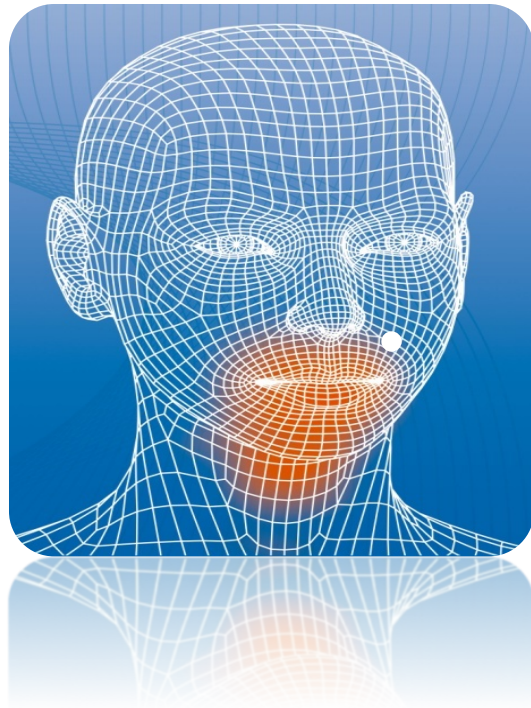


La candidosi orofaringea nel paziente in radioterapia: *una nuova soluzione terapeutica per un trattamento precoce*



Renzo Corvò

Roma – AIRO- 18 Novembre 2012

Le tre classi predominanti di funghi patogeni nell'uomo

**Candida
albicans**

**Cryptococcus
neoformans**

**Aspergillus
fumigatus**

Le tre classi predominanti di funghi patogeni nell'uomo

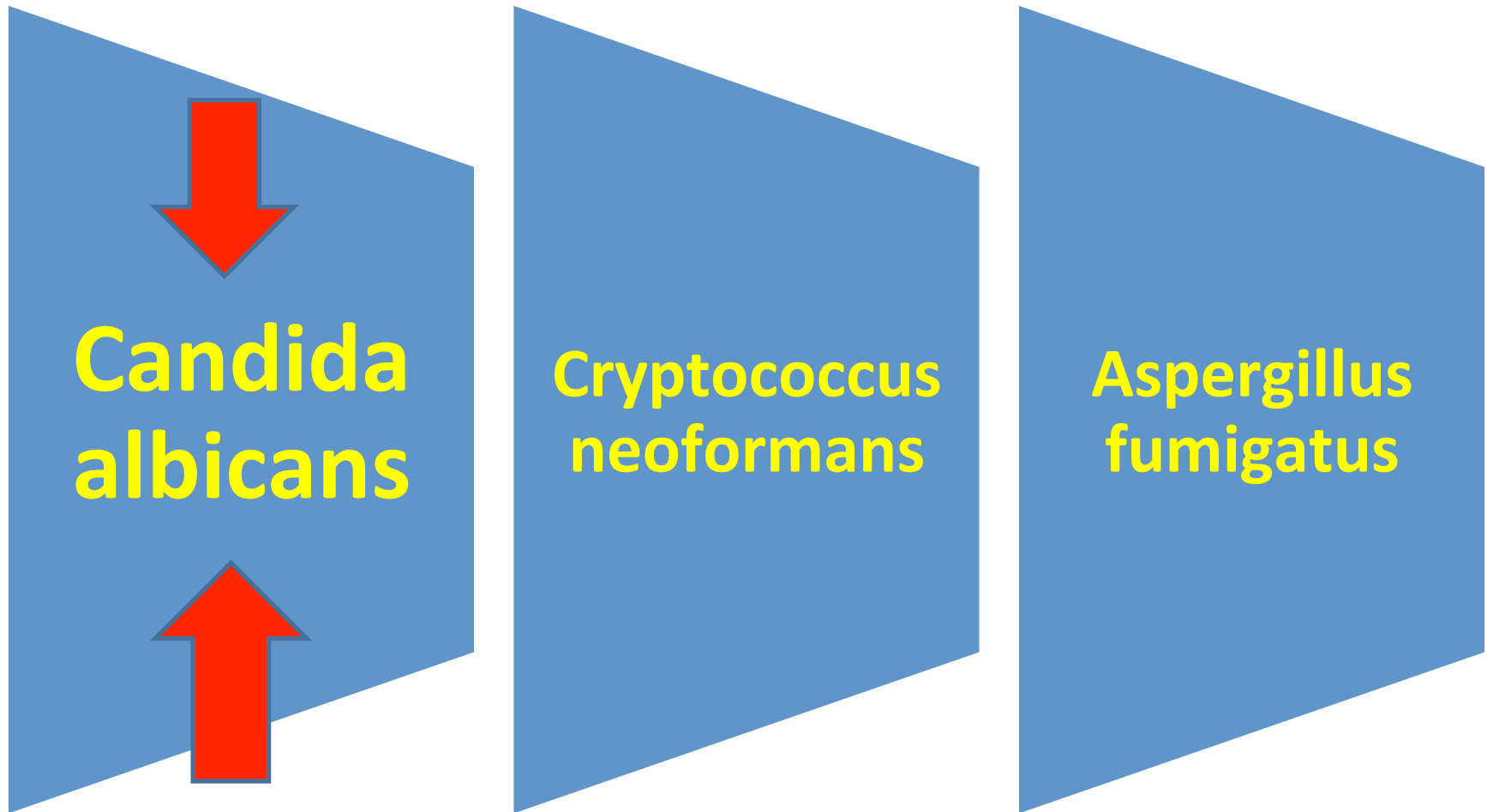


**Candida
albicans**

**Cryptococcus
neoformans**

**Aspergillus
fumigatus**

Le tre classi predominanti di funghi patogeni nell'uomo



RADIOTERAPIA

Systematic review of oral fungal infection

Oral Care Study Group MASCC

→ PREVALENCE OF ORAL FUNGAL COLONIZATION

Cancer Treatment	Prevalence Pre-treatment	Prevalence during treatment	Prevalence post-treatment
All treatments	46.2%	72.2%	70.1%
Chemotherapy alone	47%	72.8%	69%
Radiotherapy alone	50%	74.5%	71.4%

Systematic review of oral fungal infection

Oral Care Study Group MASCC

Lalla R V et al, Support Care Cancer 18:985-992, 2010

→ PREVALENCE OF ORAL FUNGAL INFECTION

Cancer Treatment	Prevalence Pre-treatment	Prevalence during treatment	Prevalence post-treatment
All treatments	7.5%	39.1%	32.6%
Chemotherapy alone	-	38%	-
Radiotherapy alone	7.5%	37.4%	32.6%
Chemo-radiotherapy	7.5%	66%	32.6%

Prevalence and treatment management of oropharyngeal candidiasis in cancer patients.

Results of French Candidoscope Study

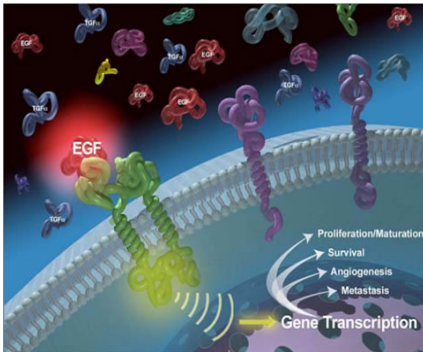
Gligorov j et al, IJROBP 2010

- Multicenter, longitudinal, prospective, observational study
- 2042 patients with cancer with solid tumors or lymphomas
- Overall prevalence of **fungal infection**: **9.6%**
- Increased prevalence in pts with Head & Neck cancer: **30%**
non-HD lymphoma: **19.8%**
- digestive cancer: **19.6%**
-

→ Local antifungal treatments in **75%** of cases:

→ **better compliance with
miconazole mucoadhesive buccal tablet**

Evoluzione dei trattamenti per la cura dei tumori testa collo



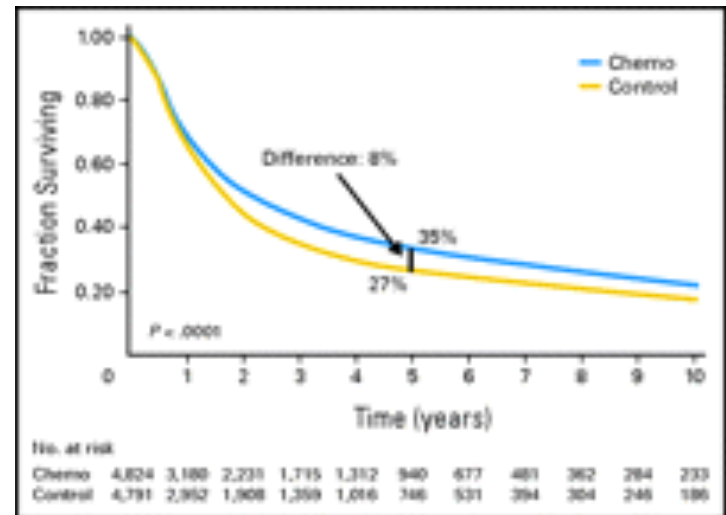
Radioterapia

Chemioterapia

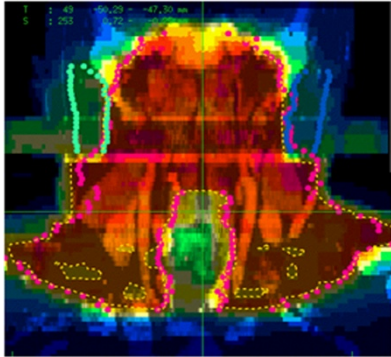
Targeted therapy

Chemo-radioterapia

Radioterapia



Evoluzione dei trattamenti per la cura dei tumori testa collo



Radioterapia 2-D

Radioterapia 3-D

Radioterapia ad intensità modulata



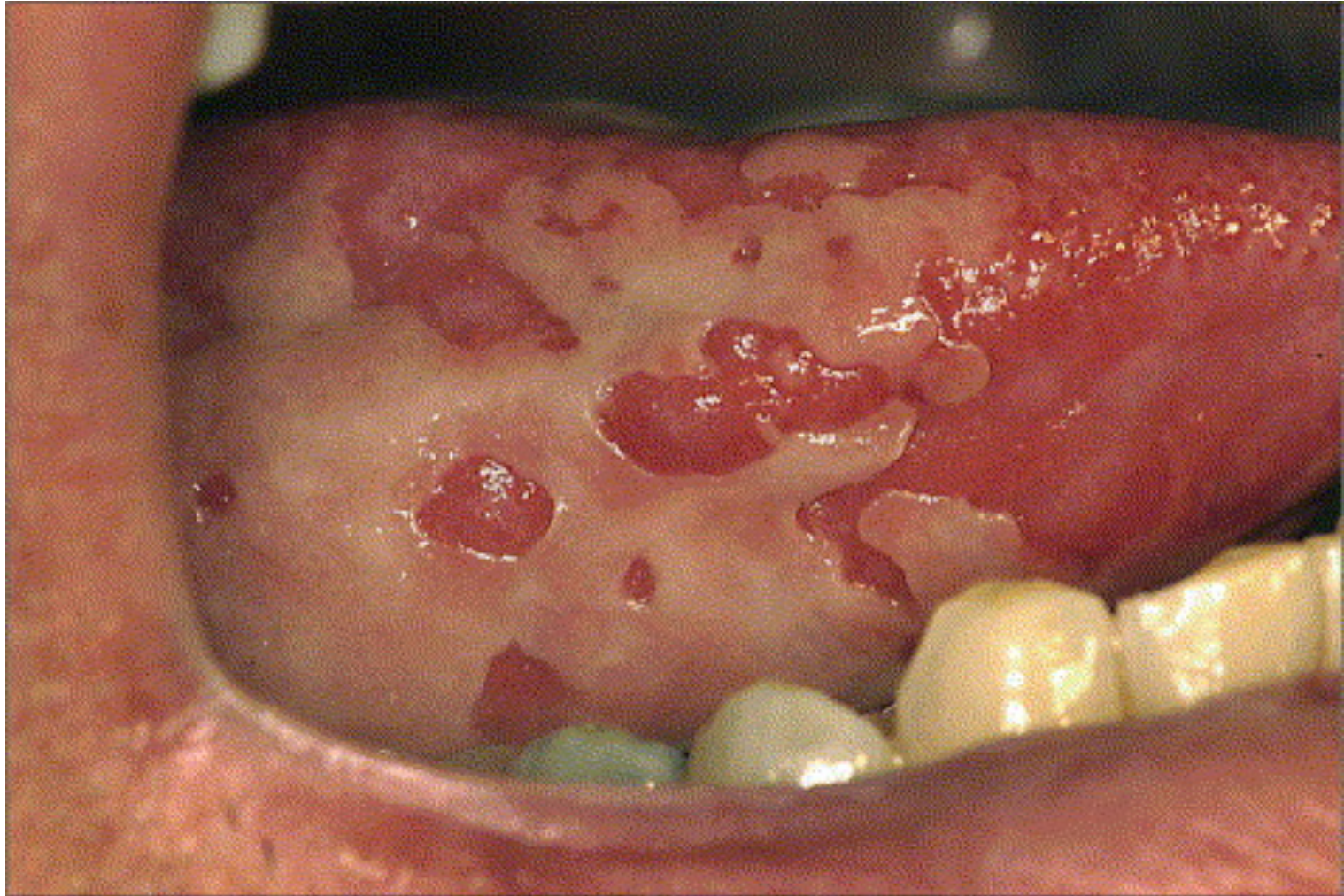
Scenario nel 2012 in HNSCC

- **Evoluzione tecnologica**
 - IMRT
 - IGRT
 - SBRT
- **Accurato “contouring”**
 - **Migliore Quality Assurance e efficacia!**
- **Ancora tossicità acuta !!**
 - - mucosite a chiazze o “hot spot”
 - - bagno mucositico in radioterapia rotazionale
 - **sintomatologia acuta se RT accelerata o con SIB o con chemioterapia**
 - **Xerostomia < 20%**
 - **Migliore Quality of Life?**

