France	41	45	86	Sequential	SCC	2
Bosset ^[24]	1997	France	143	139	282	Sequential	SCC	3
Urba ^[25]	2001	USA	50	50	100	Concurrent	SCC (25.0%); AC (75.0%)	2
An ^[26]	2003	China	48	49	97	Sequential	SCC	3
Lee ^[27]	2004	Korea	51	50	101	Concurrent	SCC	2
Burmeister ^[28]	2005	Australia	128	128	256	Concurrent	SCC (37.0%); AC (63.0%)	3
Natsugoe ^[29]	2006	Japan	22	23	45	Concurrent	SCC	2
Tepper ^[30]	2008	USA	30	26	56	Concurrent	SCC (25.0%); AC (75.0%)	2
Cao ^[31]	2009	China	118	118	236	Concurrent	SCC	2
Li ^[32]	2010	China	158	80	238	Concurrent	SCC	4
Yang ^[33]	2012	China	54	69	123	Concurrent	SCC	4
van Hagen ^[34]	2012	The Netherlands	178	188	366	Concurrent	SCC (75.0%); AC (23.0%); other (2.0%)	2
Mariette ^[35]	2014	France	98	97	195	Concurrent	SCC (70.3%); AC (29.2%); undifferentiated carcinoma (0.5%)	3
Bass ^[36]	2014	Ireland	104	107	211	Concurrent	SCC (46.4%); AC (53.6%)	2

NCRTS: Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery; SCC: Squamous cell carcinoma; AC: Adenocarcinoma; RCTs: Randomized clinical trials; SA: Surgery alone.

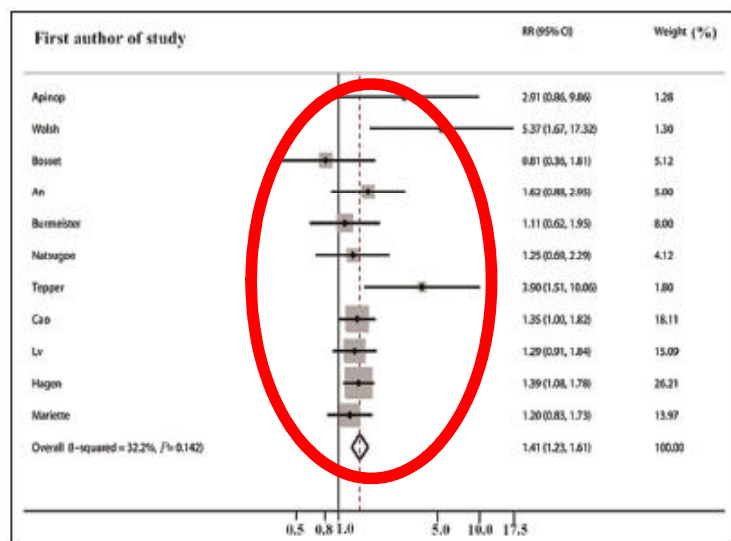
16 Trials randomizzati (1992-2014) → 2549 pz (1305 NCRTS vs 1244 SA)



1-year survival rate



3-year survival rate



5-year survival rate

Wang DB, *CMJ* 2016; 129(24):2974-82



Clinical Investigation: Gastrointestinal Cancer

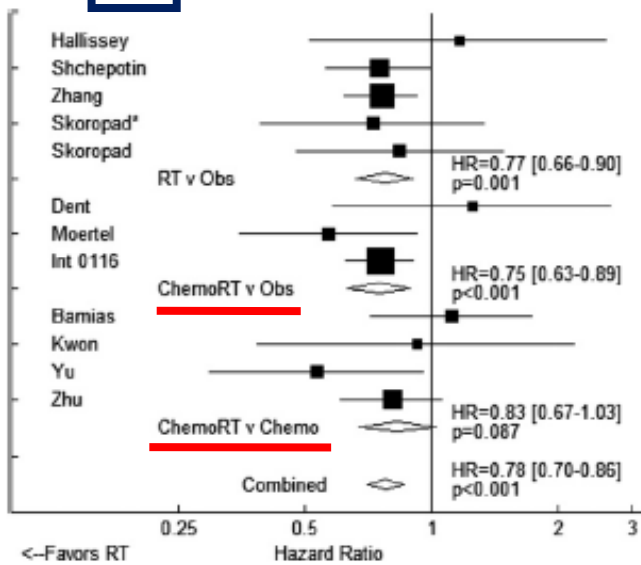
Who Benefits From Adjuvant Radiation Therapy for Gastric Cancer? A Meta-Analysis

Nitin Ohri, MD,* Madhur K. Garg, MD,* Santiago Aparo, MD,[†] Andreas Kaubisch, MD,[†] Wolfgang Tome, PhD,* Timothy J. Kennedy, MD,[‡] Shalom Kalnicki, MD,* and Chandan Guha, MD, PhD*

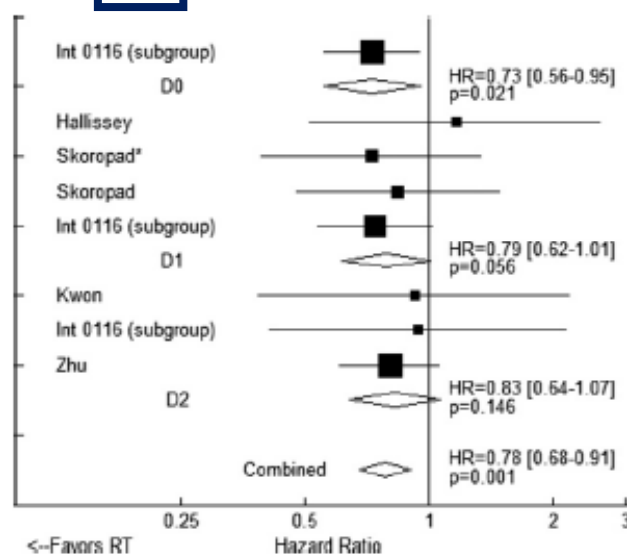
Departments of *Radiation Oncology, [†]Medical Oncology, and [‡]Surgical Oncology, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

13 Trials randomizzati (1981-2008) → 2811 pazienti

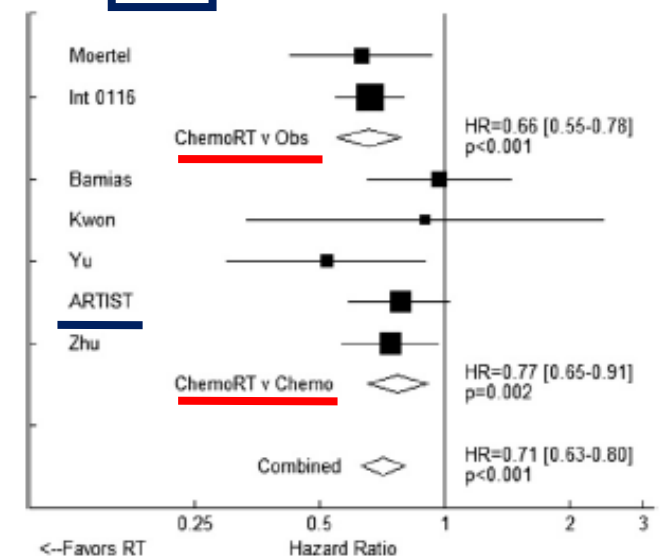
OS



OS



DFS



TOSSICITA' DA RADIOCHEMIOTERAPIA

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.02: Sept. 15, 2009)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

- Dispepsia
- Disfagia
- Mucosite
- Esofagite
- Gastrite
- RGE
- Nausea
- Vomito
- Pericardite
- Polmonite → fibrosi polmonare

ACUTA

Iporessia → Calo ponderale



TOSSICITA' DA RADIOCHEMIOTERAPIA

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.02: Sept. 15, 2009)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
National Institutes of Health
National Cancer Institute

CHEMIOTERAPIA CONCOMITANTE

- Anemia
- Tossicità emopoietica (TAXANI)
- Neutropenia febbrile
- Alterazioni epatobiliari
- Disfunzioni cardiache (5-FU)
- Insufficienza renale (CDDP)

