

AIRO TAORMINA 27 Ottobre 2013

*“Candidosi orofaringee
nel paziente oncologico radio-trattato:
razionali di trattamento con
ITRACONAZOLO Soluzione Orale”*

FILIPPO ALONGI

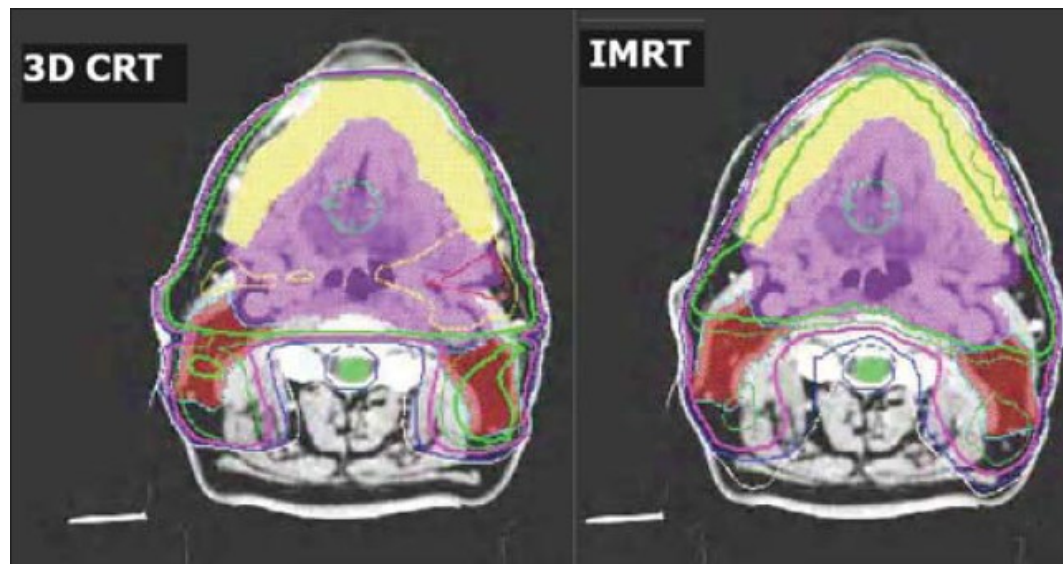
**Radioterapia e Radiochirurgia
Humanitas Cancer Center**

Evoluzione tecnologica in Radioterapia

IS THERE A “MUCOSA-SPARING” BENEFIT OF IMRT FOR HEAD-AND-NECK CANCER?

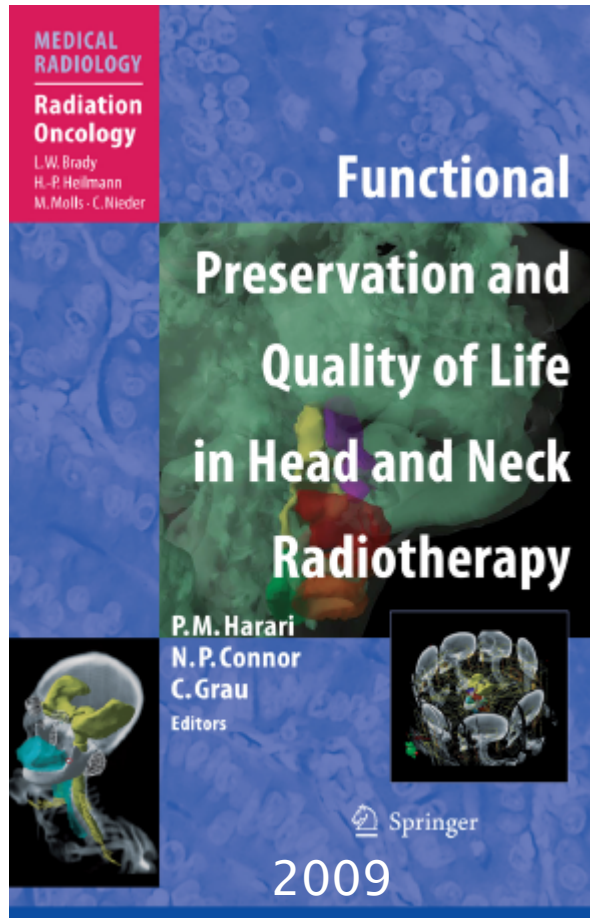
GIUSEPPE SANGUINETI, M.D.,* EUGENE J. ENDRES, C.M.D.,† BRANDON G. GUNN, M.D.,*
AND BRENT PARKER, PH.D.†

“Intensity-modulated radiation therapy can be potentially provide more mucosal sparing than traditional approaches”



..ma nonostante *parotid sparing, mucosa sparing*..
mucosite e micosi attiniche non sono scomparse..

Radioterapia & Candidosi



L'incidenza di **candidosi orofaringea** in pazienti con neoplasie del distretto testa e del collo sottoposti a radioterapia è stato segnalato essere alto:

- 62% durante il trattamento
- 75% alle successive visite post trattamento

Candidosi: identikit del paziente RT a rischio

Support Care Cancer (2011) 19:737–744
DOI 10.1007/s00520-011-1154-4

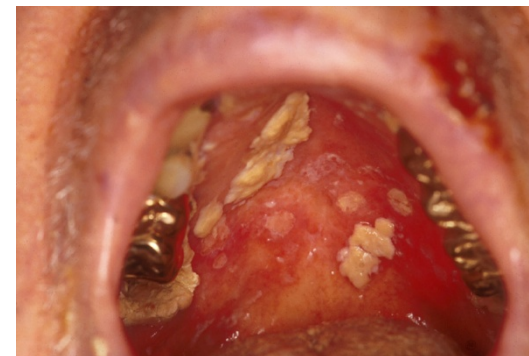
REVIEW ARTICLE

Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011

Rene-Jean Bensadoun • Lauren L. Patton •
Rajesh V. Lalla • Joel B. Epstein

“Increased risk of clinical disease is seen in people who smoke tobacco products”

“Hyposalivation increases the risk of colonization and infection, as does the use of oral prostheses”



Radioterapia & Candidosi

CA CANCER J CLIN 20 12;62:400-422

Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy

From Cancer Treatment to Survivorship

Joel B. Epstein, DMD, MSD, FRCD(C), FDS RCS (Edin)¹; Juliette Thariat, MD, PhD²; Rene-Jean Bensadoun, MD, HDR³;
Andrei Barasch, DMD, MDSc⁴; Barbara A. Murphy, MD⁵; Leanne Kolnick, MD⁶; Leslie Popplewell, MD⁷; Ellie Maghami, MD, FACS⁸

“...Oropharyngeal candidiasis can result in pain, dysgeusia, anorexia, malnutrition, and esophageal infection leading to dysphagia”



Quindi una **diagnosi corretta** e una **terapia appropriata e mirata** sono cruciali nel prevenire la cascata sintomatologica in cui può evolvere la candidosi



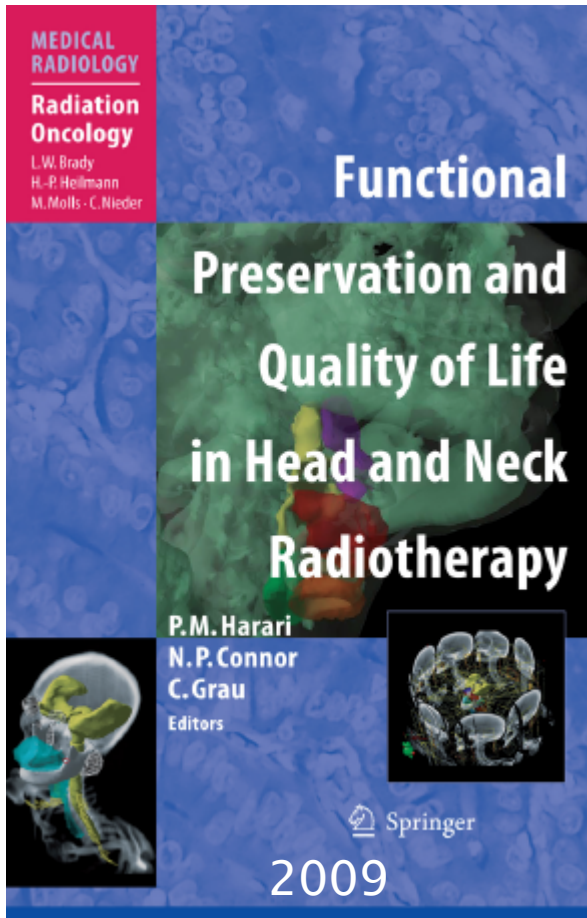
Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

5. Ritieni che la candidosi orofaringea sia un evento frequente?			
		Response Percent	Response Count
a. Sì, nel 20% circa		15.1%	13
b. Sì, nel 30-40% circa		83.7%	72
c. No, è inferiore al 10%		1.2%	1
		answered question	86
		skipped question	0

Corvo' R. et al. Abstract AIRO TAORMINA 2013

Radioterapia & Candidiasi



- Pazienti con **Xerostomia** devono essere monitorati costantemente per la candidosi durante e dopo la radioterapia.