Mucosite radio-indotta



Mucosite a chiazze

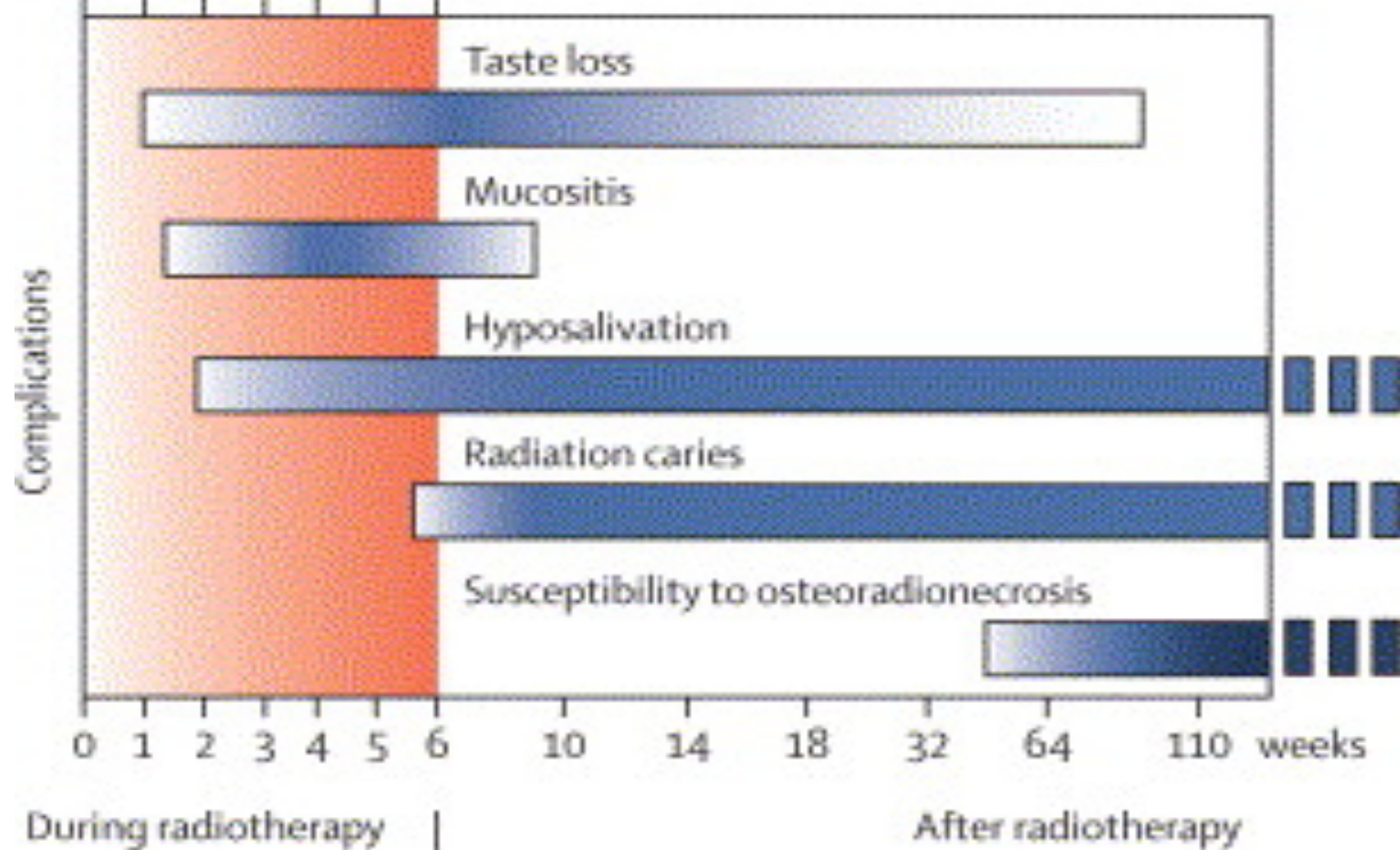


Mucosite chemio-radioindotta



Radiation dose (Gy)

0 20 40 60



Radiation dose (Gy)

0 20 40 60

Complications

candidosi orofaringea

0 1 2 3 4 5 6 10 14 18 32 64 110 weeks

During radiotherapy

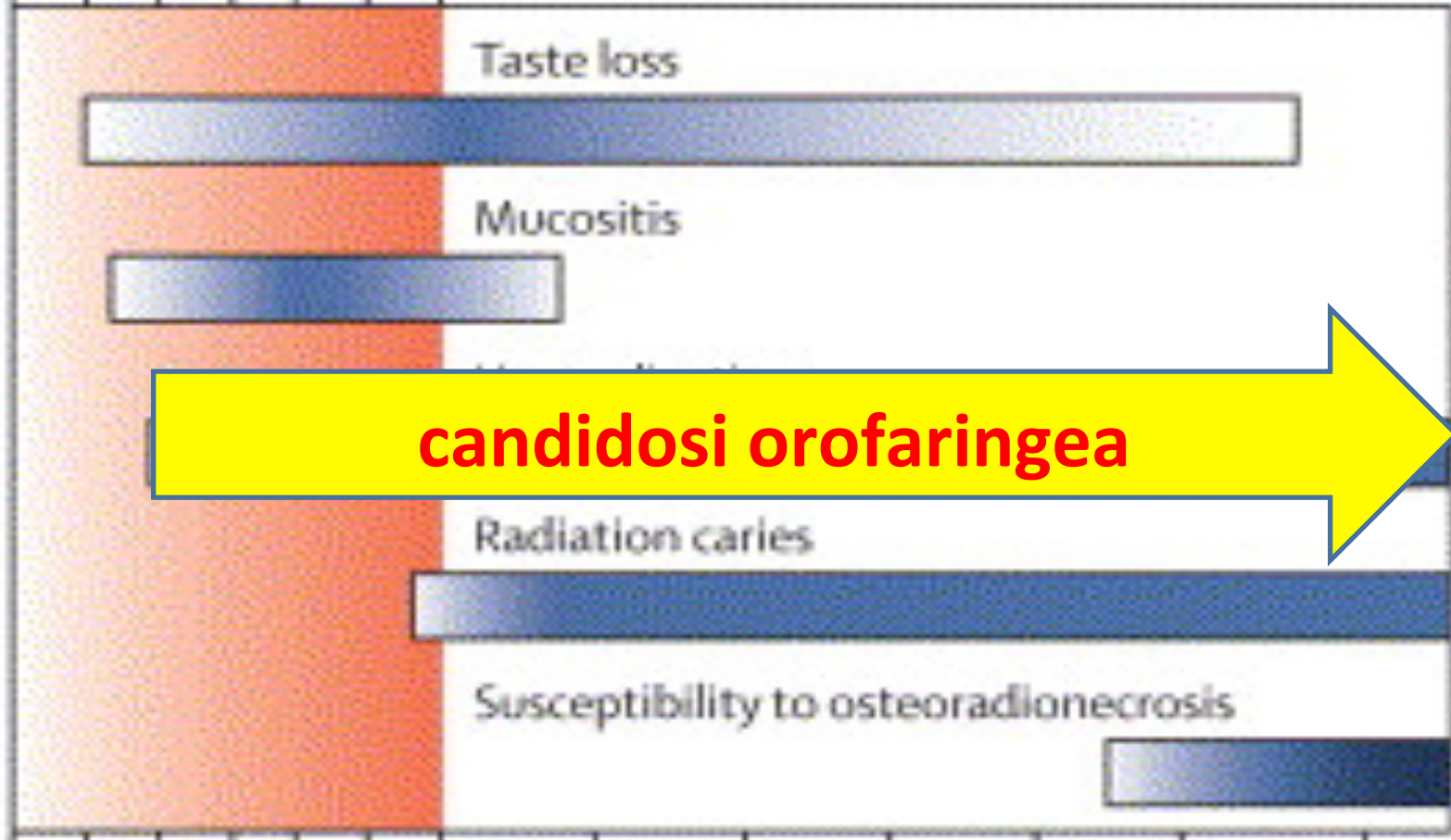
After radiotherapy

Taste loss

Mucositis

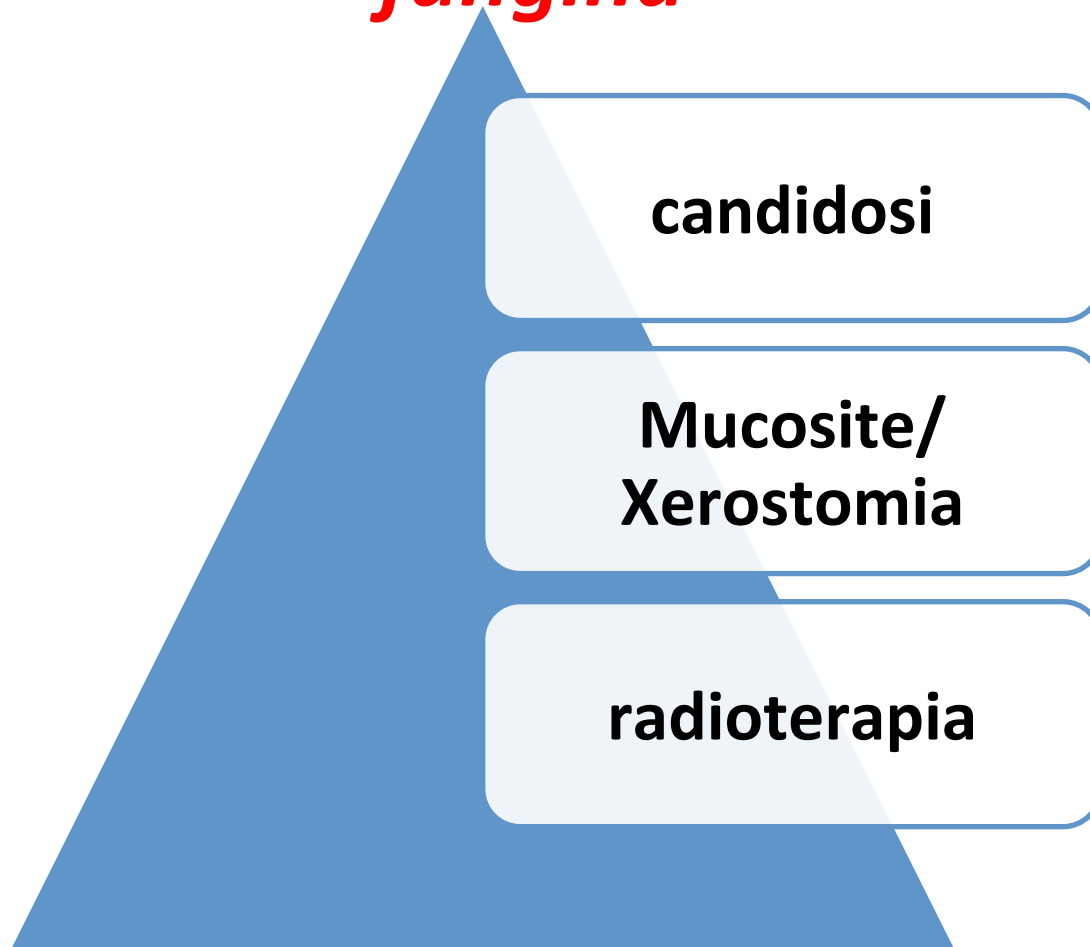
Radiation caries

Susceptibility to osteoradionecrosis



Pazienti con tumore testa collo:

“Popolazione ad alto rischio di infezione fungina”

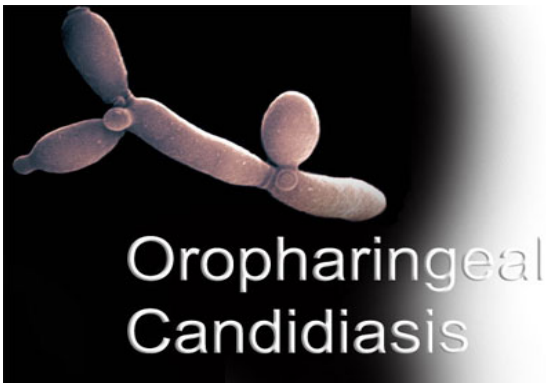


SALIVA

Produce elementi protettivi: istatina , IgA,
Lisozima, mucine, transferrina, lactoferrina, macrofagi,
antileucoproteasi



**Attività inibitoria dell'adesione e della proliferazione
delle candide sulla mucosa orale e faringea**



Una iniziale infezione OPC (non subito trattata) può comportare:

- infezione all'esofago
- Infezione sistemica
- Ospedalizzazione (*con complicazioni del trattamento*)
- Potenziale interruzione della radioterapia
→ *rischio di minore probabilità di cura*

(Oude Lashf 2004, Ramirez-Amador 1997, Gava 1996, Mucke 1997)

Agenti che prevengono le complicanze infettive ed infiammatorie:

- Igiene Orale
- Clorexidina (Agente Antibatterico-Batteriostatico)
- Camomilla/ Malva/ Bicarbonato
- Benzidamina + Acido Ialuronico
Agente con proprietà anti-infiammatorie, anestetiche ed antibatteriche
- Corticosteroidi (!!)
- **Agenti antimicotici**
- Molti altri....