Iporessia

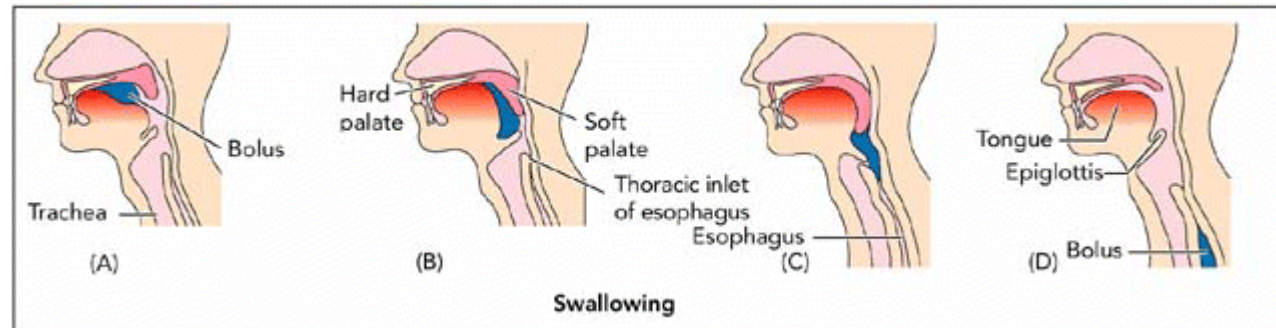


Calo ponderale



Effetto radiosensibilizzante: ↑ mucosite

TOSSICITA' DA RADIOCHEMIOTERAPIA



Deglutizione: 4 FASI

- A. orale preparatoria
- B. orale
- C. faringea
- D. esofagea

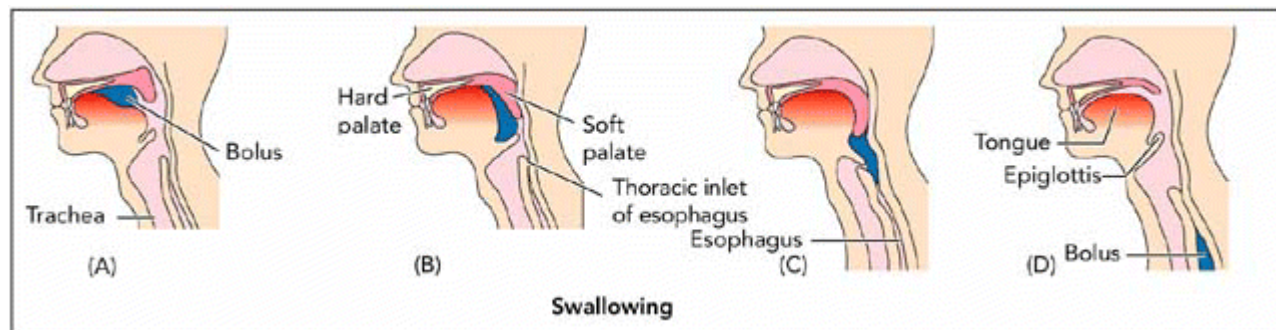
DISFAGIA: POSSIBILI MECCANISMI PATOGENETICI

- Infiltrazione neoplastica
- Trattamento chirurgia±CRT
- Disfunzioni neurologiche
- Sarcopenia
- Fatigue
- Edema tessuti molli/fibrosi