Iposcialia/Xerostomia e Candidosi

Support Care Cancer (2003) 11:207–225
DOI 10.1007/s00520-002-0407-7

REVIEW ARTICLE

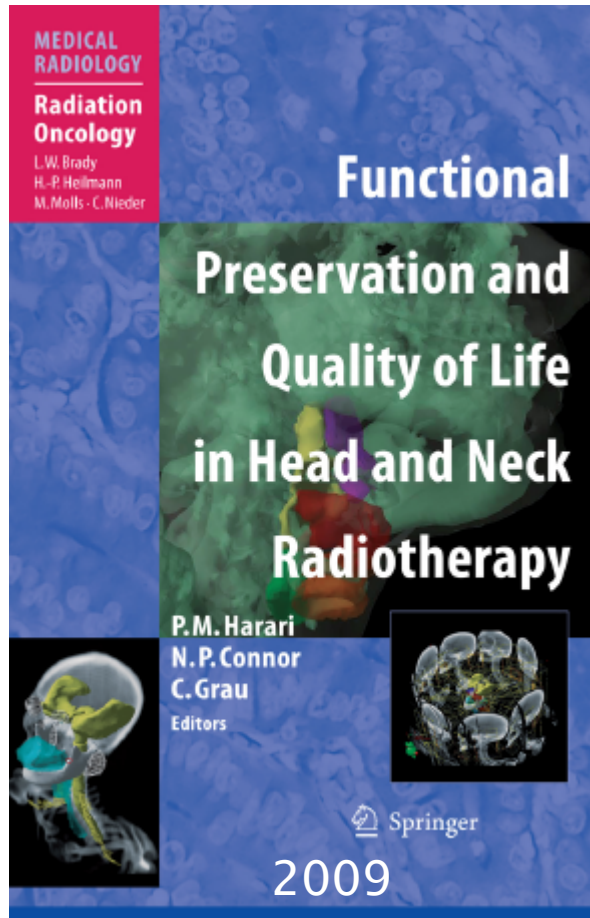
Siri Beier Jensen
Anne Marie Pedersen
Jesper Reibel
Birgitte Nauntofte

Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy



- “..When **salivary glands** are exposed to radiation, **atrophy and degeneration** are observed. This leads to a **reduction in salivary**”
- “..Low salivary flow is **more significant after 1800 cGy**, corresponding to the second week of radiotherapy”.
- “..Atrophy of salivary gland results in acidification of the pH saliva, decreased antimicrobial capacity, and decreased cleansing of the mouth, facilitating the presence of **Candida** species, which increases the risk of oral candidosis”

Radioterapia & Candidiasi



- Spesso è difficile distinguere tra candidosi e **mucosite attinica**, ma l'infezione deve essere sospettata in pazienti con sintomi di intenso bruciore a bocca e lingua, indipendentemente dai segni clinici.



Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

6. A che quadro obiettivo riesci a riconoscere una candidosi orofaringea?			
		Response Percent	Response Count
a. Micosi eritematosa		26.7%	23
b. Micosi pseudo membranosa localizzata (mughetto)		77.9%	67
c. Micosi pseudo membranosa estesa		8.1%	7
d. Cheilite angolare		8.1%	7
		answered question	86
		skipped question	0

Corvo' R. et al. Abstract AIRO TAORMINA 2013

Radioterapia & Candidiasi






- **La micosi (Candidosi)** è causa essa stessa di **complicazioni** sia direttamente sia per la sovrapposizione con la restante tossicità.
- Il conseguente **disturbo nella alimentazione e idratazione** può ulteriormente **peggiore la tossicità acuta** con netto peggioramento della **qualità di vita**, incremento della probabilità di **interruzioni del trattamento radiante** con possibile riflesso sulla probabilità di cura e **maggiore probabilità di ricorso alla nutrizione artificiale fino al ricovero ospedaliero**.



Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

16. Nella tua esperienza la micosi è sempre associata ad incremento della tossicità?			
		Response Percent	Response Count
Si, sempre		45.3%	39
Si, qualche volta		53.5%	46
No, mai		1.2%	1
		answered question	86
		skipped question	0

Corvo' R. et al. Abstract AIRO TAORMINA 2013

Mucosite & Candidiasi → interruzioni RT



Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 78, No. 3, pp. 675–681, 2010
 Copyright © 2010 Elsevier Inc.
 Printed in the USA. All rights reserved
 0360-3016/\$—see front matter

doi:10.1016/j.ijrobp.2009.08.004

CLINICAL INVESTIGATION

1997–2003:3864 pts

Head and Neck

EFFECT OF RADIOTHERAPY INTERRUPTIONS ON SURVIVAL IN MEDICARE ENROLLEES WITH LOCAL AND REGIONAL HEAD-AND-NECK CANCER

MEGAN DANN FESINMEYER, PH.D., M.P.H.,* VIVEK MEHTA, M.D.,† DAVID BLOUGH, PH.D.,*‡
 LAURI TOCK, M.H.A.,* AND SCOTT D. RAMSEY, M.D., PH.D.*‡

*Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; †Swedish Medical Center, Seattle, WA; and ‡School of Pharmacy, University of Washington, Seattle, WA.

Table 3. Median survival and hazard of death in head-and-neck cancer patients with interruptions in radiotherapy vs. patients with no interruptions in therapy*

Tumor site	No interruptions, n (%)	With interruptions, n (%)	Median survival (mo), no interruptions	Median survival (mo), interruptions	HR	95% CI	p
Hypopharynx	68 (77)	27 (23)	33.7	36.6	0.80	(0.46–1.37)	0.41
Larynx	1346 (85)	245 (15)	66.9	37.3	1.68	(1.41–2.00)	<0.001
Nasal cavity	55 (81)	13 (19)	60.9	40.2	1.14	(0.43–3.04)	0.79
Nasopharynx	64 (60)	42 (40)	51.8	47.5	1.12	(0.64–1.97)	0.68
Oral	429 (77)	128 (23)	31.0	21.8	1.17	(0.92–1.48)	0.21
Pharynx	614 (74)	221 (26)	36.4	35.2	.97	(0.80–1.17)	0.75
Sinus	202 (75)	69 (25)	34.7	23.3	1.17	(0.84–1.63)	0.37
Salivary gland	284 (83)	57 (17)	57.8	38.5	1.41	(0.98–2.00)	0.06

Abbreviations: HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

* Median survivals and HRs adjusted for tumor stage (localized/regional), chemotherapy (yes/no), categorical age, sex, race, urban vs. rural residence, and Charlson Comorbidity Index.



Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

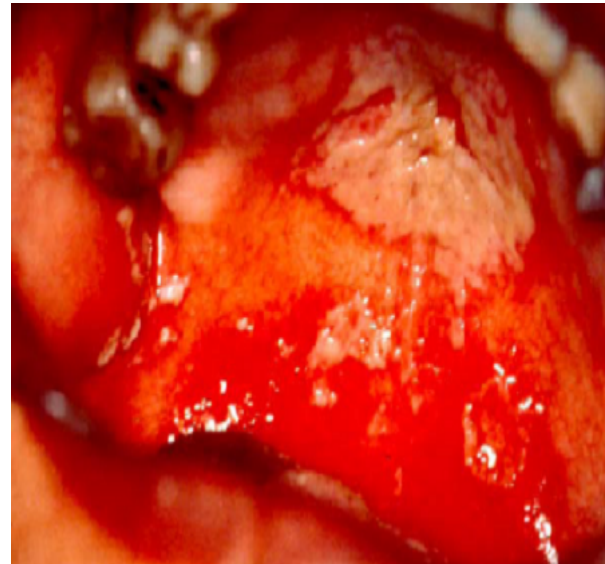
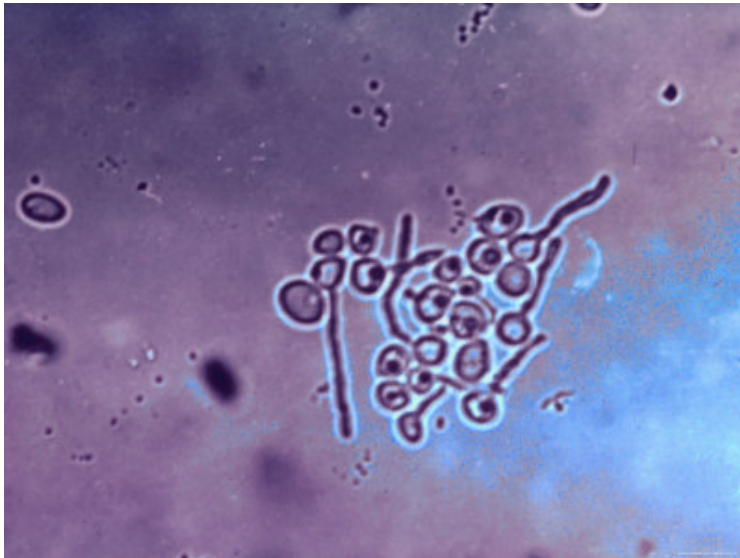
INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

18. Ti capita di sospendere il trattamento per qualche giorno a causa della micosi?			
		Response Percent	Response Count
Si, spesso		1.2%	1
Si, occasionalmente		43.0%	37
No, mai		55.8%	48
		answered question	86
		skipped question	0

Corvo' R. et al. Abstract AIRO TAORMINA 2013

CANDIDA ALBICANS:

- Abitante *commensale* del cavo orale in una grande percentuale di individui.
- In condizioni normali, co-esiste con gli altri microrganismi della flora orale e non provoca la malattia.
- Tuttavia, cambiamenti nell'ambiente orale e / o sistemica può provocare una crescita eccessiva di queste specie fungine, portando ad una infezione fungina orale clinica.