Oropharyngeal Candidiasis (OPC)

- Prevalenza **asintomatica** nel **40%-60%** dei soggetti sani
- Prevalenza d'infezione **sintomatica** nel **7.5%** prima della radioterapia, nel **37.4%** durante la radioterapia e nel **32%** dopo la radioterapia



→ Conseguenze cliniche:

aumento bruciore

disfagia

anoressia

disgeusia

Disgeusia in corso di radioterapia:

“loss of filiform papille with clinical red appearance” MASCC report, 2010

**Taste
change**

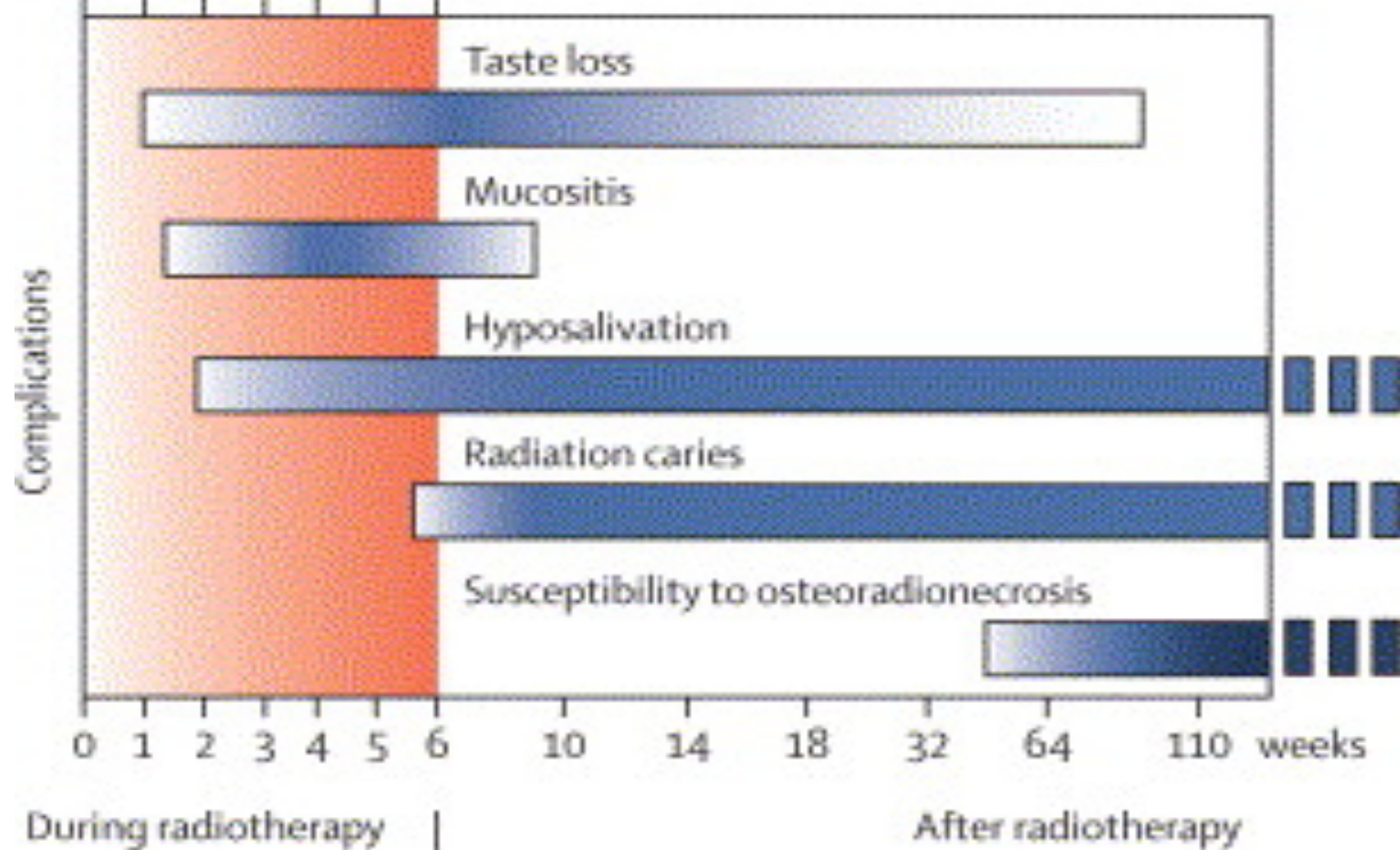
• **During eating**

Foul change

• **Not eating**

Radiation dose (Gy)

0 20 40 60



Radiation dose (Gy)

0 20 40 60

Disgeusia sintomo anche di candidosi

Complications

Mucositis

Hyposalivation

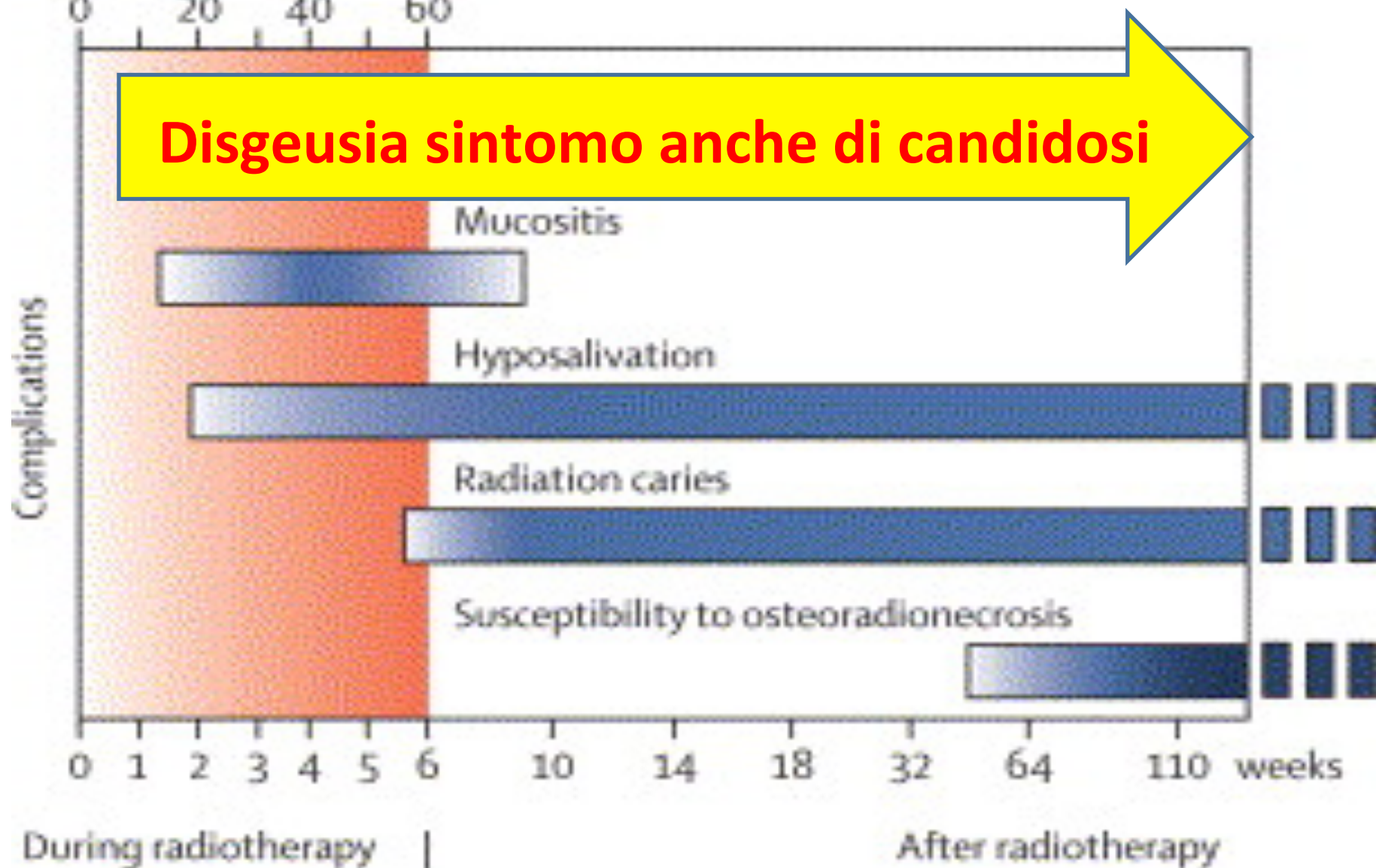
Radiation caries

Susceptibility to osteoradionecrosis

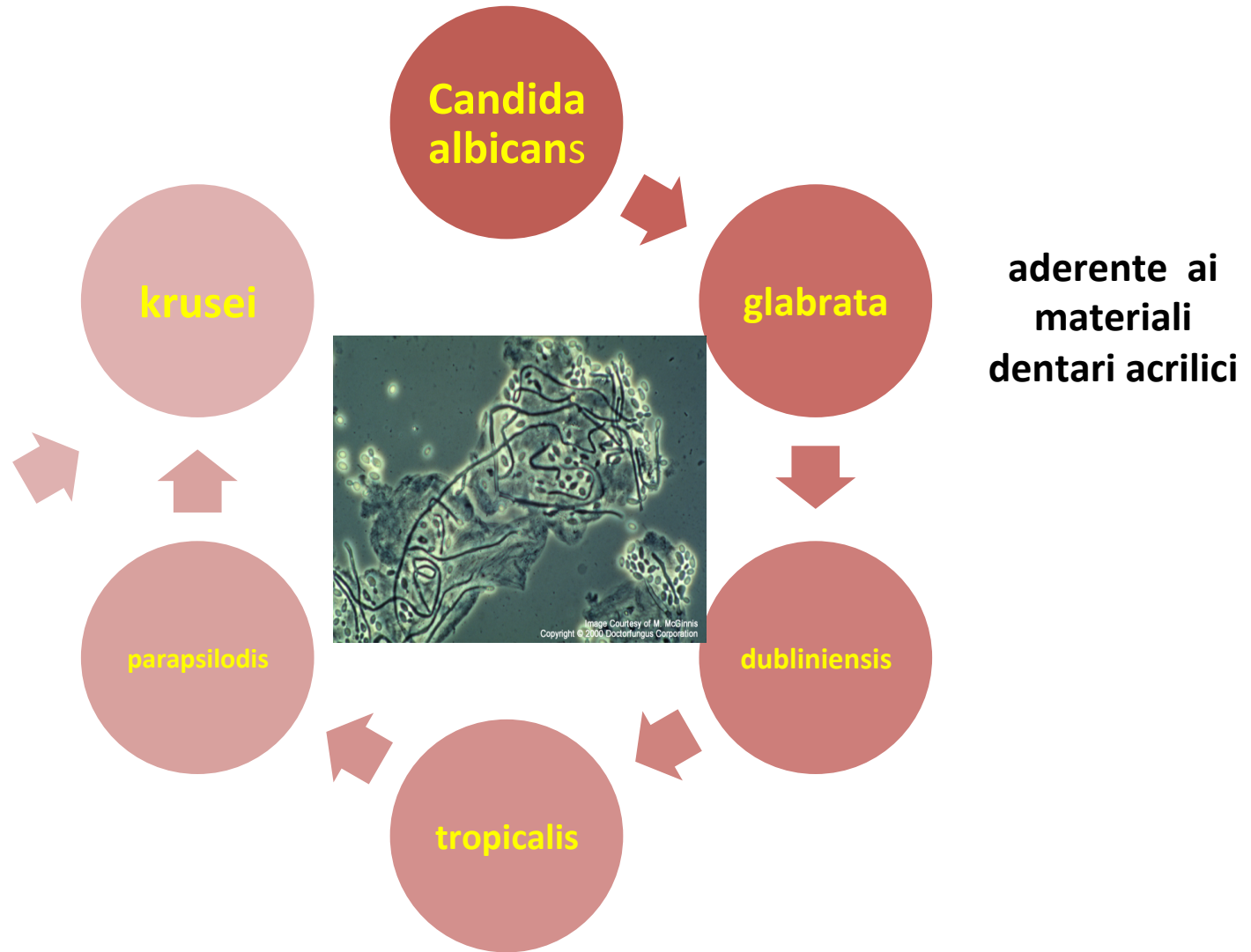
0 1 2 3 4 5 6 10 14 18 32 64 110 weeks

During radiotherapy

After radiotherapy



Esistono circa 150 specie di candide



Più frequenti le candidosi non albicans in corso di

Candida: da “commensale” a “patogena”