Murphy BA. Semin Radiat Oncol. 2009

**PROBLEMATICHE
NUTRIZIONALI**

TOSSICITA' DA RADIOCHEMIOTERAPIA



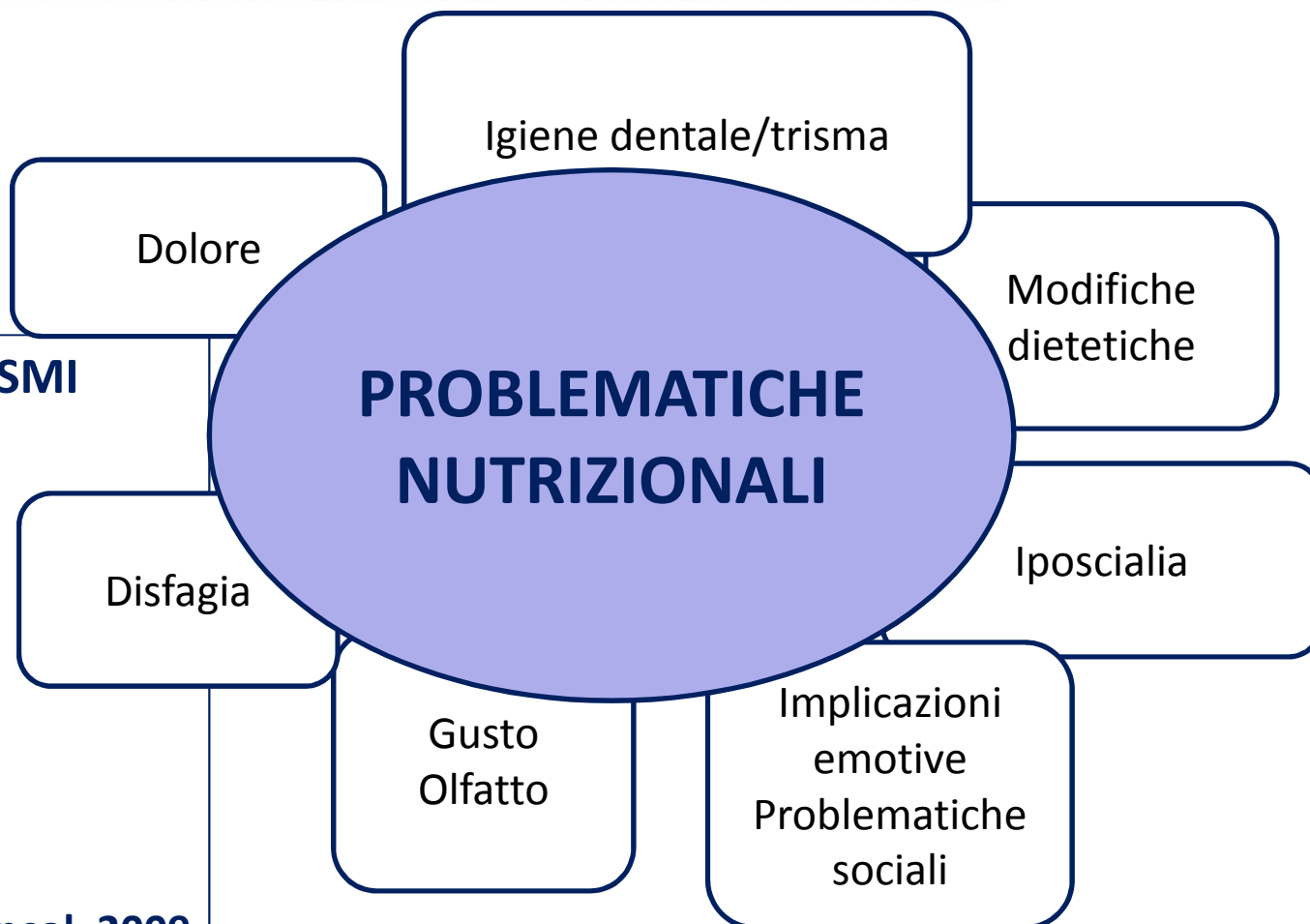
Deglutizione: 4 FASI

- orale preparatoria
- orale
- faringea
- esofagea

DISFAGIA: POSSIBILI MECCANISMI PATOGENETICI

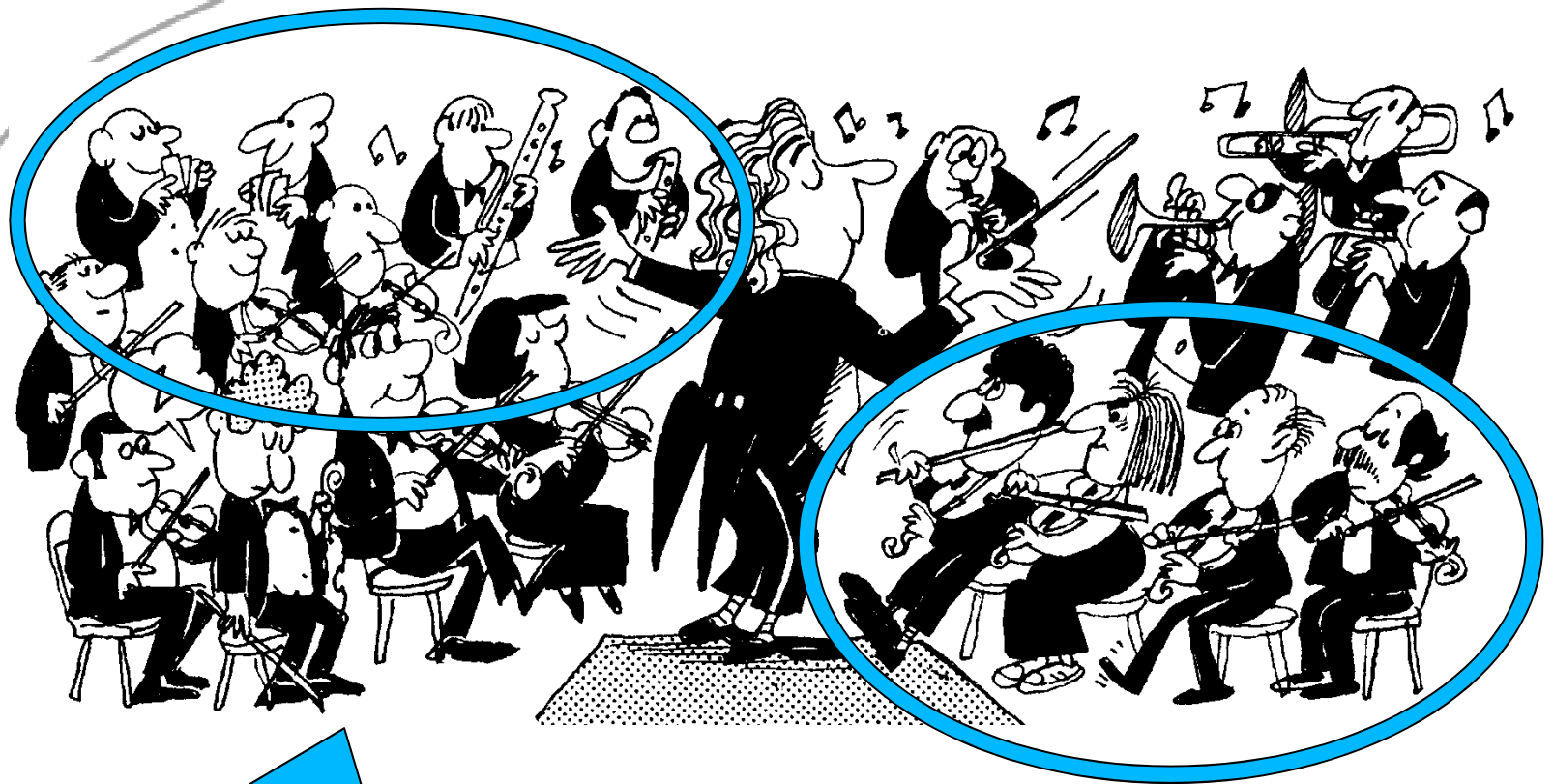
- Infiltrazione neoplastica
- Trattamento chirurgia±CRT
- Disfunzioni neurologiche
- sarcopenia
- Fatigue
- Edema tessuti molli/fibrosi