RAGIONI DI CAMBIAMENTO DEL MICROAMBIENTE ORALE

- **Immunosoppressione** (*indotta da farmaci come Corticosteroidi o malattia*),
- **Squilibrio nella flora orale** (*ad esempio, secondaria a terapia antibiotica*),
- **Iposalivazione** (*indotta da farmaci, malattie o radioterapia*),
- **Danno tissutale locale** (*ad esempio, mucosite secondaria a chemioterapia e / o radioterapia*).

RAGIONI DI CAMBIAMENTO DEL MICROAMBIENTE ORALE

• *Immunosoppressione*

• *Squilibrio nella flora orale*

• *Iposalivazione*

• *Danno tissutale locale*












RADIOCHEMIOTERAPIA

Lalla et al. Supp. Care Cancer 2010



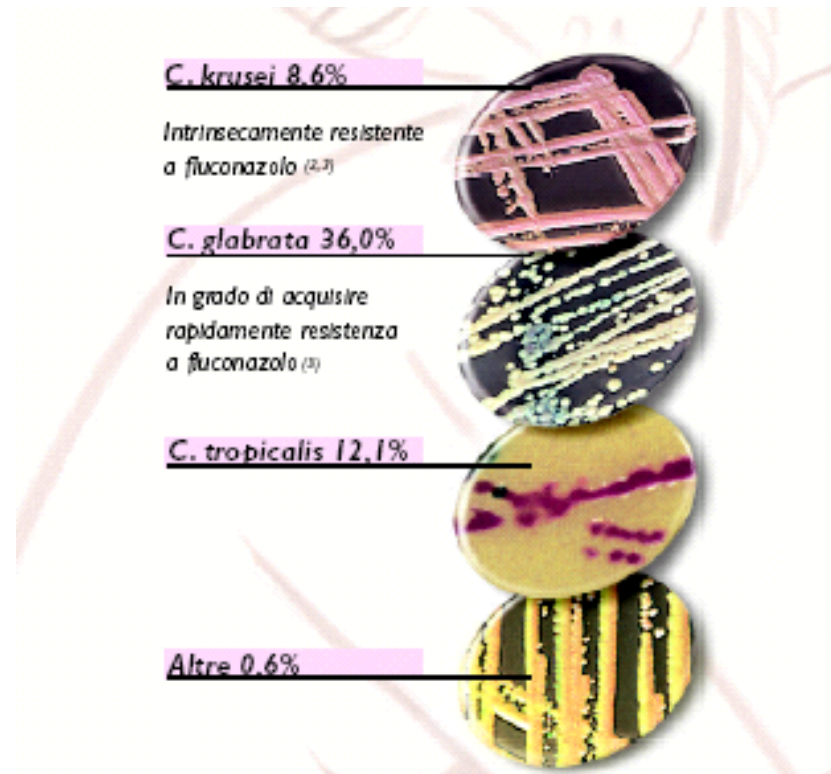
INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

14. In quali condizioni, nei pazienti con tumore testa e collo sottoposti a radioterapia, hai maggiormente osservato la comparsa di candidosi orofaringea?

		Response Percent	Response Count
a. Associazione a chemioterapia		93.0%	80
b. Associazione con targeted therapy		23.3%	20
c. Età avanzata >75 anni		26.7%	23
d. Presenza di co-morbidità		54.7%	47
e. Quadro di immunodepressione sistemica		68.6%	59
f. Presenza di protesi dentarie		33.7%	29
g. Presenza di tumore nel cavo orale		39.5%	34
h. Pregressa chirurgia orale		22.1%	19
i. Tecnica 3-D conformazionale		7.0%	6
j. Radioterapia ad intensità modulata		3.5%	3
k. Altro (specifica) Show replies		4.7%	4

Candidosi: non solo Albicans..

Diverse Specie di **Candida** sono implicate in queste infezioni:
C. albicans, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*,...



Negli ultimi anni stiamo assistendo all'incremento delle specie di *Candida non-albicans*

Candidosi: non solo Albicans..

Oral *Candida* species in head and neck cancer patients treated by radiotherapy

Edimilson M. de Freitas^a, Sérgio A.M. Nobre^a, Maria Betânia de Oliveira Pires^a, Ronize Viviane J. Faria^a, André Ulisses Dantas Batista^b, Paulo Rogério Ferreti Bonan^{a,*}

^a University of Montes Claros, Minas Gerais, Brazil

^b Federal University of Paraíba, Paraíba, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 4 April 2012

Accepted 27 November 2012

Available online 21 December 2012

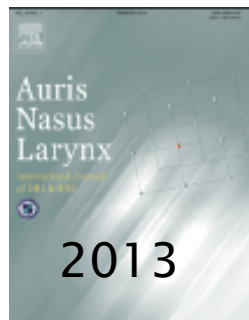
Keywords:

Candida species

Identification

Quantification

Radiotherapy



ABSTRACT

Objective: This paper aimed to identify and quantify *Candida* on head and neck irradiated patients with two comparative elderly populations.

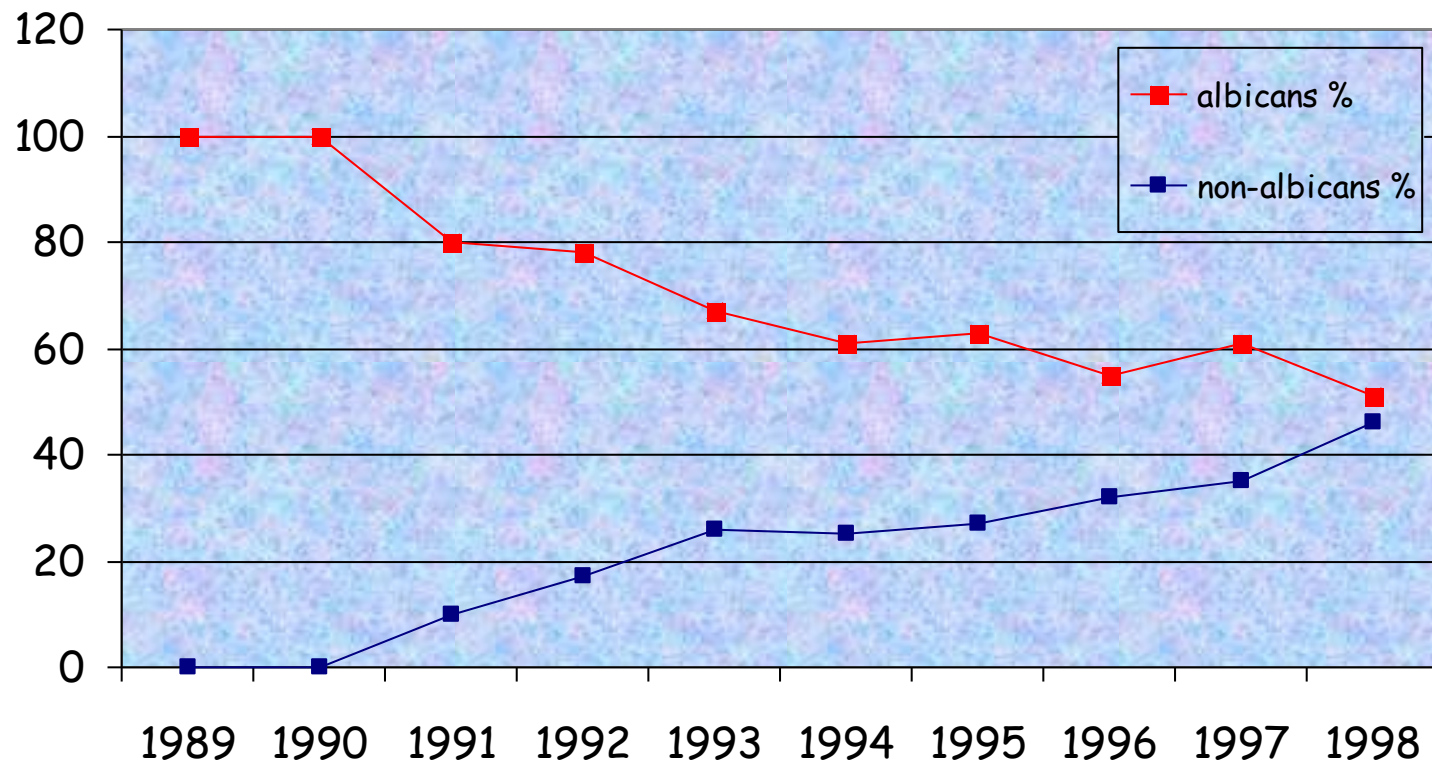
Materials and methods: Saliva was sampled from 29 head and neck irradiated patients (group 1) 34 non-institutionalized elderly patients (group 2) and 29 institutionalized elders (group 3) and matched by age. For quantification, the obtained saliva was sewed on CHROMagar *Candida*[®], which was used also for presumptive identification of *Candida*, API 20C AUX[®], microculture and RAPD (OPE-18) were used for the final identification.