Trasformazione fenotipica

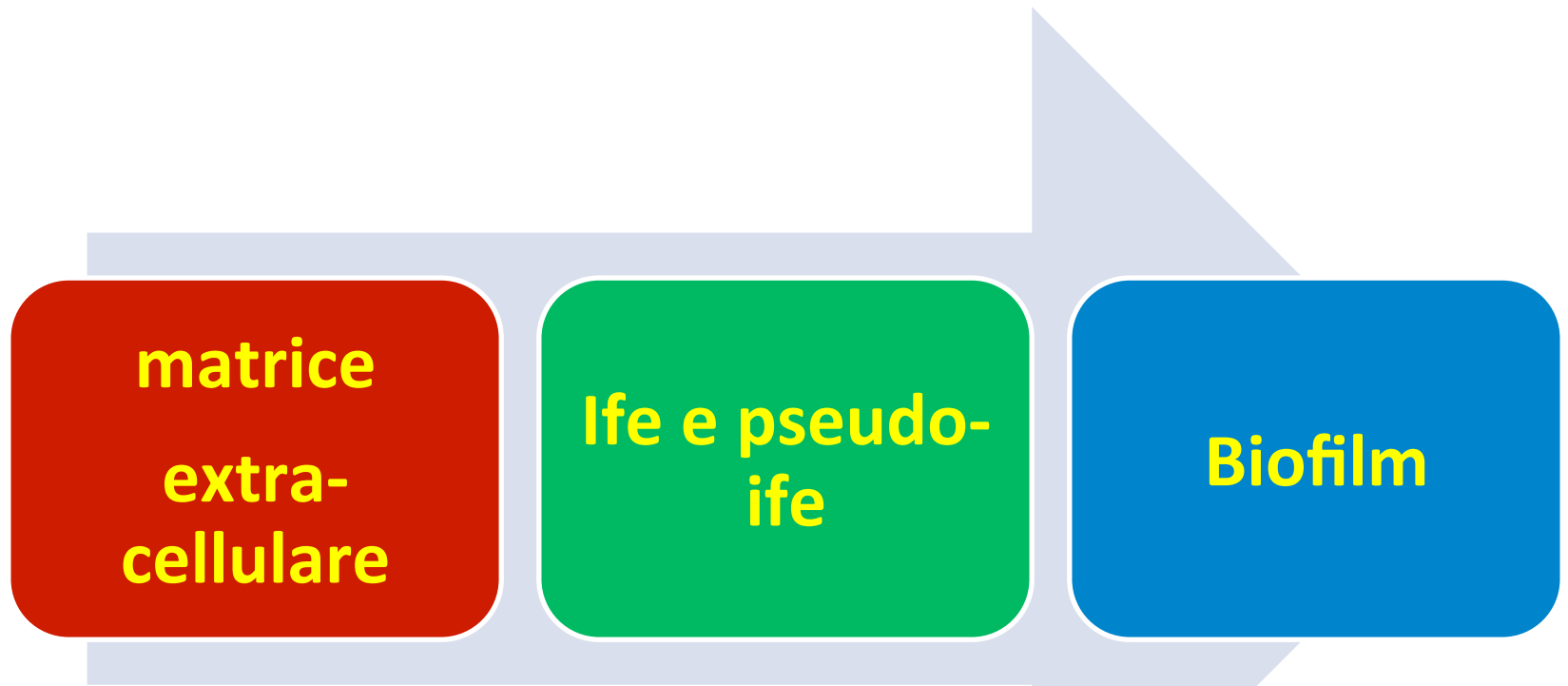
sessile

filamentosa

biofilms

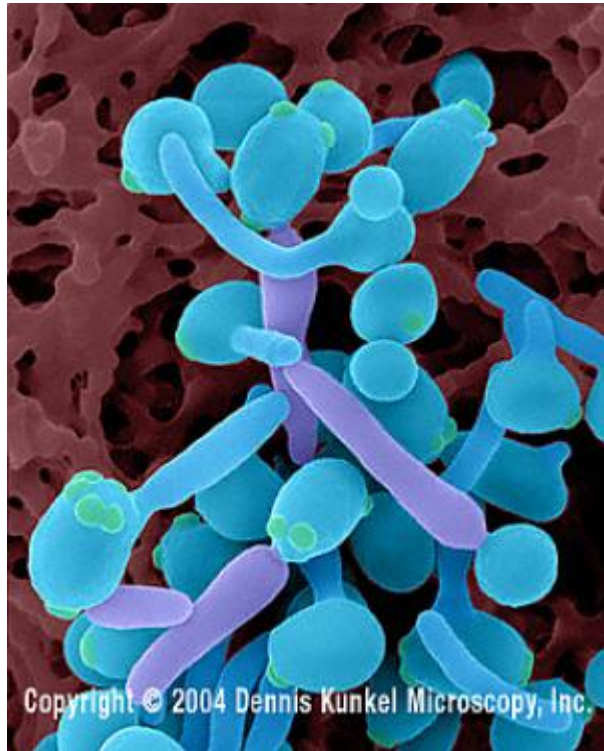
La radioterapia duplica o triplica la colonizzazione di candida e ne aumenta l'adesione alla mucosa e la filamentosità

Candide patogena: modifiche morfo-funzionali



BIOFILM: CONDIZIONE DI DIFESA DELLA CANDIDA


Ife e spore della Candida Albicans




b250844 [RM] © www.visualphotos.com

FATTORI PREDISPONENTI

**mucosite (pH acido) / xerostomia /
malnutrizione/eccesso di zuccheri**



**alterazione dell'immunità naturale
(cellule NK) e acquisita (CD4+)
immunosoppressione**



**aggressività delle candide (biofilms) e
incremento delle candide non albicans
resistenti ai comuni antifungini**



Micosi eritematosa (1)

B. Pinel , T. Cassou-Mounat , R.-J. Bensadoun

Candidose oropharyngée et radiothérapie

Cancer/Radiothérapie Volume 16, Issue 3 2012 222 - 229

<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2011.11.004>

Micosi eritematosa (2)



MUCOSITE E MICOSI



Micosi pseudomembranosa (thrush) (mughetto)



lesioni biancastre adese su mucosa arrossata e secca → rischio cronicità

Candidosi orale pseudomembranosa (thrush) estesa



INFEZIONI FUNGINE



FATTORI PREDISPONENTI IL PASSAGGIO DA COLONIZZAZIONE ASINTOMATICA A CANDIDOSI OROFARINGEA SINTOMATICA

TERAPIA - CORRELATI

TRATTAMENTI LOCALI

Trattamenti cortisonici inalanti

Apparecchi ortodontici

Protesi mobili

Radioterapia

TRATTAMENTI SISTEMICI

Antibiotico terapia protratta

Chemioterapia / mielosoppressione

Trattamenti cortisonici

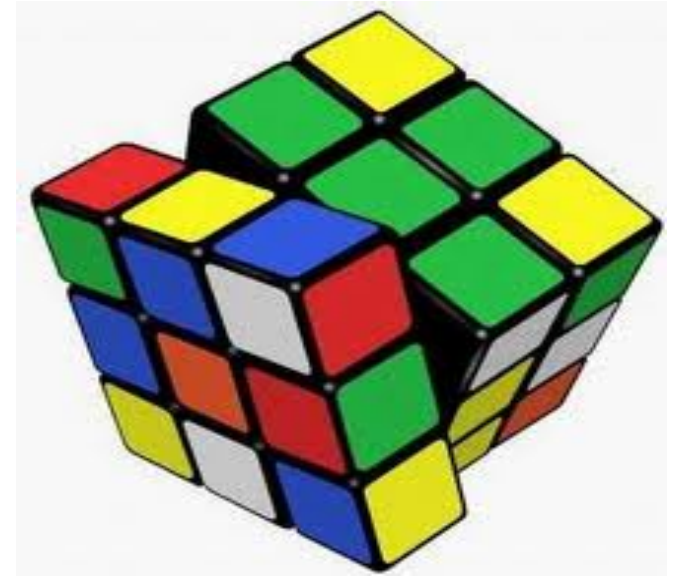
Terapia immunosoppressiva (HIV):
→ utili gli antiretrovirali

Fumo di tabacco / Diabete

LINEE GUIDA

Trattamento della candidosi oro-faringea

Linee Guida e Pratica Clinica



***"Infectious disease Society
of America (IDSA)
recommends topical
agents in early OPC"***

Pappas PG ClinInfect Disease, 2009

THE INFECTIOUS DISEASE SOCIETY OF AMERICA (IDSA) GUIDELINES 2004 - UPDATE 2009

Initial episodes of OPC:

- **Clotrimazole** (*NOT in ITALY*) or **Nystatin** x os 7-14 days

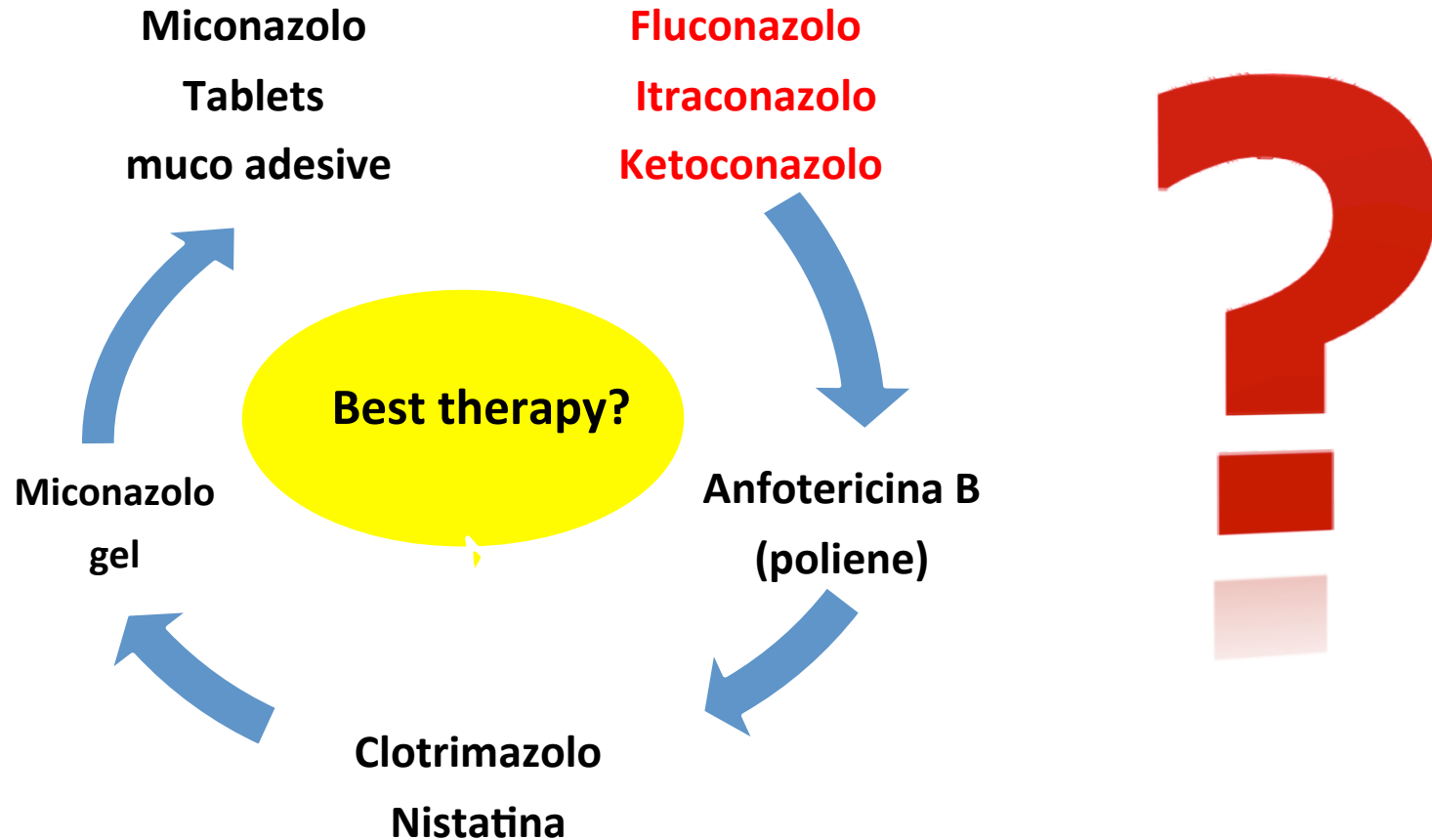
BUT other antifungals

(**Miconazole** gel, Fluconazole suspension) are considered to be superior to Nystatin *in adults with HIV and OPC*