Murphy BA. Semin Radiat Oncol. 2009





Facoltà di
Medicina
ed altri Civili
1912

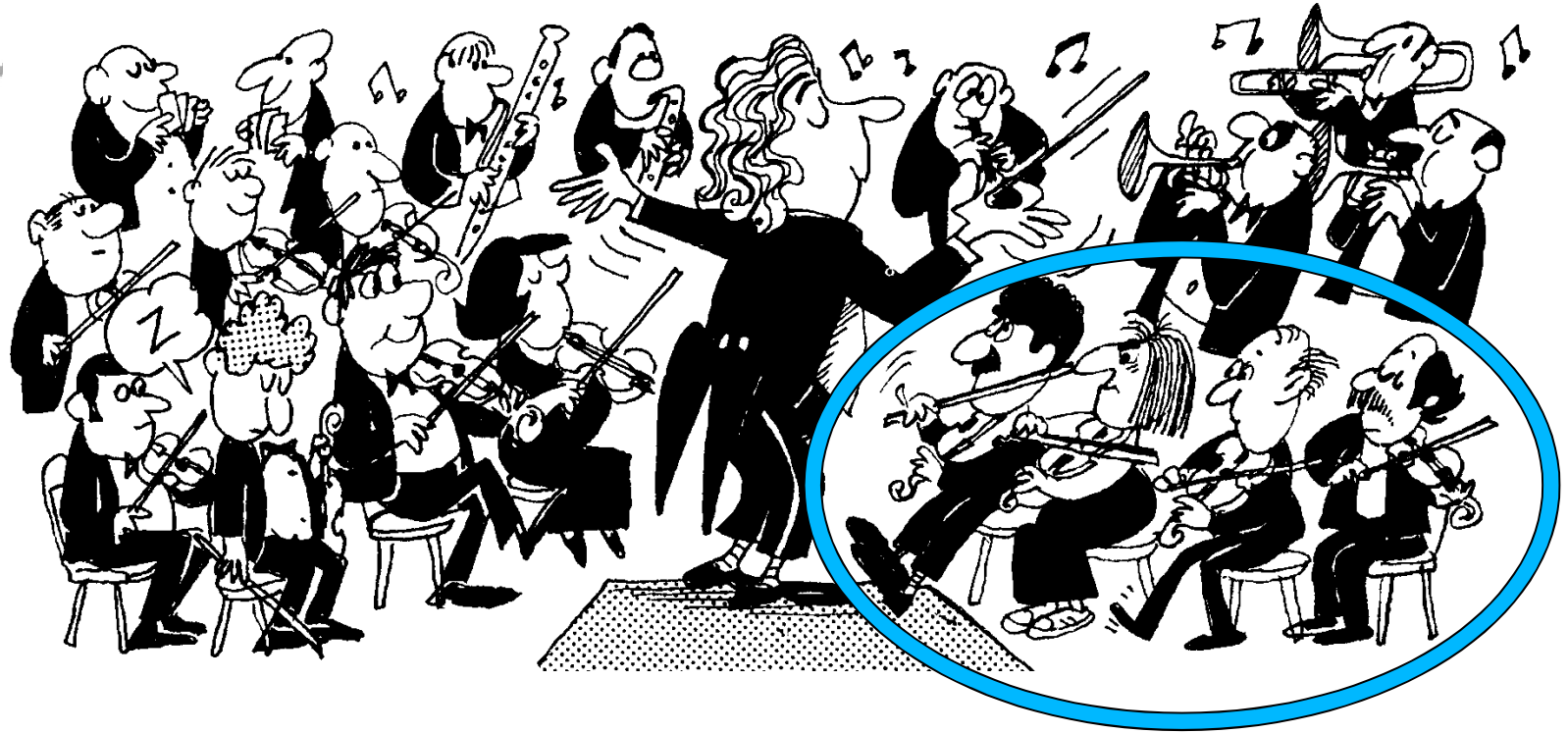


**SUPPORTO
NUTRIZIONALE**

**INNOVAZIONE
TECNOLOGICA
IN RADIOTERAPIA**



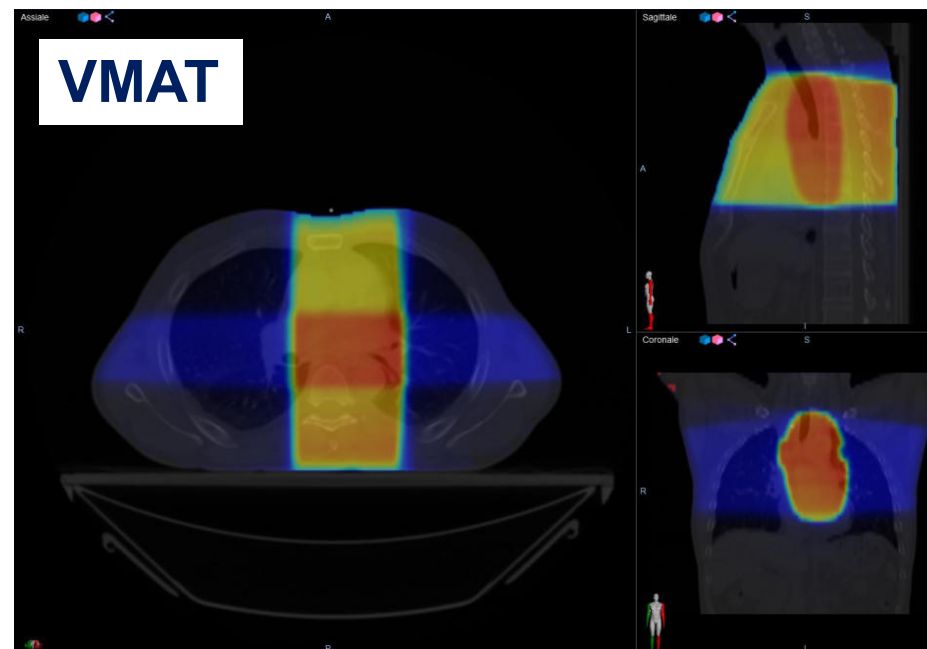
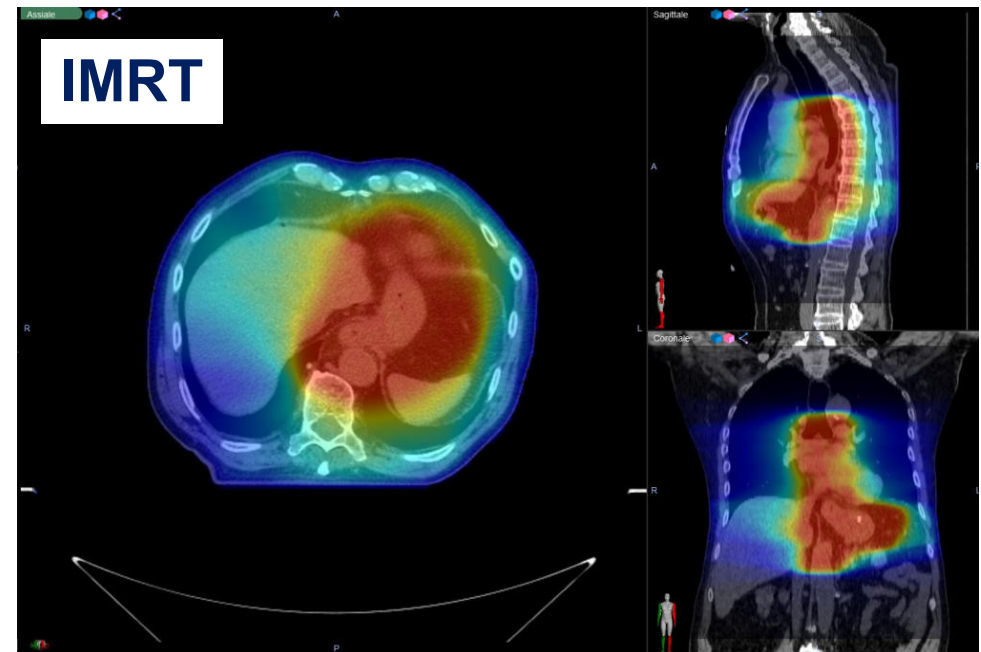
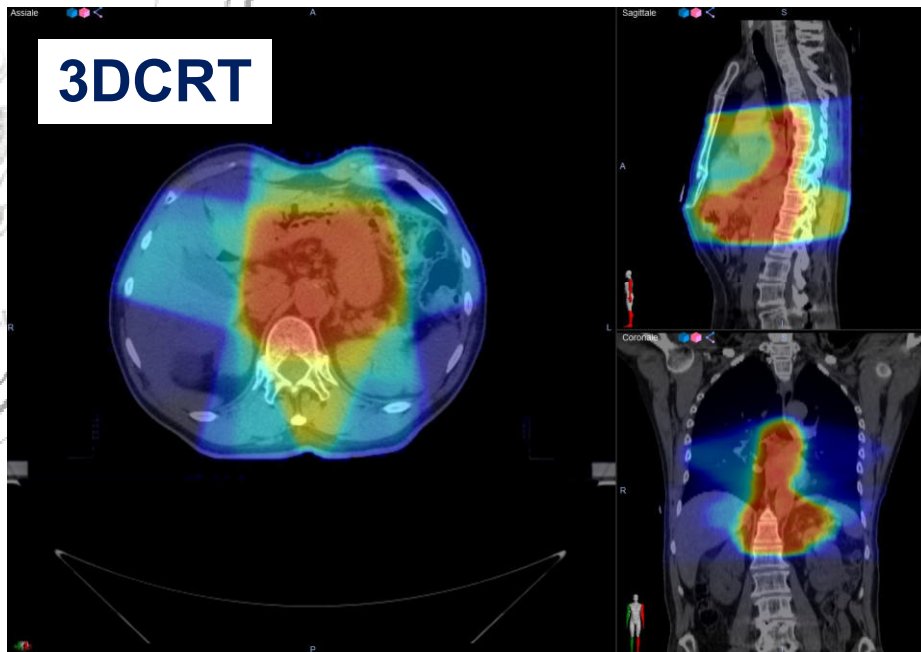
edali Civili
scia



**INNOVAZIONE
TECNOLOGICA
IN RADIOTERAPIA**

RT modulazione di intensità

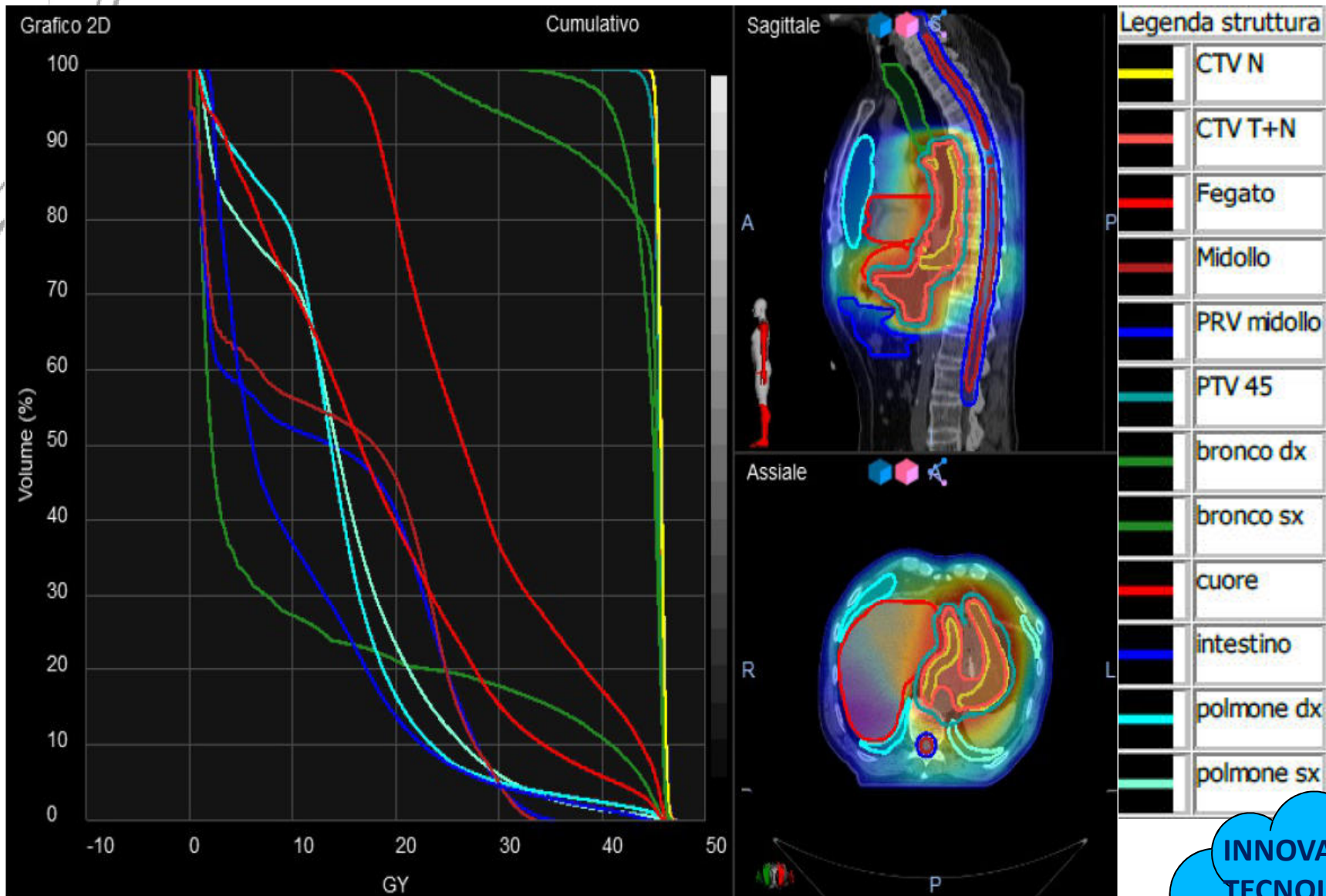
Distribuzione di dose conformata al target