Results: Among the 92 patients surveyed, 51 (55.4%) had scores classified as positive for *Candida*, and among individuals of groups 1 and 3, 58.6% had *Candida*. There was higher positive/carrier conditions (CFU/sample) in groups 1 and 3, comparing with group 2 ($P = 0.011$). Gender was not associated with *Candida* portability ($P = 0.334$). *Candida* portability was significantly associated with the presence of candidosis ($P = 0.031$) and xerostomic state ($P = 0.007$). The isolates and definitive confirmed colonies were *Candida albicans*, *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, and *Candida kefyr*. Among the species identified, *C. albicans* was the most frequent, followed by *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. glabrata*. *C. albicans* was more prevalent in group 2 and 3, 45% and 41.2%, respectively, whereas, the most prevalent species in group 1 were *C. tropicalis* (27%), *C. albicans* and *C. parapsilosis* (16.2% for both). On multiple statistical models, only radiotherapeutic treatment was associated with positiveness to *Candida*.

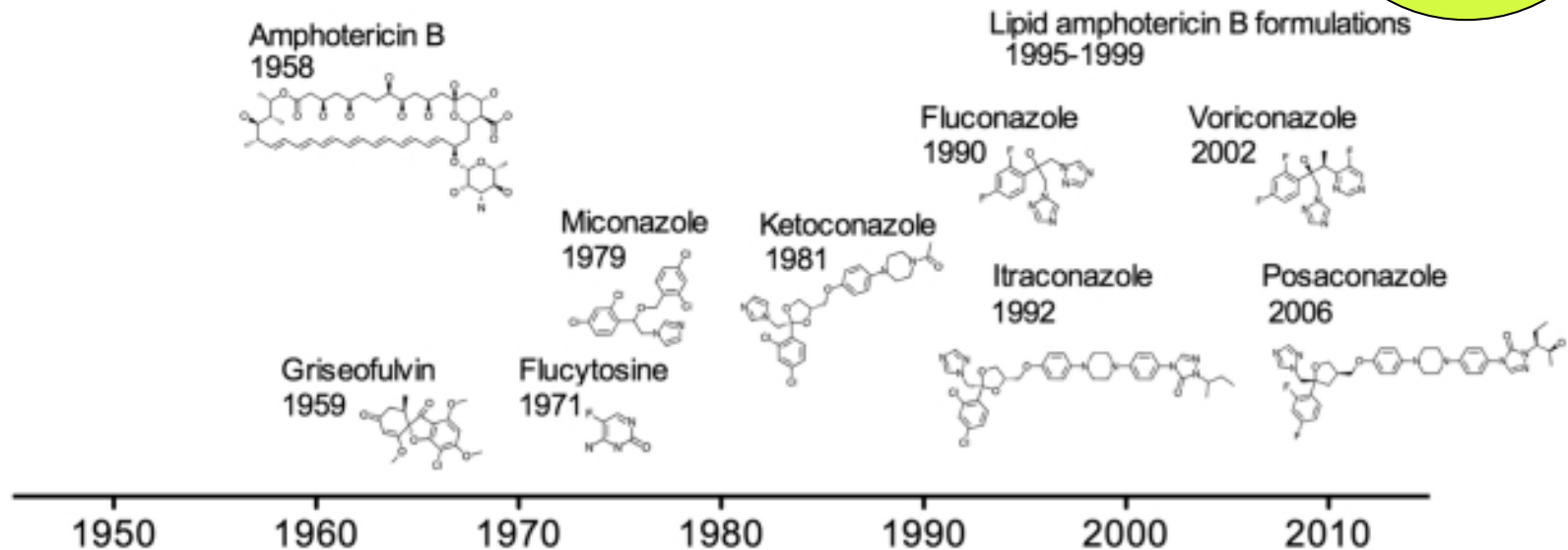
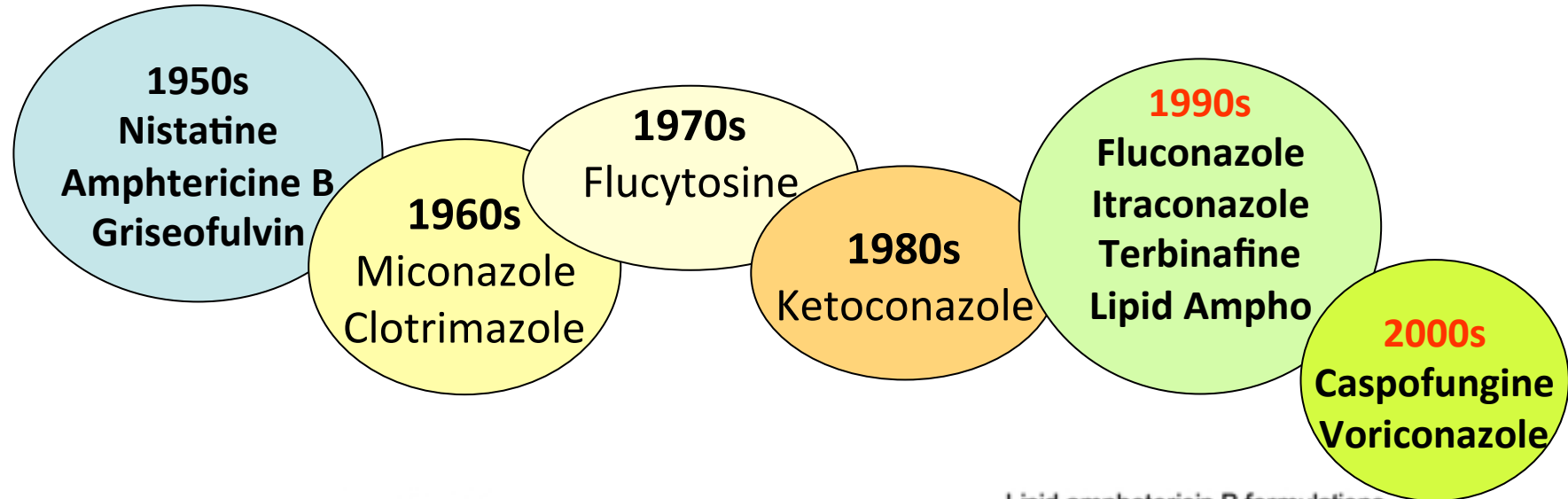
Conclusions: Diversification and major prevalence of non-*albicans* species were observed in irradiated patients on head and neck and this treatment is straightly associated with fungus positiveness.

EVOLUZIONE DELLA SPECIE CANDIDA

Longitudinal study: 10 years of Survey



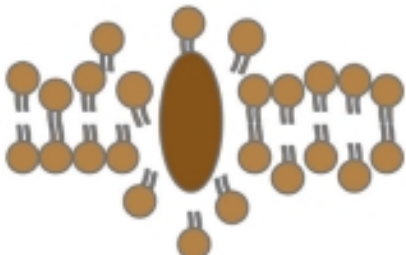
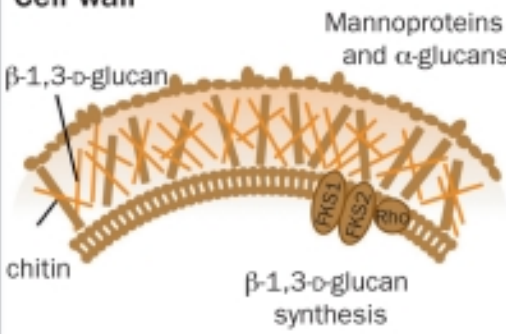

STORIA DEGLI ANTIFUNGINI



Meccanismo D'azione degli antifungini:

Classe	Esempi	Meccanismo
Tiocarbammati Allilammine	Tolnaftato Terbinafina	Inib. Squalene epossidasi con conseguente accumulo di squalene e deplezione di ergosterolo
Benzofuran- cicloeseni	Griseofulvina	Binding all'RNA fungino, malformazione del fuso e dei microtubuli citoplasmatici
Polieni	Amfotericina B Nistatina	Binding all'ergosterolo nelle membrane cellulari, con disorganizzazione delle membrane stesse
Pirimidine	5-Fluorocitosina	Deaminazione, da parte del fungo, a 5-F-uracile, che viene incorporato nell'RNA al posto dell'uracile o convertito ad acido 5-fluorouracil-2'-desossiridilico, che inibisce la timidina sintetasi
Azoli	Ketoconazolo, Fluconazolo, Itraconazolo	Inibizione della lanosterolo 14- α -demetilasi (CYP450): l'accumulo di steroli 14-metilati causa scompensi della permeabilità di membrana