However, fluconazole is a systemic agent

Trattamento delle candidosi orofaringee

Linee Guida



Trattamento delle candidosi orofaringee

Linee Guida



Trattamento delle candidosi orofaringee

Linee Guida



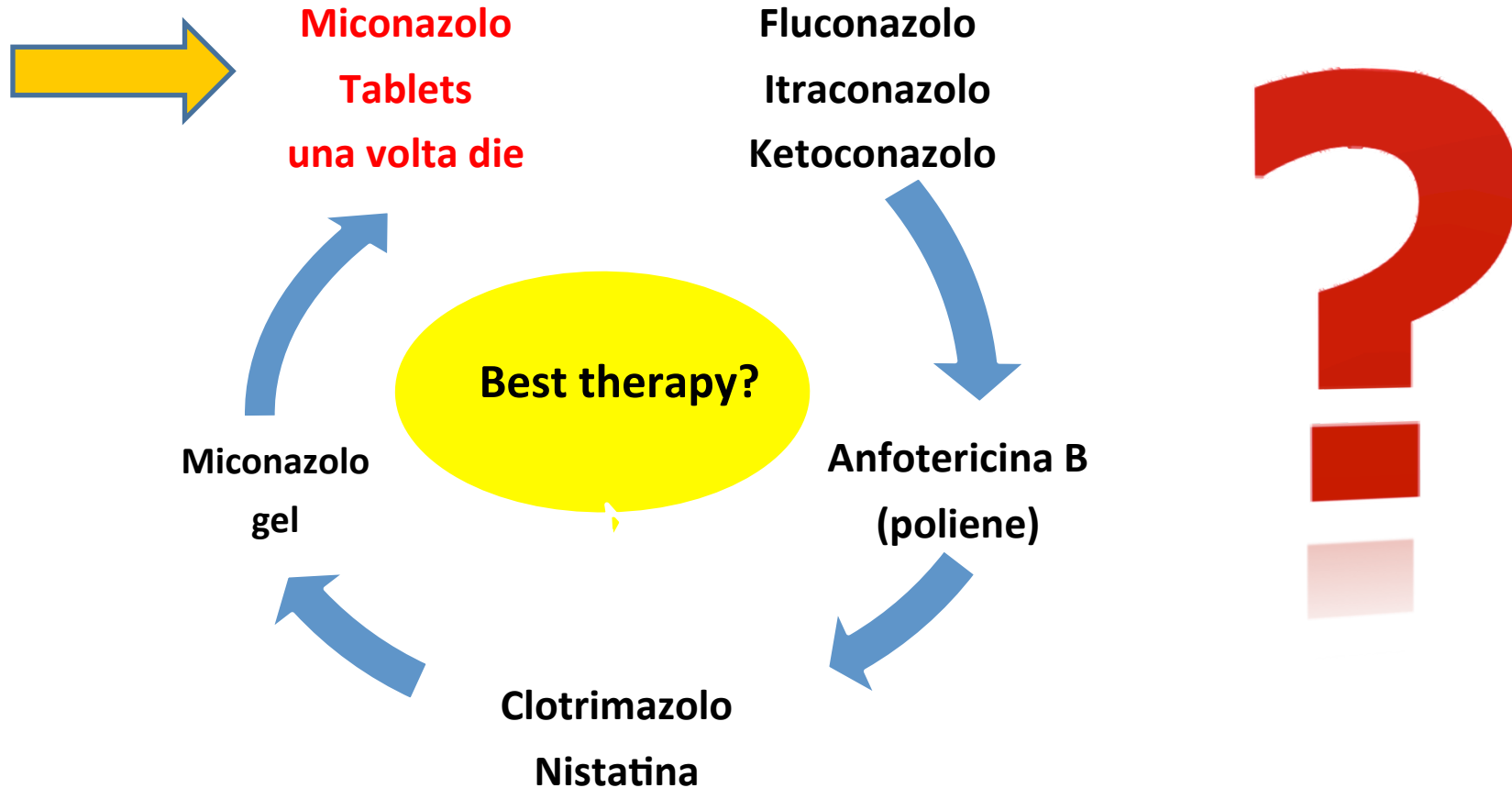
Trattamento delle candidosi orofaringee

Linee Guida



Trattamento delle candidosi orofaringee

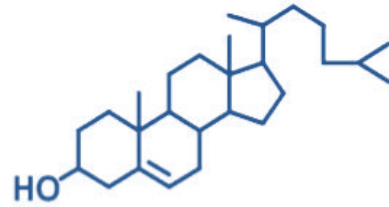
Linee Guida



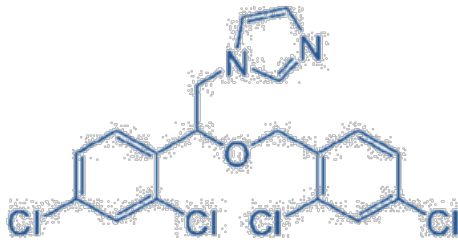
Indicazioni per un buon farmaco antimicotico per il controllo dell'OPC

- **Possibilmente una sola somministrazione /die**
- **Lunga azione terapeutica (> 12 ore)**
- **Elevata concentrazione nella saliva**
- **Non essere cariogeno**
- **Non interferenza con vita quotidiana**
- **Minimi effetti collaterali locali**
- **Assenza di tossicità generale (es. epatica)**
- **Minima interferenza con altri farmaci presi in concomitanza**

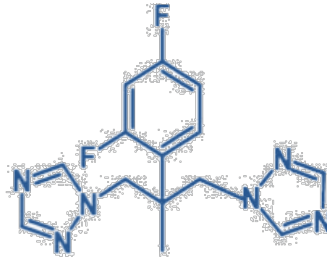
Azoli



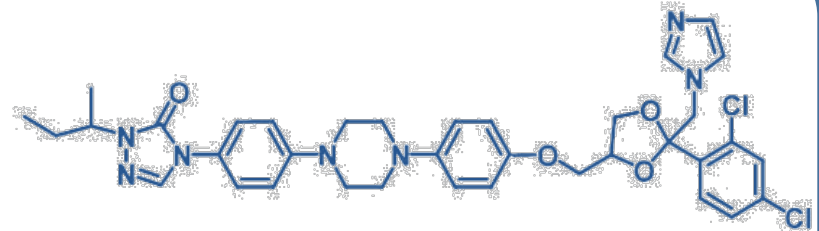
COLESTEROLO



MICONAZOLO



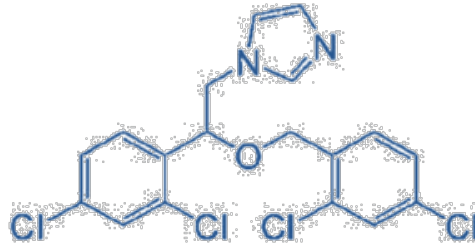
FLUCONAZOLO



ITRACONAZOLO

- **J Lipid Res. 2010 February;51(2):318–323.**
- **Drug Metab Dispos. 2011 July; 39(7): 1221–1226.**

Miconazolo



Antifungino azolico ad ampio spettro

Unico antifungino topico per uso orale negli USA

Minima resistenza alle *Candida albicans*

Valore di MIC 90 (concentrazione inibitoria del 90% degli organismi)

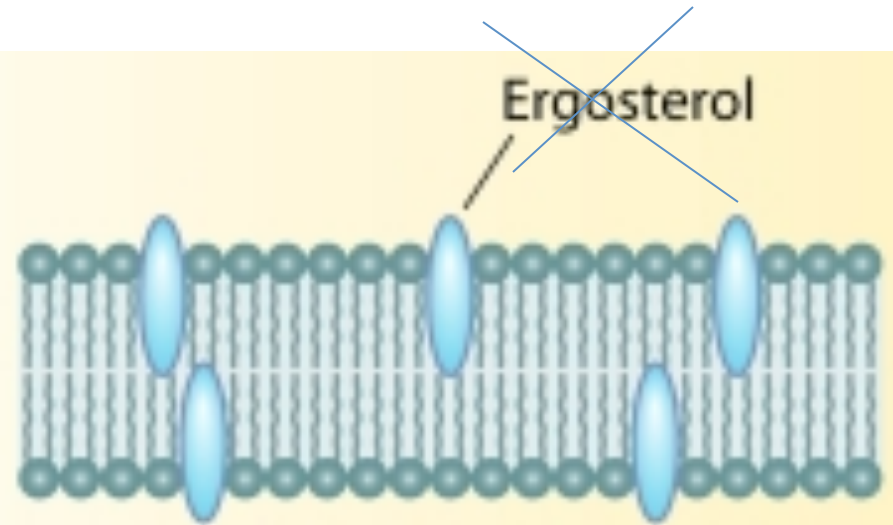
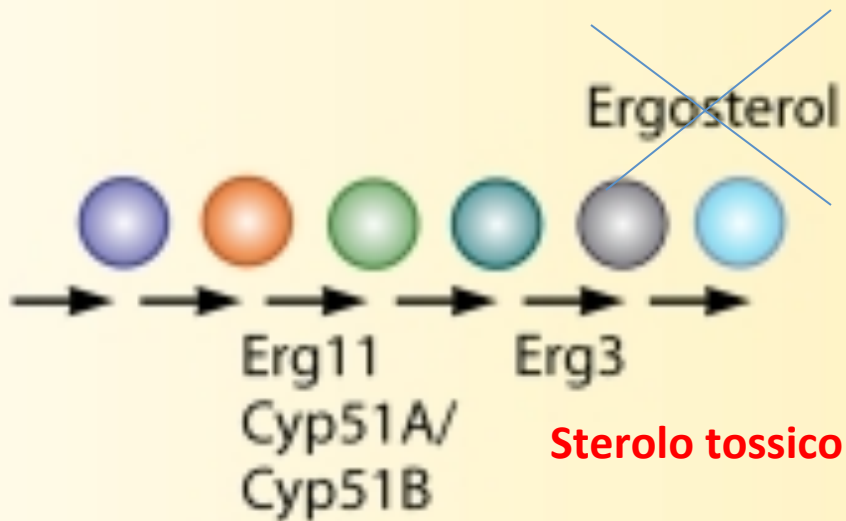
8-12 volte inferiore del fluconazolo

Minimo assorbimento sistemico

- **J Lipid Res. 2010 February;51(2):318–323.**
- **Drug Metab Dispos. 2011 July; 39(7): 1221–1226.**

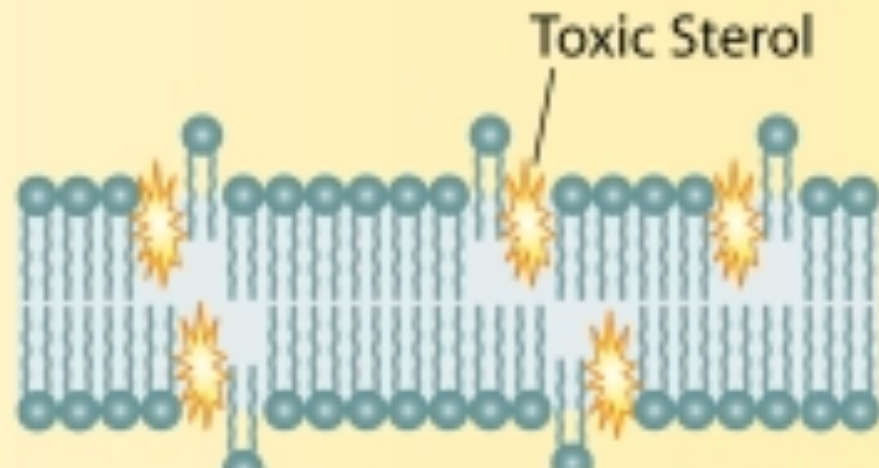
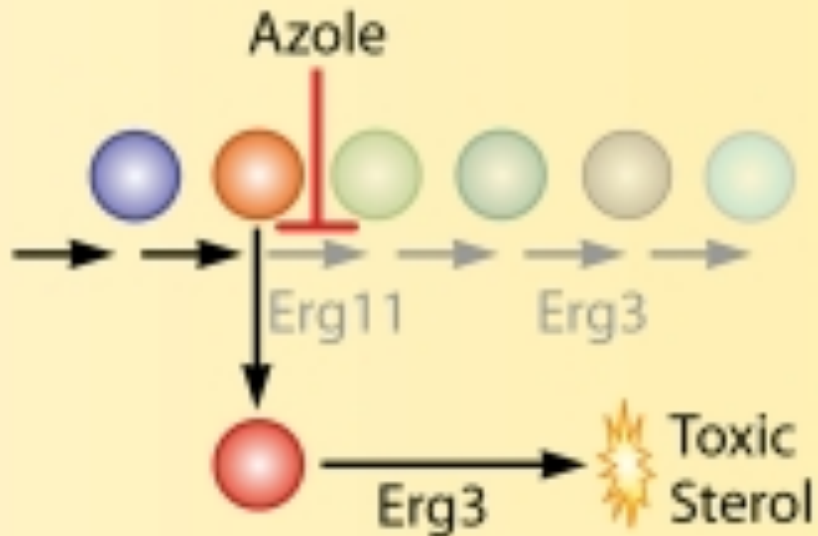
Azoli: meccanismo di azione