**INNOVAZIONE
TECNOLOGICA
IN RADIOTERAPIA**

RT modulazione di intensità

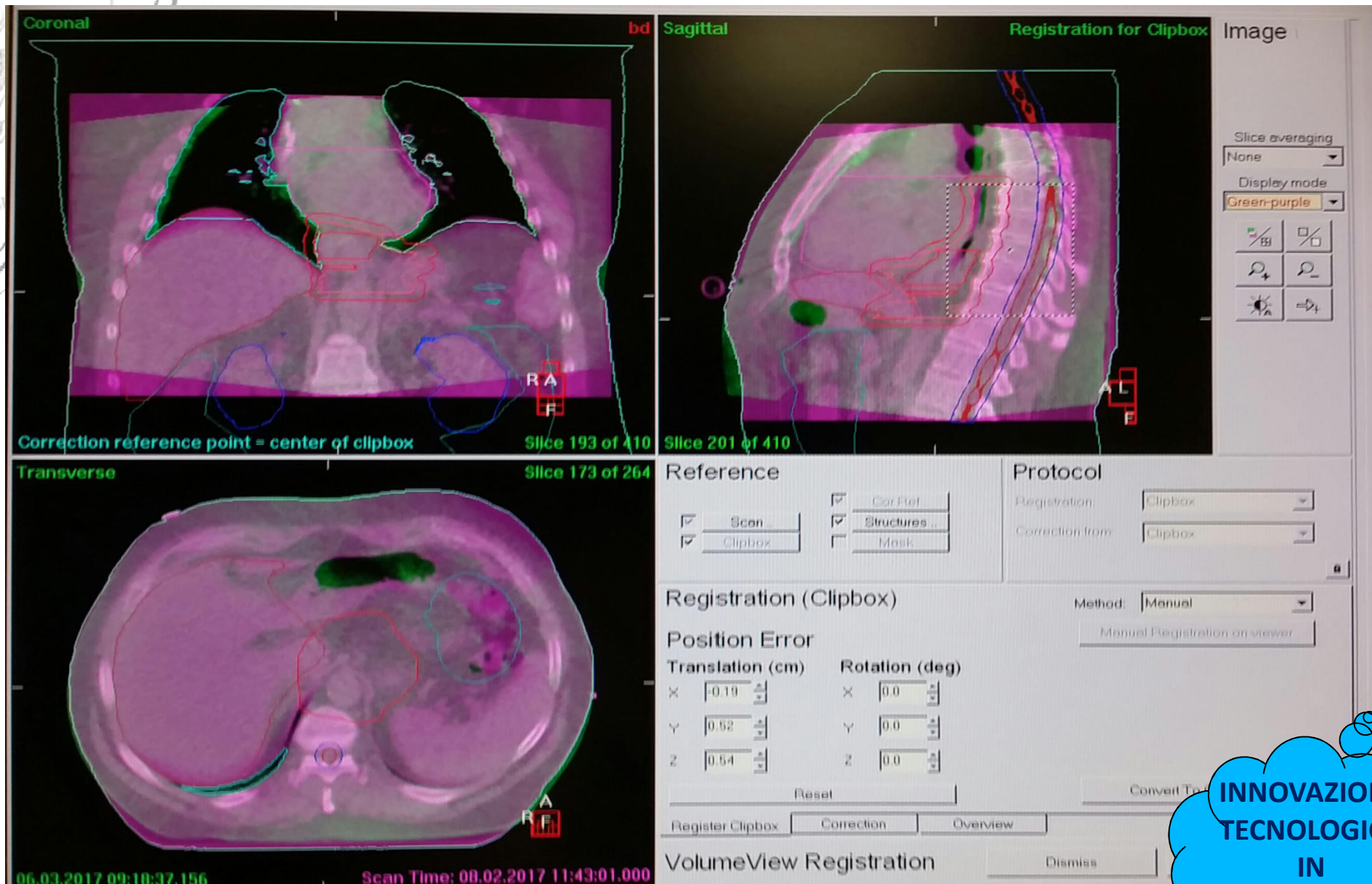
Distribuzione di dose conformata al target