Meccanismo d'Azione degli Antimicotici

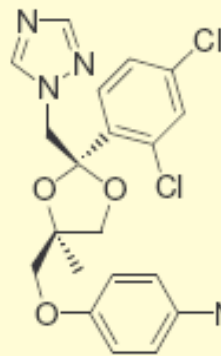
Mechanism	Drug class	Drugs
Cell membrane  <i>Ergosterol inhibitors/binders</i>	Azoles (14- α -demethylase inhibitors)	Imidazoles Ketoconazole, miconazole Triazoles Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole*
	Polyenes (ergosterol binding)	Amphotericin B
	Allylamines (squalene monooxygenase)	Terbinafine
Cell wall 	Echinocandins (β -1,3-D-glucan synthesis inhibitors)	Anidulafungin, caspofungin, micafungin
Intracellular 	Pyrimidine analogues/ thymidylate synthase inhibitor	Flucytosine
	Mitotic inhibitor	Griseofulvin

Derivati azolici orali o sistemici

Triazolici

- **Prima generazione**
Ketoconazolo
- **Seconda generazione**
Fluconazolo
Itraconazolo
- **Terza generazione**
Voriconazolo
Posaconazolo

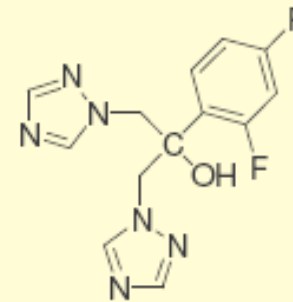
Triazolici: seconda generazione



Insorgenza di ceppi resistenti rara, al pari di polieni e imidazoli

Itraconazolo, 1986
(Sporanox, Triasporin)

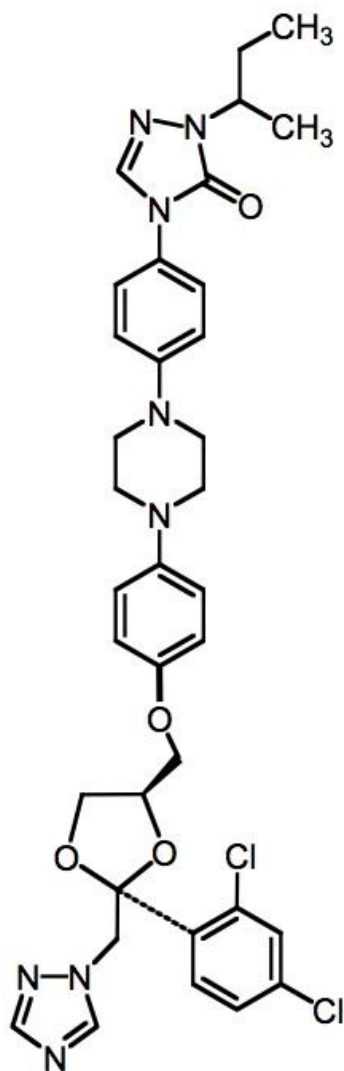
- ❑ Selettività F/M ca. 85; nessuna inibizione di altri isozimi CYP450
- ❑ Buona attività in vivo dovuta alle buone proprietà FC



Fluconazolo, 1986
(Diflucan, Elazor, Biozolene)

- ❑ Bis-triazolo, 10-100 volte più attivo di ketoconazolo
- ❑ Nessuna affinità per 14 α -demetilasi di mammifero
- ❑ Sol. in acqua
- ❑ Assorbito per os; biodisponibilità 100% nell'uomo; elevata EV

Triazolici - **Itraconazolo**



itraconazolo

L'itraconazolo è un derivato azolico dotato di un anello triazolico.

Dall'anello diossolanico si diparte una lunga catena laterale lunga e conformazionalmente rigida.

L'itraconazolo è molto **lipofilo** e debolmente basico.

È molto poco solubile in acqua. La sua solubilità aumenta significativamente a valori di $\text{pH} < 2$.

Itraconazolo

Meccanismo d'azione





Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

8. Di fronte ad un dubbio di candidosi orofaringea esegui anche un esame microbiologico mediante tampone o gargarizzati?			
		Response Percent	Response Count
a. Sì, sempre		2.3%	2
b. Sì, occasionalmente		29.1%	25
c. No, mai		68.6%	59
answered question			86
skipped question			0

Corvo' R. et al. Abstract AIRO TAORMINA 2013

Itraconazolo:

AMPIO SPETTRO DI AZIONE



Journal of
Clinical Microbiology

Vol. 37, No. 12

Epidemiology of Oropharyngeal *Candida* Colonization and Infection in Patients Receiving Radiation for Head and Neck Cancer

SPENCER W. REDDING,^{1*} RICHARD C. ZELLARS,² WILLIAM R. KIRKPATRICK,³
ROBERT K. McATEE,³ MARTA A. CACERES,³ ANNETTE W. FOTHERGILL,⁴
JOSE L. LOPEZ-RIBOT,³ CLIFF W. BAILEY,¹ MICHAEL G. RINALDI,⁴
AND THOMAS F. PATTERSON³

Department of General Dentistry,¹ Department of Radiology, Division of Radiation Oncology,² Department of Medicine, Division of Infectious Diseases,³ and Department of Pathology,⁴ The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas 78284-7881

“Durante la Radioterapia, si tende a verificare un cambiamento nella prevalenza delle specie *Candida* da *C. albicans* a quelli che includono *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, e *C. krusei*”

Itraconazolo:

AMPIO SPETTRO DI AZIONE

Attività antimicotica di Itraconazolo *in vitro*

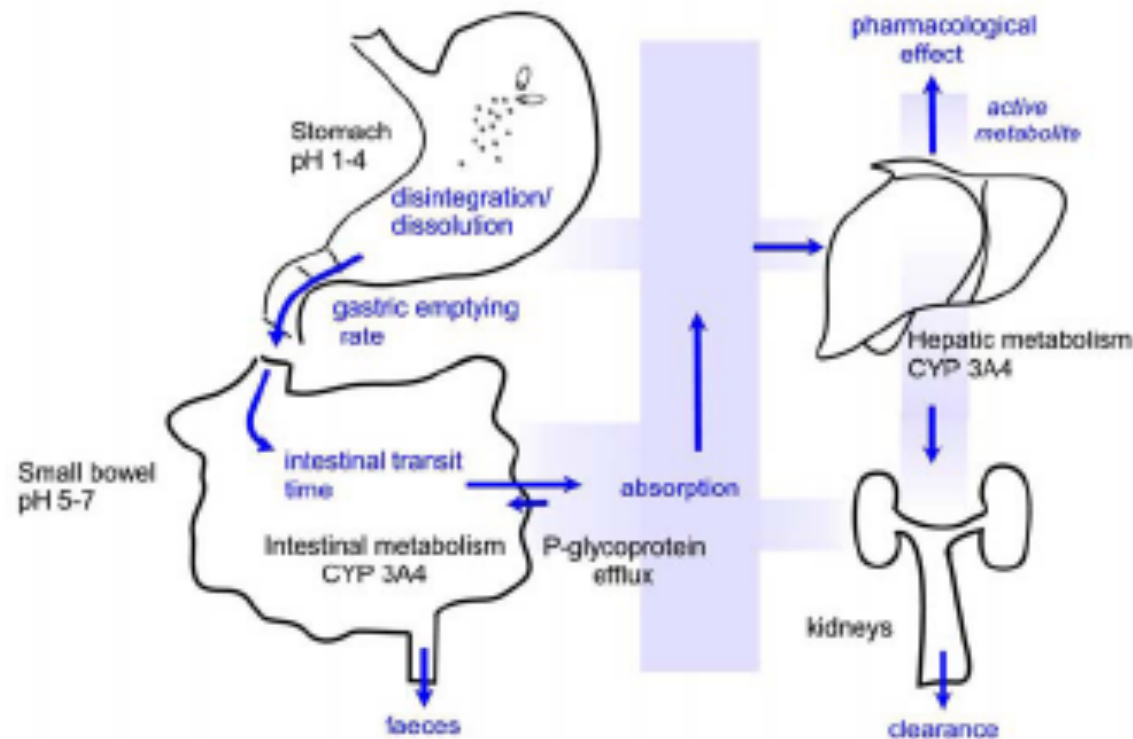
Miceti	Numero di specie testate	Numero di ceppi testati	Ceppi completamente inibiti (%)						
			0,001	0,01	0,1	1 µg/ml	10	100	>100
Dermatofiti	25	750	2,5	18,8	93,6	99,6	100	-	-
C. albicans	1	2134	0,2	9,4	71,2	98,0	99,9	100	-
Altre Candida spp.	17	1735	2,0	22,5	87,1	97,9	99,8	100	-
Cr. neoformans	1	62	4,8	48,4	100	-	-	-	-
T. glabrata	1	327	0,5	87,3	97,3	99,3	99,5	100	-
Altri Torulopsis spp.	4	17	12,0	36,0	88,0	100	-	-	-
P. ovale*	1	86	0	7,0	95,3	100	-	-	-
P. pachidermatis	1	299	0	51,7	100	-	-	-	-
Altri lieviti spp.	11	82	17,1	48,8	85,4	92,7	96,3	100	-
A. fumigatus	1	243	0	3,7	74,9	99,2	100	-	-
Altri Aspergillus spp.	12	134	0	3,7	44,7	91,8	96,3	100	-
Penicillium spp.	25	991	1,1	3,3	42,9	93,4	98,9	100	-
Sp. Schenckii	1	34	0	79,4	100	-	-	-	-
Funghi dimorfici MP	4	27	22,2	88,9	96,3	100	-	-	-
Funghi dimorfici YP	4	24	20,8	87,5	100	-	-	-	-
Feofomiceti	13	33	12,1	27,3	97,0	100	-	-	-
Eurmiceti (micetoma)	10	13	7,7	30,8	76,9	84,6	84,6	92,3	100
Fusarium spp.	11	36	0	0	2,8	8,3	16,7	58,3	100
Zigomiceti	13	30	0	0	10,0	23,3	73,3	96,7	100
Entomophthorales	2	3	0	33,3	100	-	-	-	-
Altri funghi	94	223	0,9	2,7	32,7	46,6	54,7	77,6	100
Numero totale di funghi	252	6113							