Blocco dell'enzima lanosterolo demetilase del citocromo P450



- [Microbiol Mol Biol Rev. 2011 June; 75\(2\): 213–267.](#)

Azoli: meccanismo di azione



- **Microbiol Mol Biol Rev. 2011 June; 75(2): 213–267.**

Miconazolo: antifungino topico dal 1970

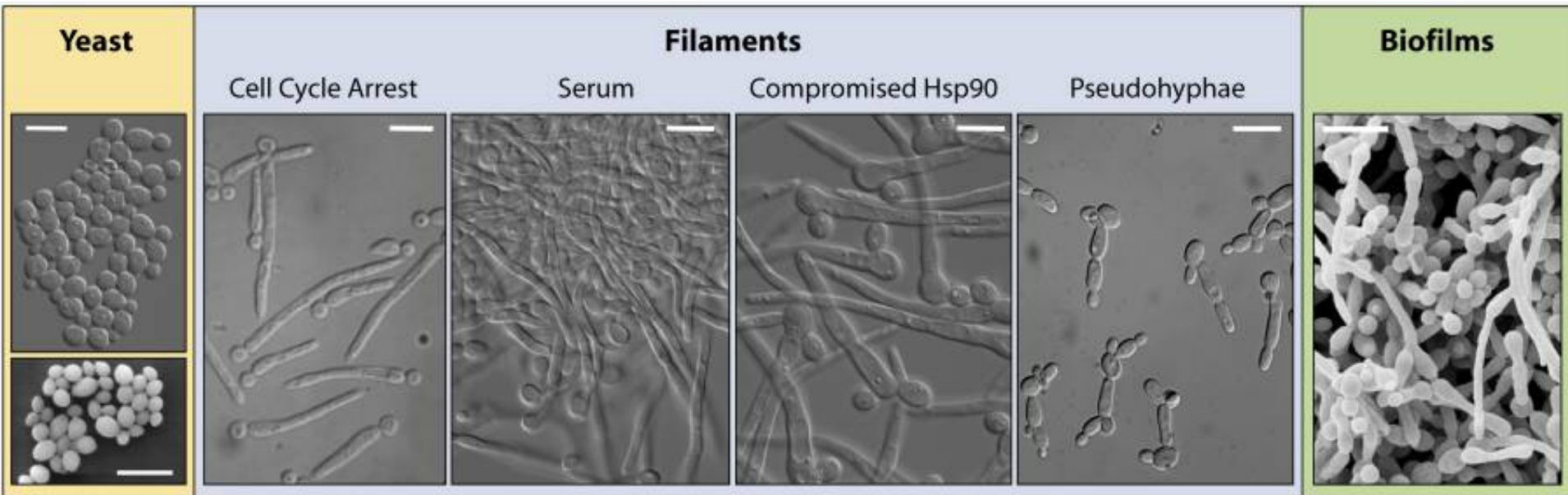
Ulteriori meccanismi di azione

- Induce **produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS)** all'interno della candida causandone la morte per ossidazione

- Danneggia **il citoscheletro di actina**, responsabile della regolazione dell'attività mitocondriale

- Future Microbiol. (2008) 3(3), 265-269

Candida spp: il bersaglio sono i biofilms



- [Microbiol Mol Biol Rev. 2011 June; 75\(2\): 213–267.](#)

Focus on: miconazolo

J Antimicrob Chemother 2010; **65**: 694–700
doi:10.1093/jac/dkq019 Advance publication 3 February 2010

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Fungicidal activity of miconazole against *Candida* spp. biofilms

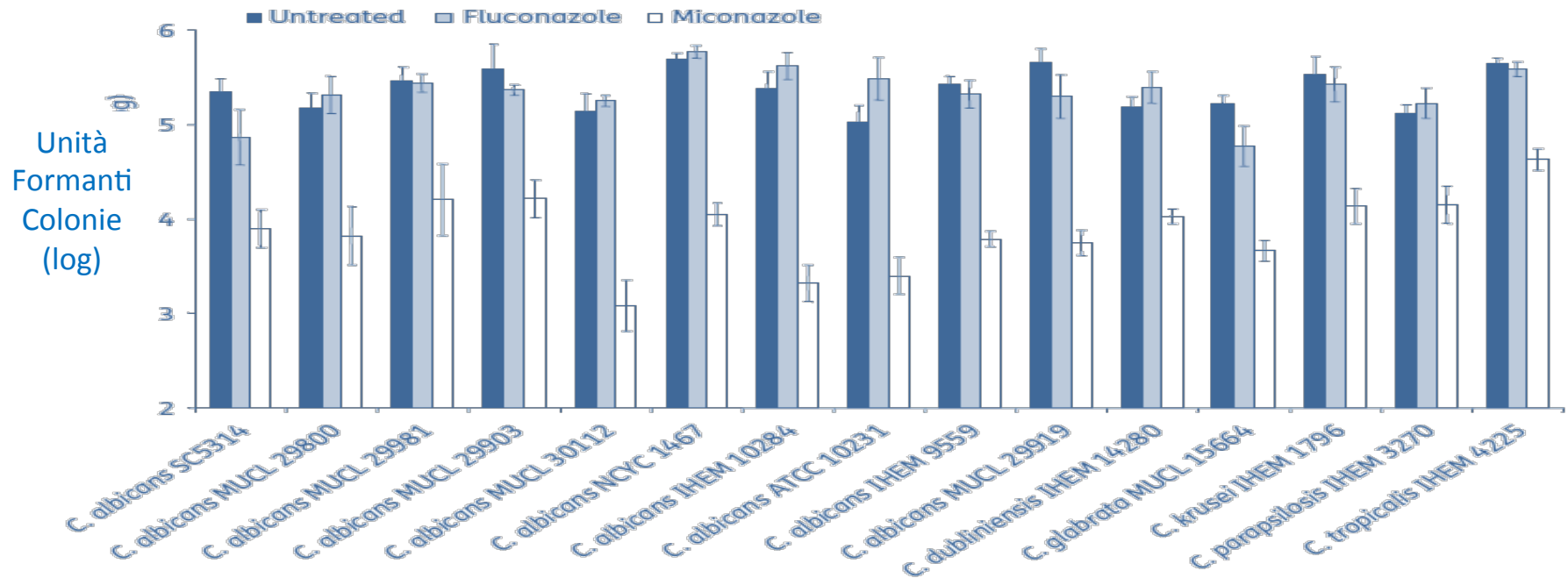
Davy Vandebosch¹, Kevin Braeckmans², Hans J. Nelis¹ and Tom Coenye^{1*}

¹Laboratory of Pharmaceutical Microbiology, Ghent University, Harelbekestraat 72, B-9000 Ghent, Belgium; ²Laboratory of General Biochemistry and Physical Pharmacy, Ghent University, Harelbekestraat 72, B-9000 Ghent, Belgium

biochemisizil auq fizisai farmasi, Ghent Universitil, Harelbekestraat 72, B-9000 Ghent, Beidilw
Γαροιατοιλ ολ farmaceutisai mikrobiologil, Ghent Universitil, Harelbekestraat 72, B-9000 Ghent, Beidilw; Γαροιατοιλ ολ γενερα

οιλ, κημειοβιολογιλ, κελμιο βιοχημειασ, κημια γ' κημια, auq τση κομιλια...

Biofilms: fluconazolo Vs miconazolo



- J Antimicrob Chemother 2010; 65: 694–700.

MIC Fluconazolo vs Miconazolo

Specie di Candida	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida dublinensis</i>
MIC ₉₀ (µg/ml) MICONAZOLO	0.5 (0.008-1.0)	0.12 (0.003-0.25)	0.12 (0.016-0.5)	0.25 (0.016-0.5)	0.25 (0.06-0.5)	0.03 (0.004-0.03)
MIC ₉₀ (µg/ml) FLUCONAZOLO	2.0 (0.25-4.0)	8.0 (1.0-8.0)	2.0 (0.06-2.0)	8.0 (0.12-4.0)	8.0 (2.0-8.0)	0.25 (0.06-4.0)

- J.A. Vasquez et al - Clin Inf Dis; 54 (1480-1484), 2012.
- J.R. Graybill et al. - Antimicrob Agents Chemother; 42 (2938-2942), 1998.

MIC Fluconazolo vs Miconazolo

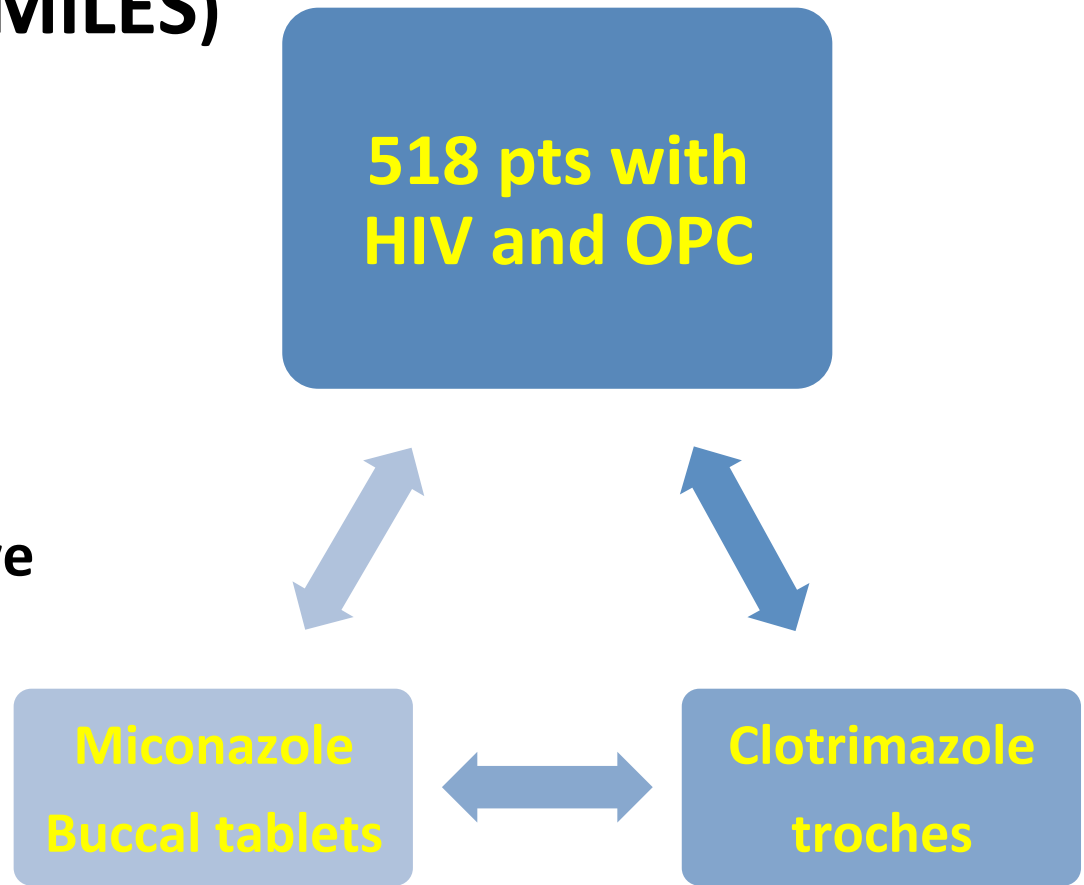
Specie di Candida	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida dublinensis</i>
MIC₉₀ (µg/ml) MICONAZOLO	0.5 (0.008-1.0)	0.12 (0.003-0.25)	0.12 (0.016-0.5)	0.25 (0.016-0.5)	0.25 (0.06-0.5)	0.03 (0.004-0.03)
MIC₉₀ (µg/ml) FLUCONAZOLO	2.0 (0.25-4.0)	8.0 (1.0-8.0)	2.0 (0.06-2.0)	8.0 (0.12-4.0)	8.0 (2.0-8.0)	0.25 (0.06-4.0)

- J.A. Vasquez et al - Clin Inf Dis; 54 (1480-1484), 2012.
- J.R. Graybill et al. - Antimicrob Agents Chemother; 42 (2938-2942), 1998.