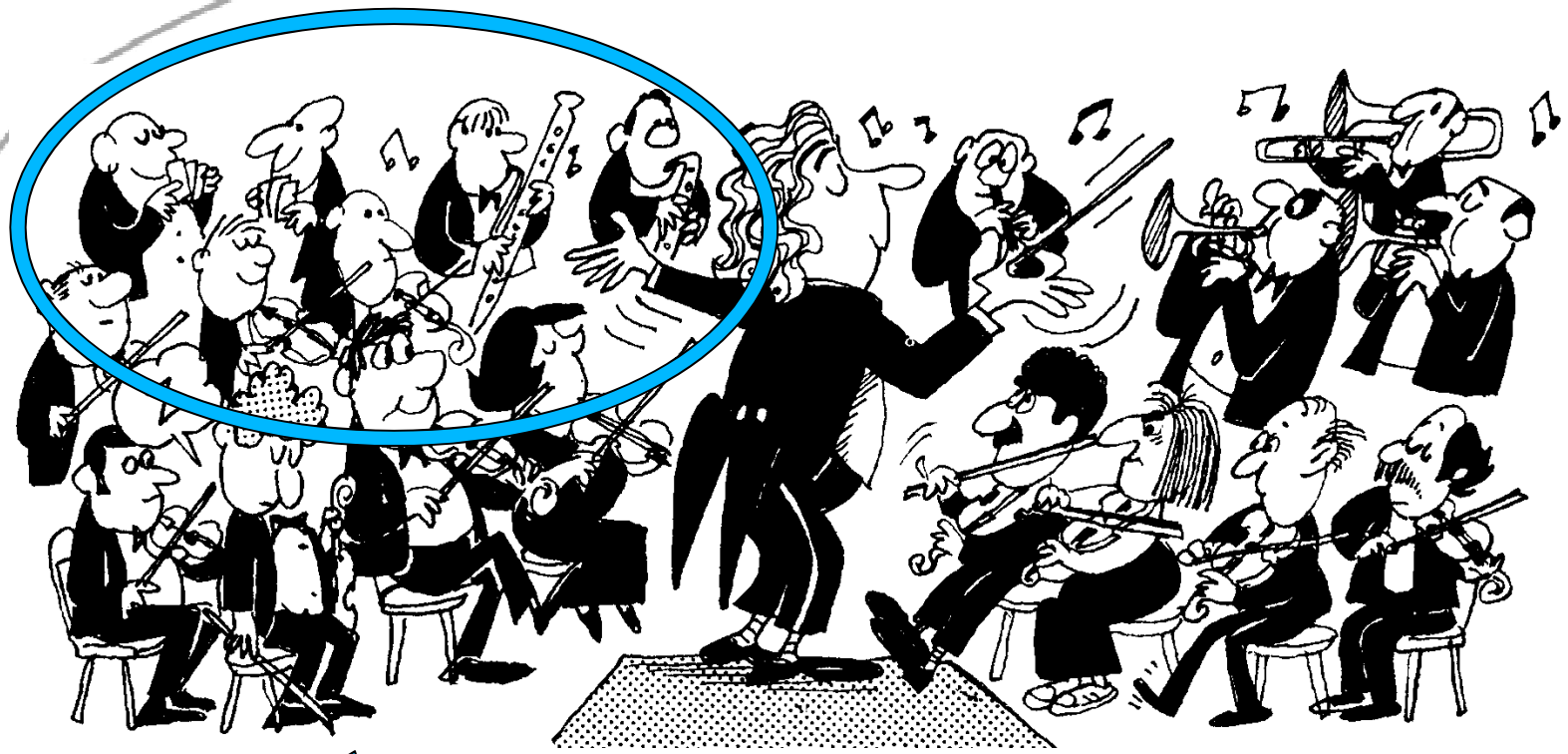
INNOVAZIONE
TECNOLOGICA
IN
RADIOTERAPIA

Image-guided Radiotherapy (IGRT)

Controllo quotidiano *real time* del target



INNOVAZIONE
TECNOLOGICA
IN
RADIOTERAPIA



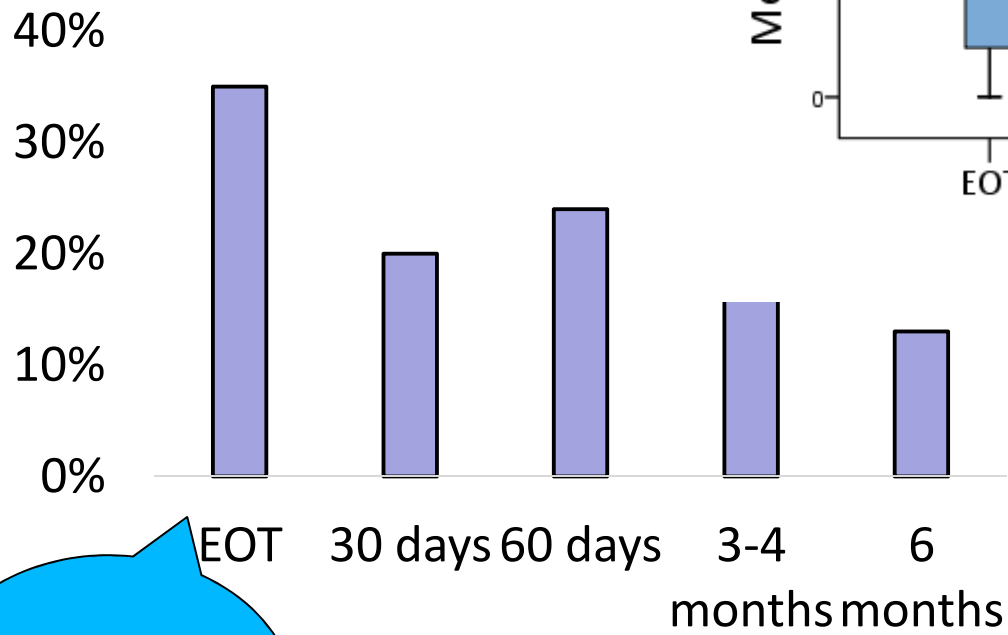
edali Civili
5018

**SUPPORTO
NUTRIZIONALE**

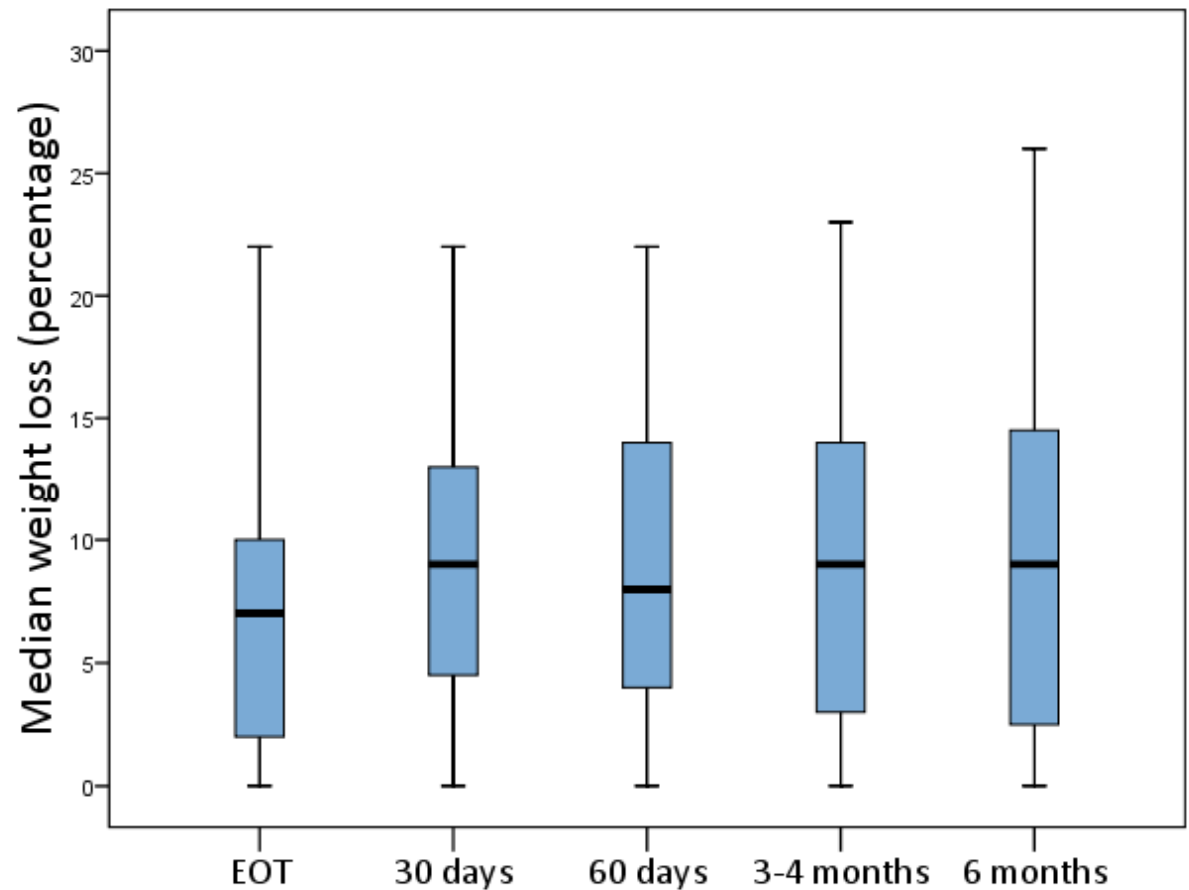


edali C
scia

Feeding Tube dependency



**SUPPORTO
NUTRIZIONALE**



**S. M. Magrini. NCT01216020, HNC
phase II randomized trial
Unpublished data**

OPZIONI DISPONIBILI (1)

- ✓ **Sondino naso-gastrico (SNG)**
 - Scarsa compliance del paziente
 - Rischio polmonite ab ingestis

- ✓ **Nutrizione parenterale totale (NPT)**
 - Alto rischio tromboflebiti
 - Alto rischio sepsi
 - Alto rischio traslocazione batterica intestinale

- ✓ **Supplementi nutrizionali**
 - Ausilio al completamento del programma CRT

- ✓ **Counselling dietistico**
 - In previsione di trattamento multimodale

**SUPPORTO
NUTRIZIONALE**

OPZIONI DISPONIBILI (2)