* Terreno di coltura: brodo di Nixon

Concentrazione che determina la completa inibizione di più del 90% dei ceppi testati

Itraconazolo: AMPIA BIODISPONIBILITA'

Dissoluzione ed assorbimento gastrointestinale di Itraconazolo



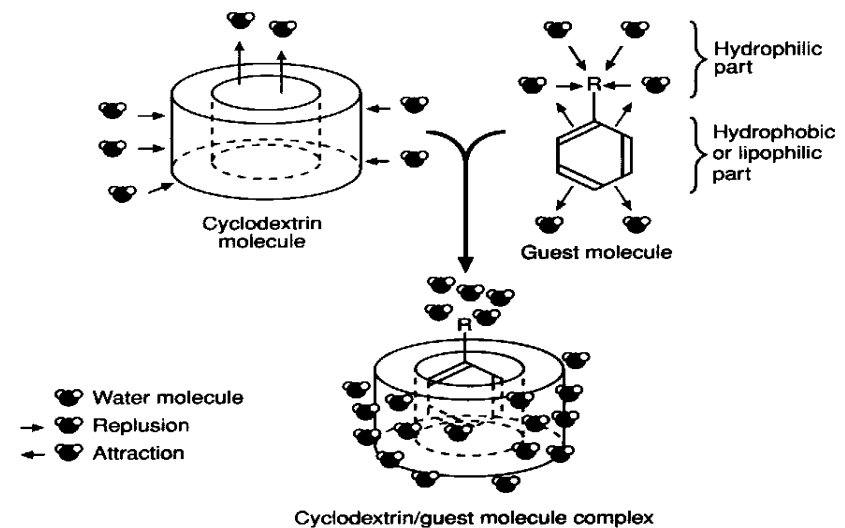
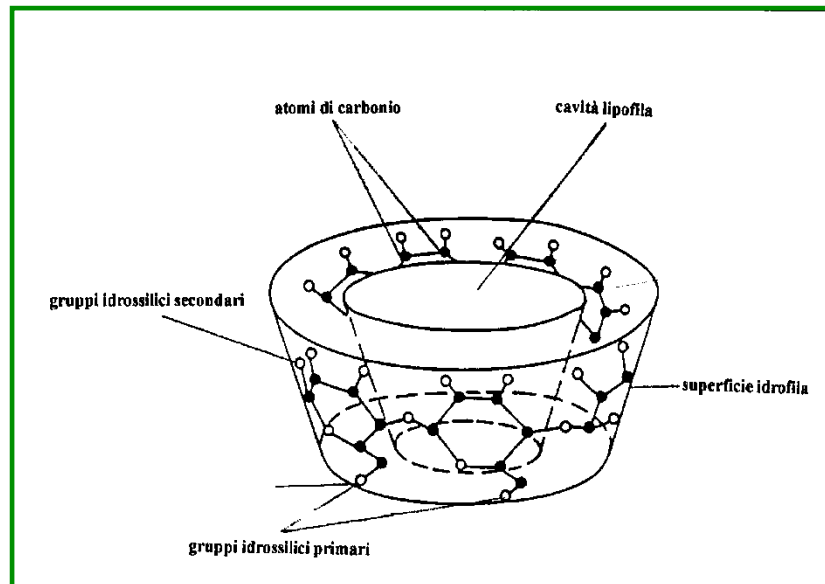
Distribuzione

La maggior parte di itraconazolo nel plasma è legato a proteine (99,8%), in maniera particolare all'albumina, con **ampia distribuzione dei tessuti**(> 700L)

ITRACONAZOLO (TRIASPORIN): Soluzione Orale

Architettura della Ciclodestrina

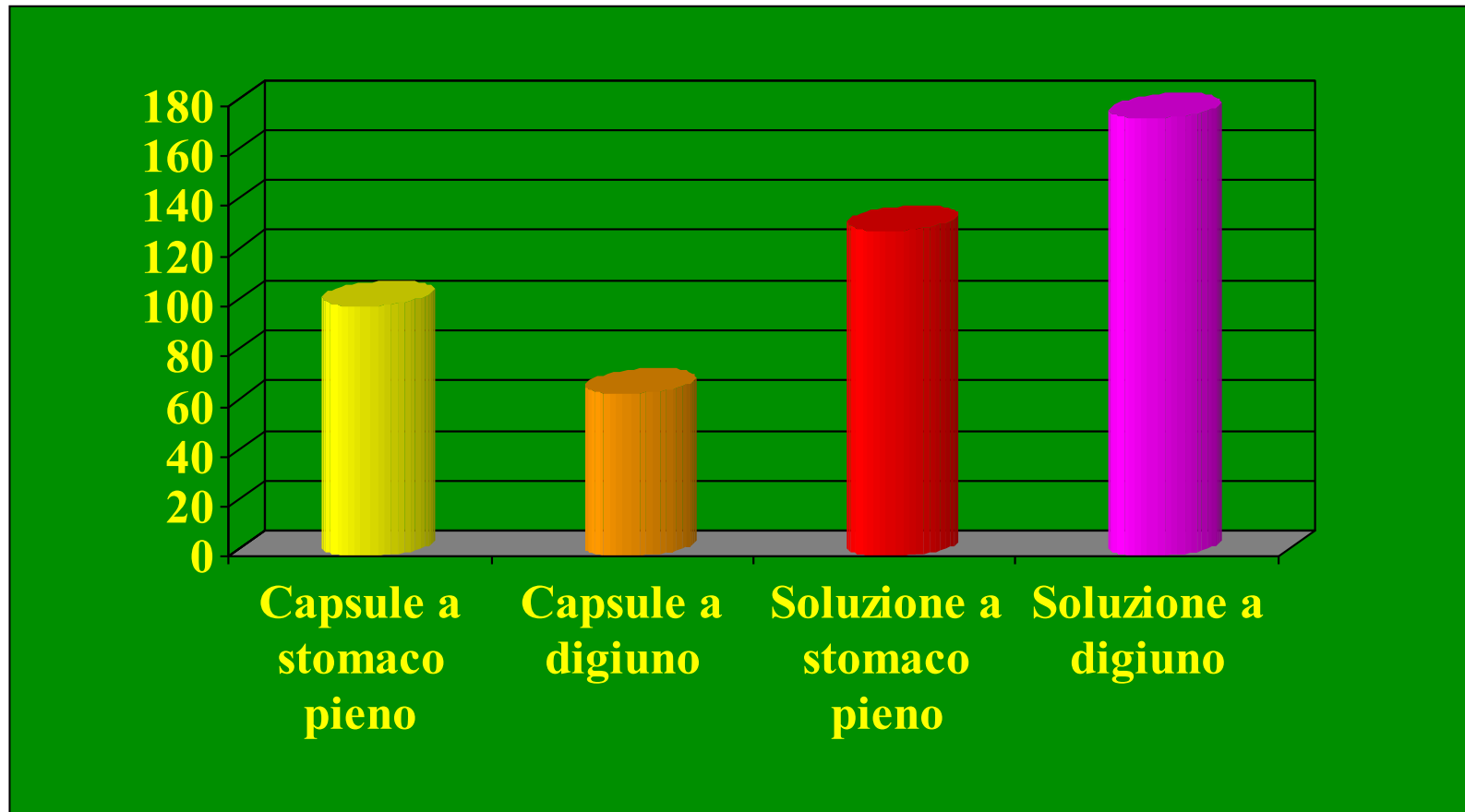
Scheda Prodotto	
Principio attivo	Itraconazolo in β -ciclodestrina
Indicazioni	Candidosi orofaringee in paz. HIV+; Profilassi IFS in pazienti neutropenici



Grazie all'incorporazione di itraconazolo nel "cestino" di Ciclodestrina, il composto può essere somministrato a stomaco vuoto, innalzando la sua **biodisponibilità** anche rispetto alle capsule somministrate a stomaco pieno.