Efficacy for OPC in HIV- infected patients (SMiLES)

Vasquez JA et al,
HIV Clinical Trials 2010

Randomized comparative
double-blind- double-
dummy trial

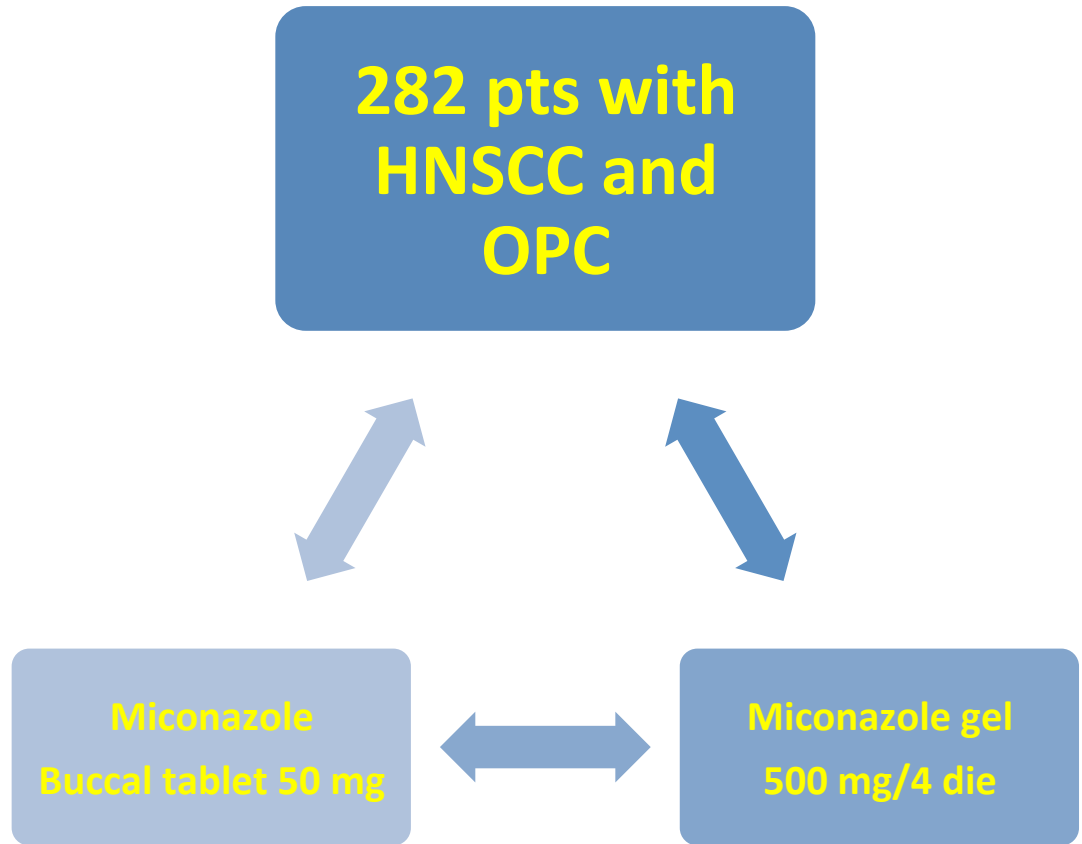


“L’impiego unico giornaliero del miconazolo mucoadesivo ha ottenuto risultati non inferiori (risposte complete in > 65%) all’impiego del clotrimazolo, 5 volte al giorno”

Efficacy for OPC in patients receiving H&N radiation therapy

Bensandoun R.J et al
Cancer 2007

Miconazole **50 mg** muco-adhesive buccal tablets vs Miconazole **500 mg** gel in the OPC treatment



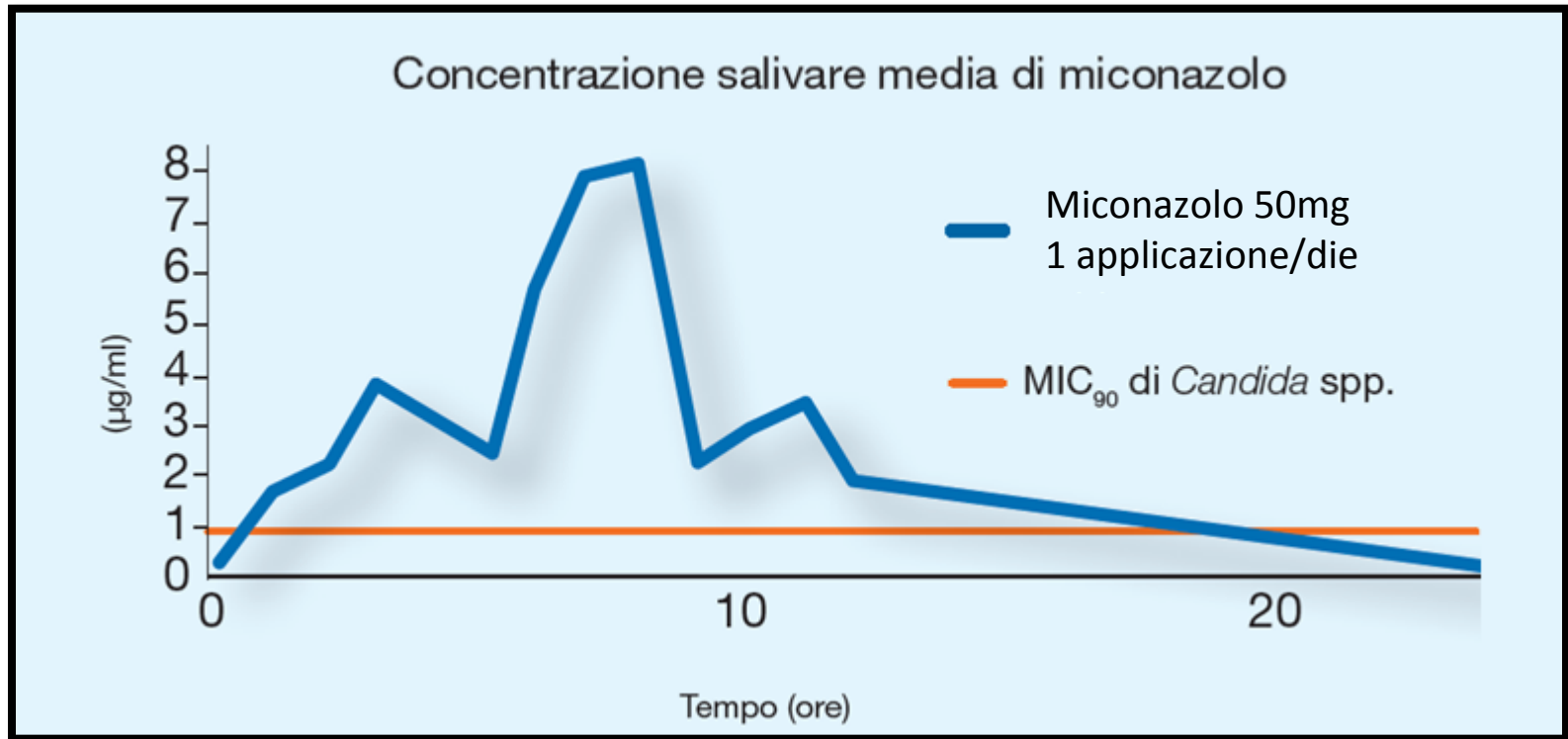
“L’impiego unico giornaliero del miconazolo mucoadesivo ha ottenuto risultati non inferiori al miconazolo gel”
La compliance al miconazolo 50 mg è stata migliore

Miconazolo compresse mucoadesive 50 mg / 1 volta die



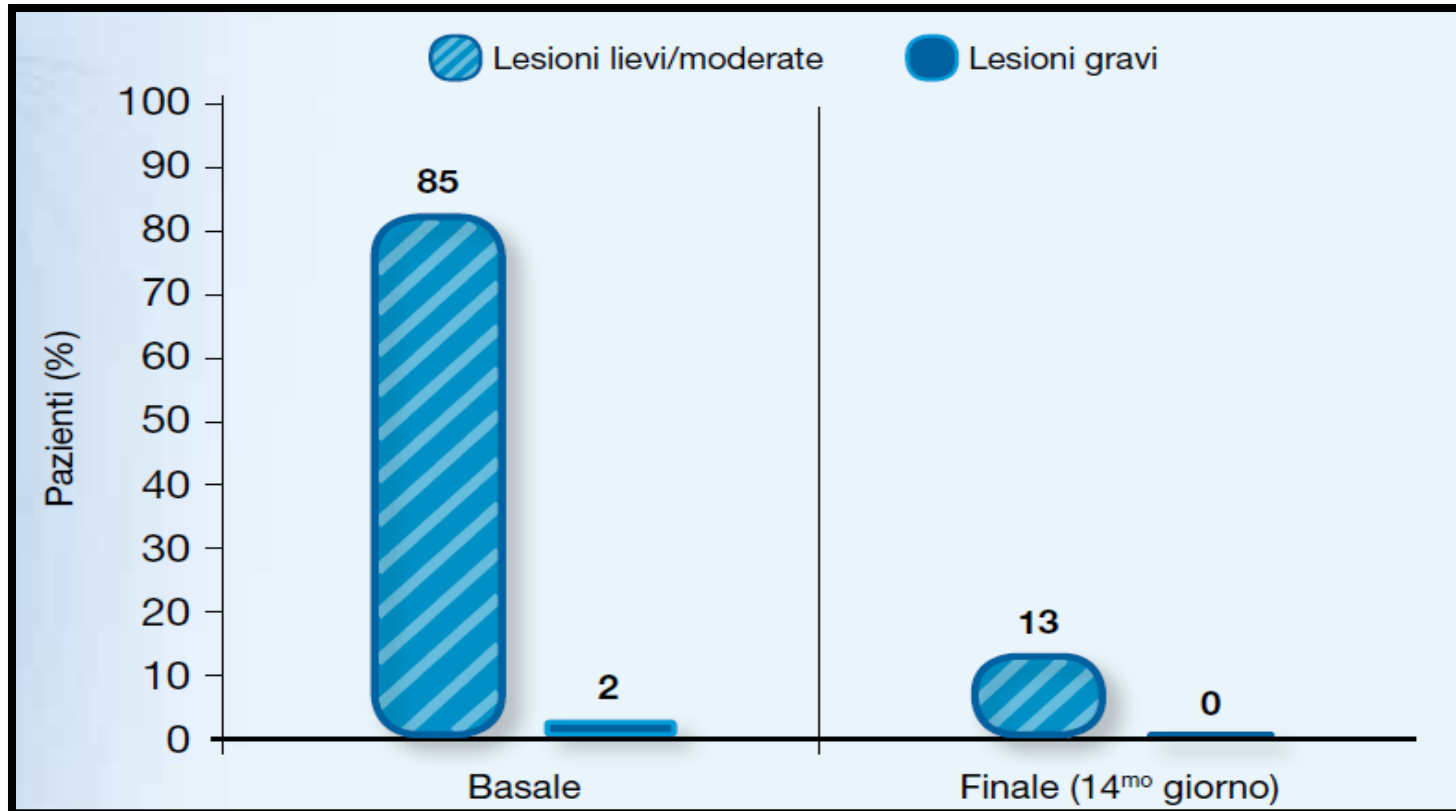
- Expert Rev Anti Infect Ther. 2011 January; 9(1): 13–17.