✓ Digiunostomia

PRO

Ideale in corso di trattamento neoadiuvante

CONTRO

- Problemi secondari all'anestesia
- Deiscenza gastrica --> peritonite
- Infezioni della ferita chirurgica → sepsi
- Fistola gastrica
- Emorragie digestive

**SUPPORTO
NUTRIZIONALE**

OPZIONI DISPONIBILI (2)

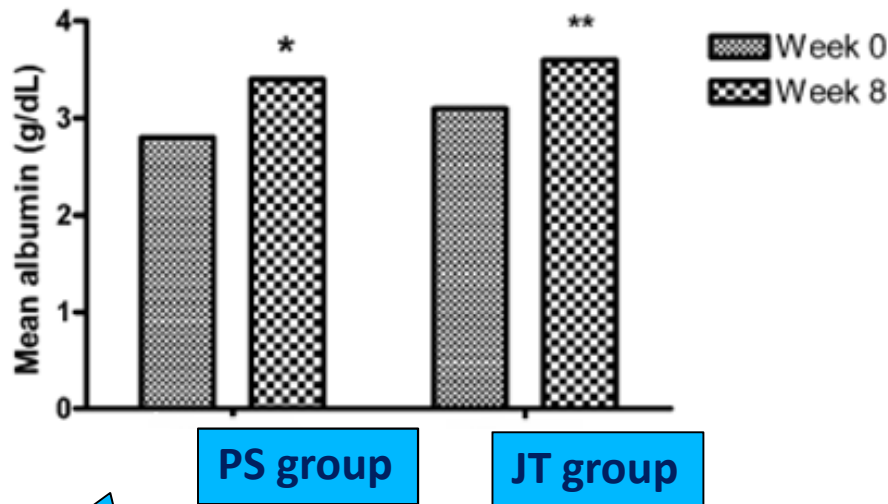
✓ Stent esofageo autoespandibile

36 pazienti sottoposti a CRT (durata del trattamento: 8 settimane)

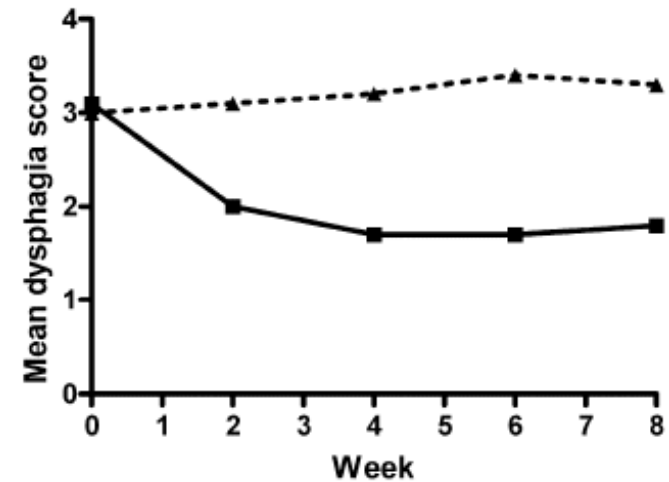
12 pazienti stent (PS)

24 pazienti digiunostomia (JT)

Stato nutrizionale



Disfagia



SUPPORTO
NUTRIZIONALE

OPZIONI DISPONIBILI (3)

• Associazione STENT + RADIO(CHEMIO)TERAPIA

- ✓ **Timing del posizionamento dello STENT**
 - ✓ **Prima della RT** → dislocazione (2-72% dei casi in parte da riduzione volumetrica della neoplasia)
 - ✓ **Dopo RT** → rischio di Perforazione
 - Sanguinamento
 - Dolore
 - residuo tumorale
 - mucosite
 - dilatazioni post-RT
- ✓ **Interferenza sulla distribuzione della dose (?)**
- ✓ **Modifica del bersaglio radioterapico (?)**

SUPPORTO
NUTRIZIONALE

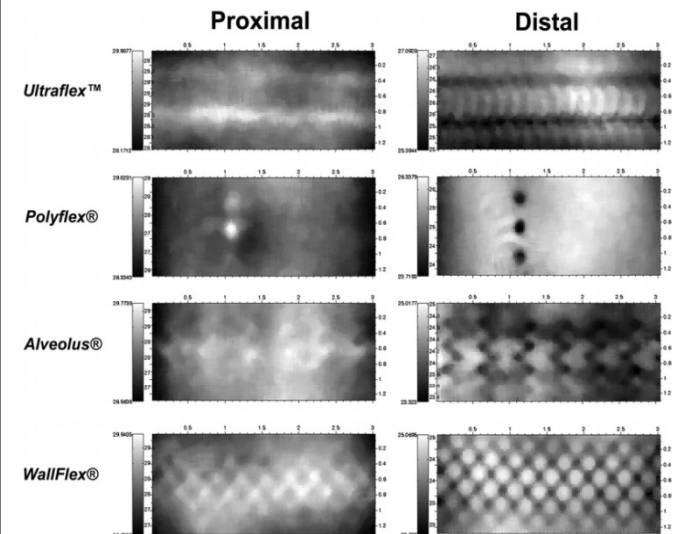
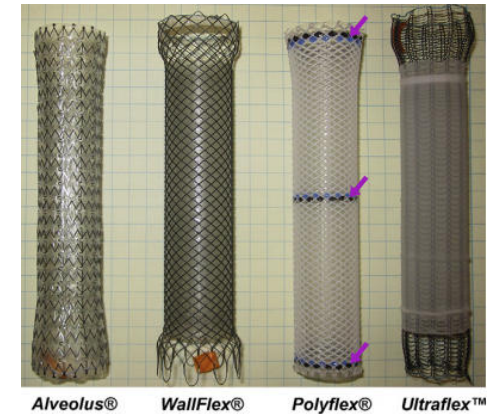
Valutazione delle alterazioni di distribuzione di dose causate dalla presenza di stent in pazienti affetti da tumori dell'esofago in un modello sperimentale

- 4 tipi di stent → 3 metallici (Wallflex – ultraflex - alveolus) e 1 non metallico (Polyflex)
- dosimetria su fantoccio ad acqua
- fotoni X 6 MV e 15 MV

Conclusioni

- Stent **metallici** producono le maggiori perturbazioni di dose all'interfaccia tra il dispositivo e i tessuti circostanti (incrementi 15% - decrementi 6%)
- Stent **non metallico** sembra il migliore
- Resta da indagare il significato clinico di tali "hot spots" e "cold spots"
- Minori perturbazioni di dose al target se si utilizzano **campi multipli di trattamento** (annullamento reciproco degli *hot* e *cold spots*)

SUPPORTO
NUTRIZIONALE



Chen Y, *Gastrointestinal Endoscopy* 2011

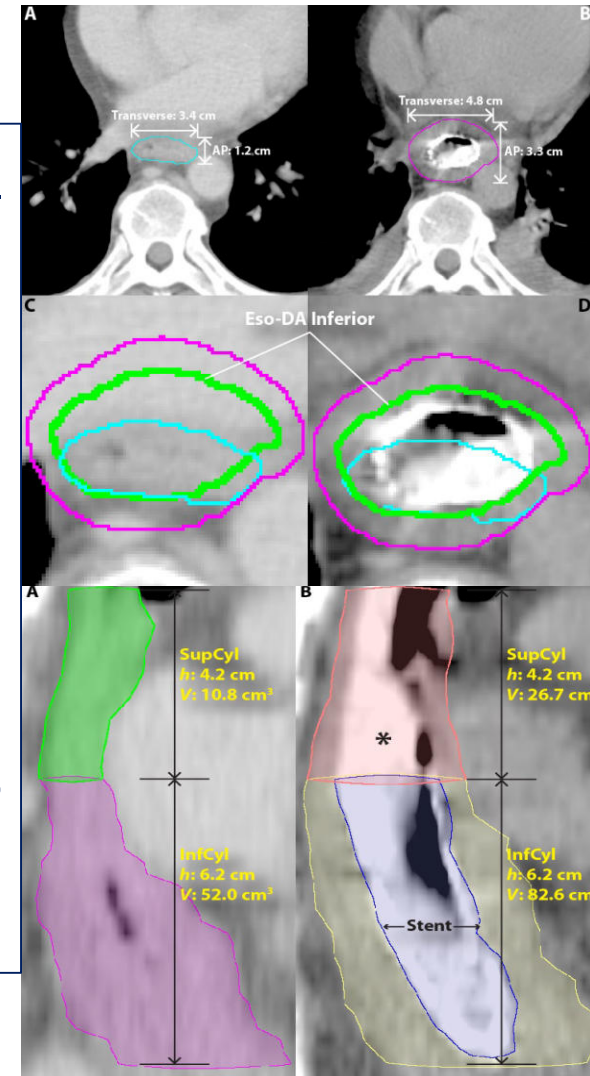
Atwood T, *IJROBP* 2012

Self-expanding stent effects on radiation dosimetry in esophageal cancer

Valutazione dell'influenza del posizionamento di stent sia sulle dimensioni del bersaglio (PTV) che sulla dose agli organi critici (OAR)