TRIASPORIN: Soluzione Orale

Maggiore biodisponibilità rispetto a capsule

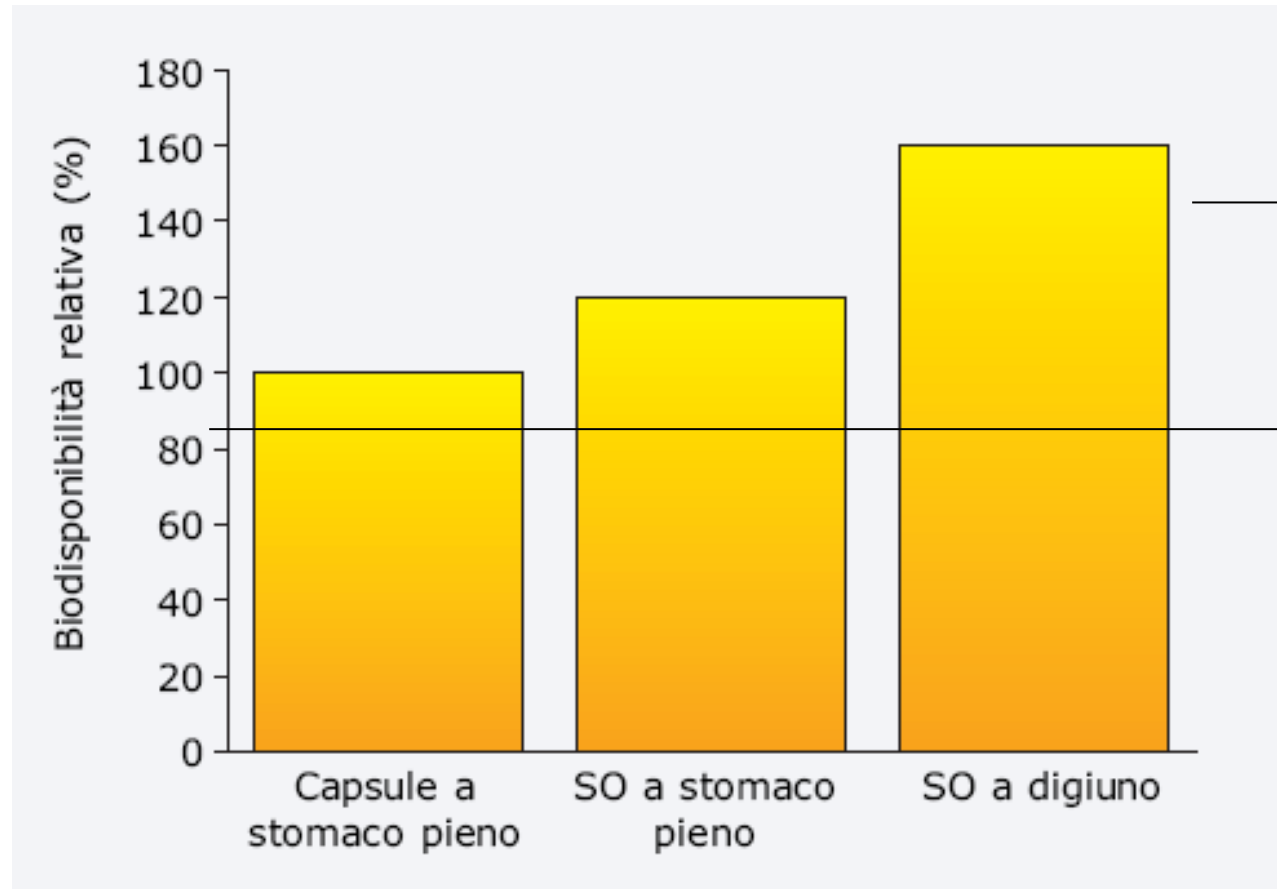


Per un assorbimento ottimale, TRIASPORIN soluzione orale deve essere assunto lontano dai pasti (i pazienti devono essere avvisati di evitare di mangiare per almeno 1 ora dopo l'assunzione).

TRIASPORIN: Soluzione Orale

Biodisponibilità

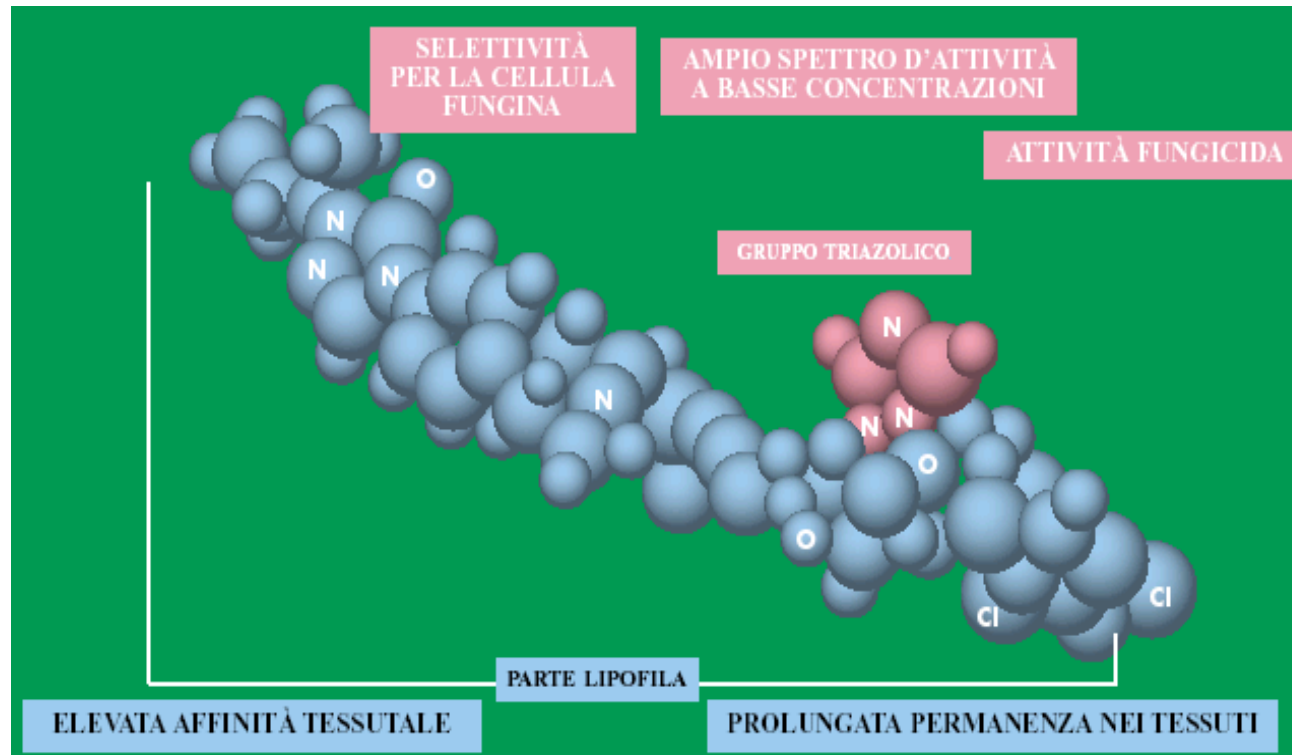
Triasporin Soluzione Orale vs. Capsule



La biodisponibilità delle capsule assunte a stomaco pieno viene definita pari a 100. (Modificata da Prentice 2001³ e Ascioğlu 2000⁴).

Itraconazolo

LIPOFILIA



- Prolungato effetto terapeutico nelle mucose
- Riduce permanenza di Candida spp. **negli strati profondi delle mucose**, difficilmente raggiungibili da preparati topici

Radiochemioterapia & infiammazione delle mucose

Mucosite attinica:

- Si presenta come infiammazione e successiva ulcerazione della mucosa orale.
- Si verifica come conseguenza di danno alla membrana basale epiteliale e
- Appare solitamente alla terza settimana di radioterapia.



Radiochemioterapia & infiammazione delle mucose

Table 1. Five-Stage Model for Development of Oral Mucositis

Stage	Action
Stage 1: initiation	Chemotherapy or radiotherapy damages DNA of epithelial cells
Stage 2: upregulation	Damaged DNA sends signals or chemical messages initiating proinflammatory cytokines and inflammatory response
Stage 3: signal amplification	Cytokines and chemical messages initiate positive feedback loop, further destroying epithelial cells
Stage 4: ulceration	Mucosal ulceration begins; this process initiates further inflammation, increasing cellular damage and pain
Stage 5: healing	

Source: Reference 2.

Mucosite, disgeusia, iposcialia sono spesso inevitabili effetti flogistici durante la radiochemioterapia.



La perdita di funzionalità salivare predispone alla proliferazione batterica e fungina.