Miconazolo cpr buccali muco-adesive



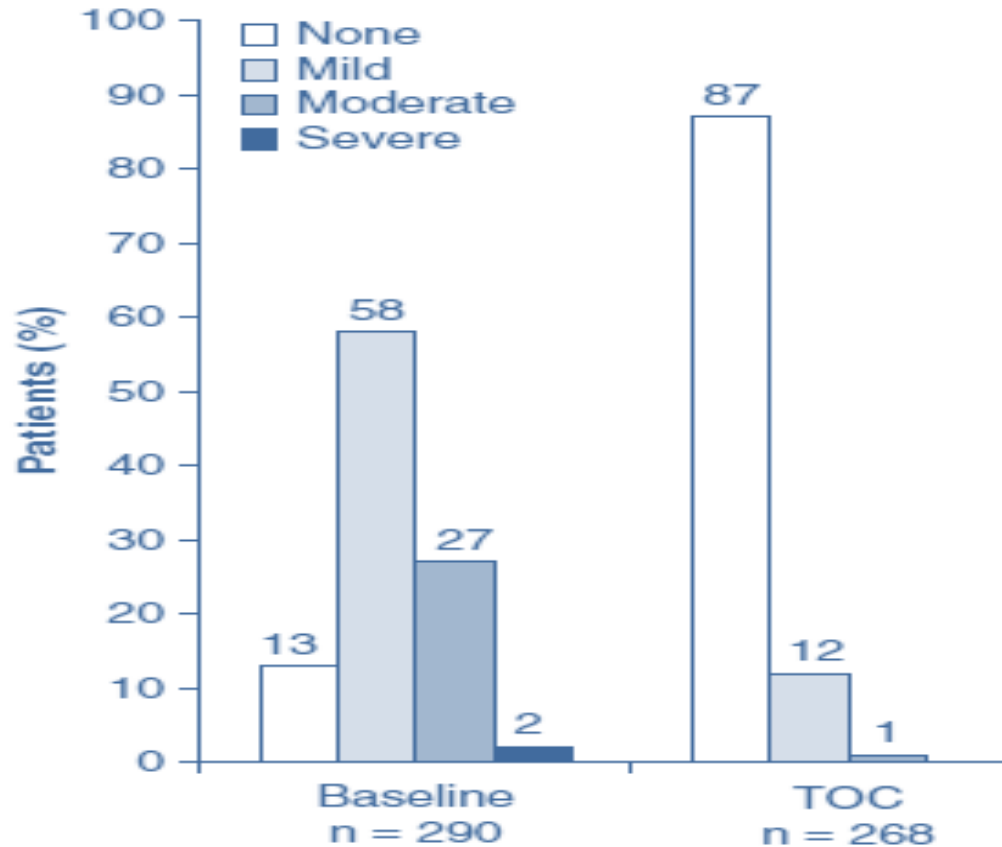
- J.M. Cardot et al. - Br J CP; 58a (345-351), 2004.
- J.A. Vasquez et al - Clin Inf Dis; 54 (1480-1484), 2012.

Miconazolo cpr buccali muco-adesive



- HIV Clin Trials. 2010 Jul-Aug;11(4):186-96.

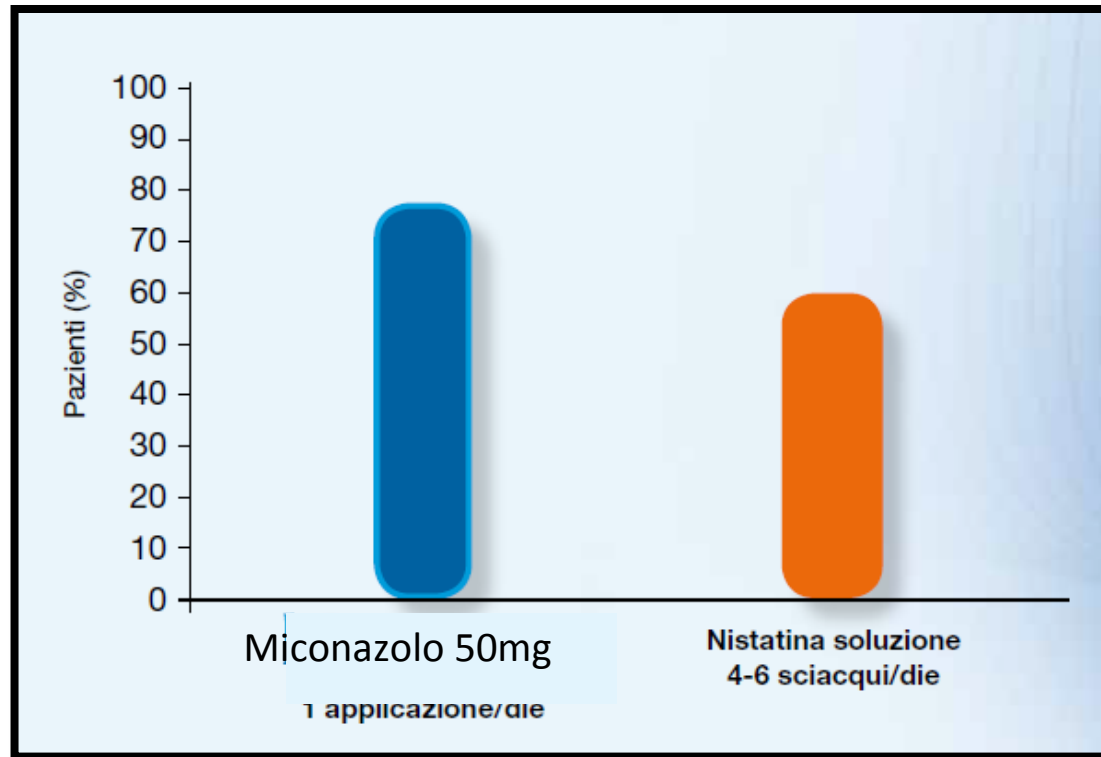
Miconazolo cpr buccali muco-adesive



- HIV Clin Trials. 2010 Jul-Aug;11(4):186-96.

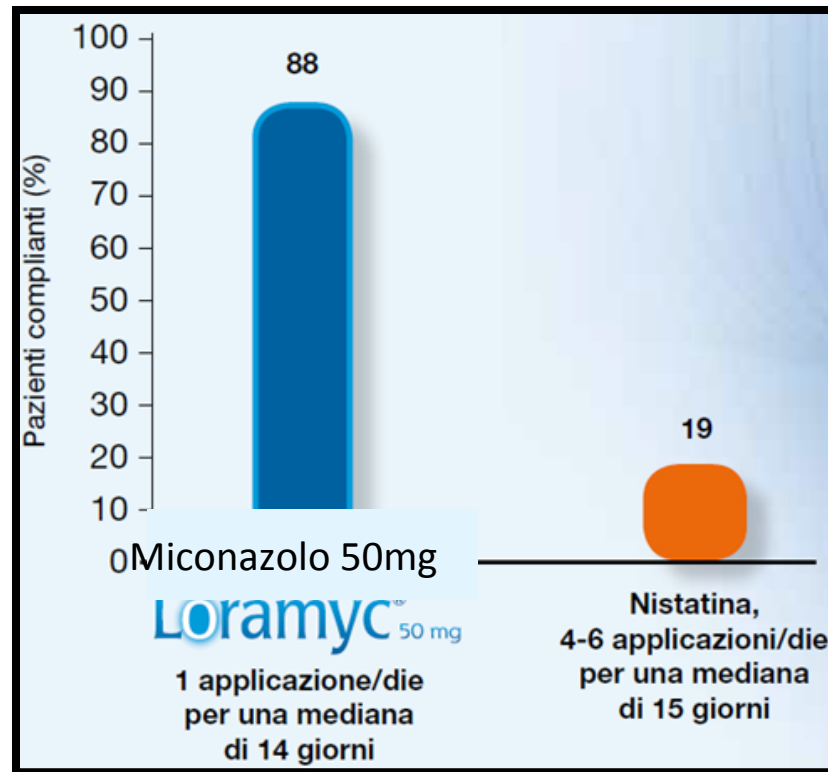
TEST OF CURE

Loramyc: efficacia



- I.J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jun 1;80(2):532-9 (CANDIDOSCOPE).

Loramyc: compliance (from French Candidoscope)



- I.J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Jun 1;80(2):532-9.

Miconazolo cpr mucoadesive: avvertenze

- **Alternare il posizionamento in fossa canina tra emilato dx e sn (durata di adesione circa 15 ore)**
- **Qualche problematica in pazienti con protesi dentarie per l'adesione della compressa**
- **Evitare la concomitanza di impiego con warfarin (potenziamento effetto anticoagulante), con fenintoina e con ipoglicemici**

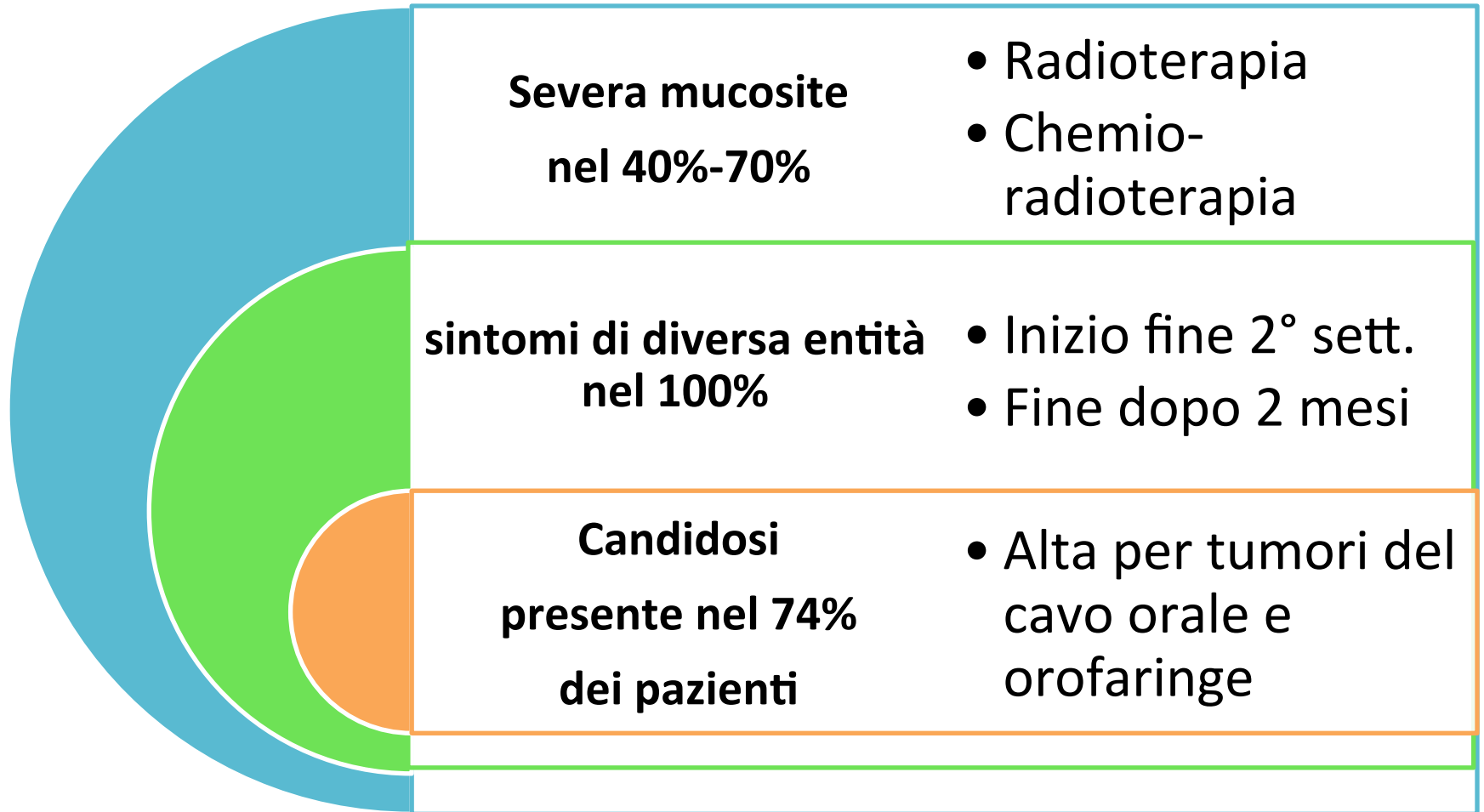
Indicato l'utilizzo in prevenzione?

- Forse **sì** se:
 - - trattamento chemio-radioterapico è intensificato per stadi localmente avanzati
 - condizioni di immunocompromissione
 - -precoce sintomatologia locale soggettiva
 - -rapida insorgenza di mucosite
 - - radioterapia con tecnica 2-D o 3-D del cavo orale (elevato rischio di insorgenza di micosi)
- → **spesso l'insorgenza di OPC clinica può essere rapida (es. nel week-end)**

L'utilizzo preventivo di micosi radio(chemio)indotte con Miconazolo cpr buccali mucoadesive:

- **può evitare la rapida insorgenza di un quadro conclamato di OPC prevenendo la necessità di una terapia sistemica**
- **evita l'eventuale "sospensione" della radioterapia**
- **può limitare la tossicità locale radio-indotta con migliore stato nutrizionale del paziente**

Conclusioni (1)



Conclusioni (2)

Sulla base del quadro obiettivo e sintomatologia	<ul style="list-style-type: none">• Antimicotico topico
Miconazolo compresse muco adesive	<ul style="list-style-type: none">• Ottima compliance• Alta efficacia
Durata del trattamento	<ul style="list-style-type: none">• 7-14 gg ma individualizzare il trattamento

Conclusioni (3)

monitoraggio del paziente

Attento controllo nel follow-up

Elevato rischio di ricaduta OPC fino a 6 mesi

Minimo rischio 18 mesi dopo la (chemio) radioterapia

Conflict of interest disclosure

R. Corvò

Invited expert in Loramyc Board

Therabel Gienne, Milan, Italy