Definizione dei volumi di trattamento su TC pre-stent e TC post-stent

- posizionamento stent aumenta le dimensioni del bersaglio (PTV) e la dose agli OAR (in particolare $V5_{Gy}$ ai polmoni e $V40_{Gy}$ al cuore)
 - aumento di dose a fegato, cuore e polmoni clinicamente rilevante quando le dosi agli OAR sono vicine alle dosi di tolleranza
 - Considerare questo aspetto in particolare per trattamenti ad alte dosi ed in pazienti con lunga aspettativa di vita



SUPPORTO
NUTRIZIONALE

Da Gennaio 2014 ad oggi

❖ 23 SCC/AC esofago medio –distale

▪ 22 CRT preoperatoria

- ✓ 1 in corso
- ✓ **13 pCR (5 pT0 all' esame istologico definitivo)**
 - 8 NED
 - 4 PD metastatica
 - **Nessuna ricaduta locoregionale**
- ✓ 5 in attesa di intervento chirurgico
- ✓ 1 NC → decaduta indicazione chirurgica
- ✓ Tossicità acuta
 - 1 grado G4 → non operabile
 - 21 grado G2 (TJ di protezione)
- ✓ 2 PDV
- ✓ **22 hanno completato il programma CRT**
- ✓ **21 sottoposti a chirurgia**

▪ 1 CRT radicale (inoperabile) → RC → NED

SUPPORTO
NUTRIZIONALE

INNOVAZIONE
TECNOLOGICA
IN
RADIOTERAPIA

Da Gennaio 2014 ad oggi

❖ 10 AC esofago distale – EGJ

▪ 9 CRT preoperatoria

- ✓ 1 in corso
- ✓ 1 PD locale ed epatica al restaging pre-chirurgia
- ✓ **7 pCR**
 - 5 NED
 - 2 PD metastatica (**carcinosi peritoneale IL 8-12 mesi**)
 - **Nessuna ricaduta locoregionale**
 - 1 deiscenza anastomosi
- ✓ 9 hanno completato il programma CRT
- ✓ 9 sottoposti a chirurgia
- ✓ Tossicità acuta di massimo grado G2-3

- 1 CRT radicale (inoperabile) → RC → NED (stenosi esofagea)

SUPPORTO
NUTRIZIONALE

INNOVAZIONE
TECNOLOGICA
IN
RADIOTERAPIA

Da Gennaio 2014 ad oggi

❖ 22 CRT complementare post-chirurgia per cancro gastrico

- ✓ 16 NED
 - 1 substenosi (a 3 anni dal trattamento)
- ✓ **2 in corso**
 - (1 Tox ematologica G3 da CHT concomitante)
- ✓ **1 ricaduta locoregionale** → *second look* chirurgico R0
- ✓ **2 PD metastatica** (IL 6-9 mesi)
- ✓ **1 PDV**
- ✓ **22 hanno completato il programma CRT adiuvante**
- ✓ **Tossicità acuta di massimo grado G2**

SUPPORTO
NUTRIZIONALE

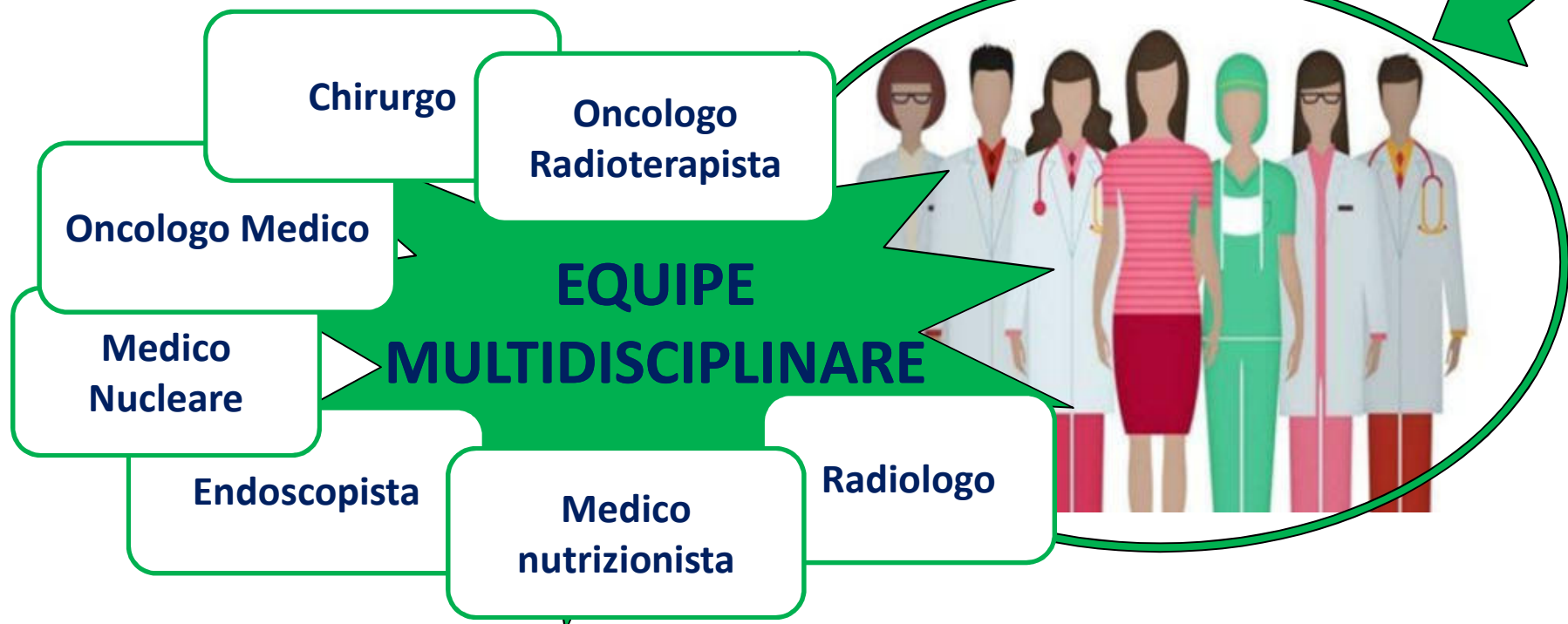
INNOVAZIONE
TECNOLOGICA
IN
RADIOTERAPIA

CONCLUSIONI

1. Lo stato nutrizionale iniziale influenza la prognosi globale (valutazione del performance status in relazione al programma di trattamento!)
2. Mantenere un adeguato supporto nutrizionale per garantire
 - **Mantenimento del buon Performance Status**
 - **Completamento del programma radiochemioterapico**
 - **Fattibilità del tempo chirurgico (nei trattamenti preoperatori)**
3. Innovazione tecnologica in radioterapia permette un **minor tasso di tossicità acuta con maggiore possibilità di mantenere un corretto stato nutrizionale**
4. IGRT + possibilità di CHT concomitante + una più accurata gestione clinica del paziente radioterapico = migliori outcome!
5. Careful individualization!



Facoltà di
Giurisprudenza
Cattedra di
Diritto Civile
Sezione I





edali Civili
scia

Grazie per l'attenzione