Itraconazolo

ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA

Clinical and Experimental Immunology

ORIGINAL ARTICLE

doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03470.x

Itraconazole-mediated inhibition of calcium entry into platelet-activating factor-stimulated human neutrophils is due to interference with production of leukotriene B₄

H. C. Steel,* G. R. Tintinger,*

A. J. Theron** and R. Anderson**

**MRC Unit for Inflammation and Immunity, Department of Immunology, Faculty of Health Sciences, University of Pretoria, Pretoria, South Africa, and †Tshwane Academic Division of the National Health Laboratory Service, Pretoria, South Africa*

In conclusion, itraconazole at therapeutically attainable concentrations of 0.5 μM [32], antagonizes the activity of 5-LO in PAF-activated neutrophils, preventing the initiation of a secondary amplification mechanism with the potential to intensify and prolong harmful inflammatory responses.

Radiochemioterapia & infiammazione delle mucose

CA CANCER J CLIN 2012;62:400-422

Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy From Cancer Treatment to Survivorship

Joel B. Epstein, DMD, MSD, FRCD(C), FDS RCS (Edin)¹; Juliette Thariat, MD, PhD²; Rene-Jean Bensadoun, MD, HDR³; Andrei Barasch, DMD, MSc⁴; Barbara A. Murphy, MD⁵; Leanne Kolnick, MD⁶; Leslie Popplewell, MD⁷; Ellie Maghami, MD, FACS⁸

TABLE 4. Phases of Mucositis and Potential for Future Intervention

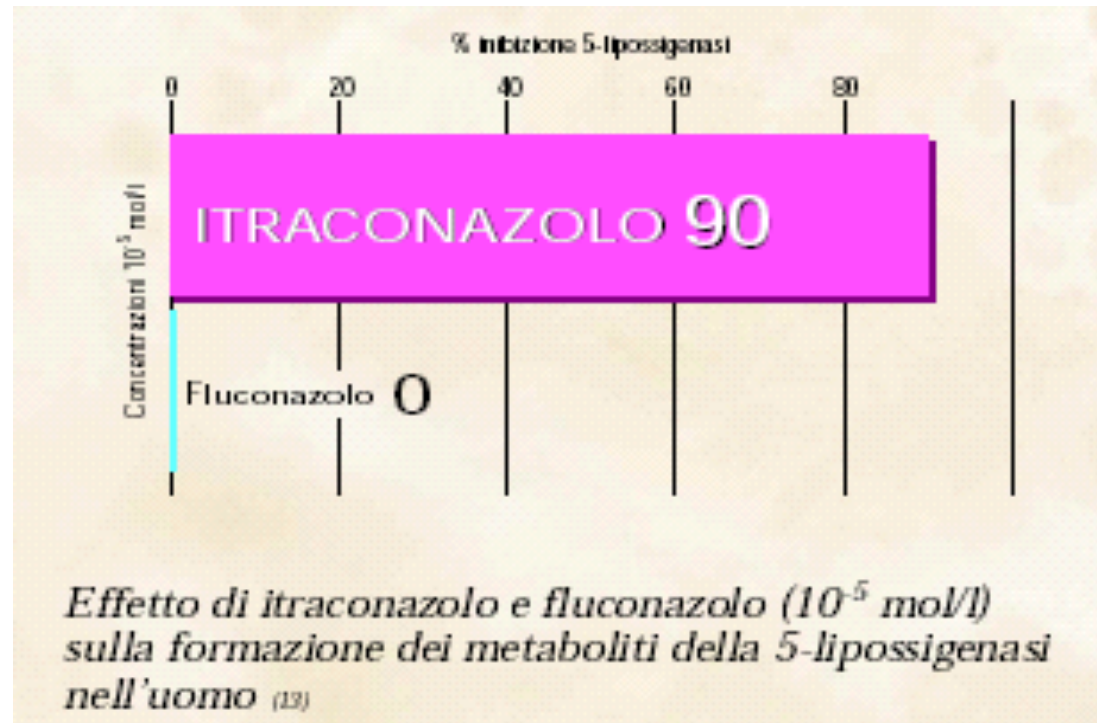
PHASE	INTERVENTION
Phase 1	Initiation, toxicity, oxidative stress; reactive oxygen species
Phase 2	Upregulation-second messengers: NF- κ B
Phase 3	Signaling/amplification: TNF- α , IL-1 β , IL-6
Phase 4	Ulceration and inflammation: microbial flora, amplification of proinflammatory cytokines
Phase 5	Healing promotion

NF- κ B, nuclear factor- κ B; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; IL, interleukin.

.....RT locoregional inflammation can have systemic impact due to proinflammatory cytokine release

Itraconazolo

ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA

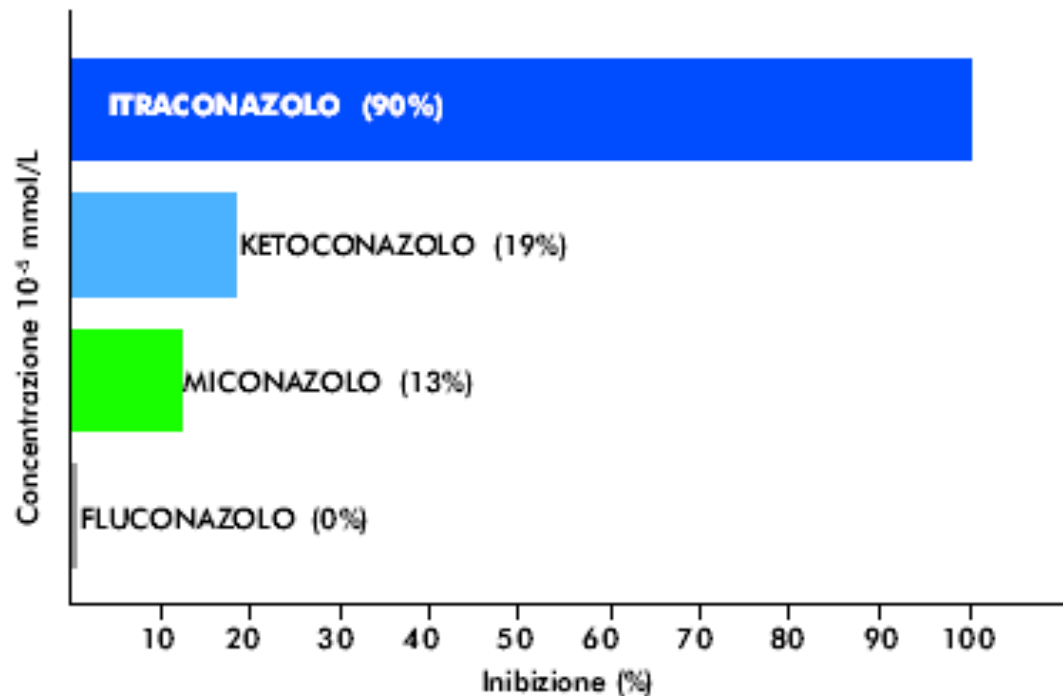


L'infezione da Candida comporta reazioni immunitarie ed infiammatorie locali.

Itraconazolo inibisce selettivamente la formazione dei metaboliti dell'enzima 5-lipossigenasi e la formazione di leucotrieni.

Itraconazolo

ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA






Inibizione della 5-lipossigenasi da parte degli Azoli
notevolmente più alta di altri antimicotici..



Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

7. Nella tua esperienza, da che grado di mucosite (secondo la scala CTCAE, versione 3.0) ti capita di osservare la concomitanza di micosi?

		Response Percent	Response Count
I		7.0%	6
II		77.9%	67
III		15.1%	13
>III		0.0%	0
answered question			86
skipped question			0

Corvo' R. et al. Abstract AIRO TAORMINA 2013

SCENARIO in RADIOCHEMIOTERAPIA

Micosi che si sovrappone alla mucosite:

Cosa comporta?



Aggravamento della disfagia, con esacerbazione del **dolore** fino alla necessità di assunzione di oppiacei, peggioramento delle **difficoltà di alimentazione** e innesco di circolo vizioso verso lo **scadimento delle condizioni generali**.

Allungamento del tempo di trattamento in ragione delle dilazioni necessarie per consentire al paziente un parziale recupero (in qualche caso il paziente giunge a rifiutare la terapia) con **riduzione della dose**, parametro in grado di influenzare la sopravvivenza globale e libera da malattia, in sostanza la **prognosi**.

Maggiori costi e danni, in particolare nei Pz oltre i 60 anni dove tale circostanza viene gravata da una più alta percentuale di **giorni di degenza**, costi per la **nutrizione artificiale e mortalità**.



Richiesta di **antifungino adeguato**



Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

11. In presenza di micosi pseudo membranosa (mughetto) quale antifungino prescrivere?			
		Response Percent	Response Count
a. fluconazolo		59.3%	51
b. itraconazolo		32.6%	28
c. ketoconazolo		5.8%	5
d. nistatina topica		12.8%	11
e. miconazolo compresse muco adesive		16.3%	14
f. miconazolo gel		5.8%	5
g. Altro (specifica) Show replies		3.5%	3
answered question			86
skipped question			0

TRIASPORIN SOLUZIONE ORALE:
Razionale del Potenziale uso come primo impiego

Vantaggi vs altri antimicotici dell'ITRACONAZOLO

- **Ampio spettro d'azione** (> forme non albicans)
- **Attività antinfiammatoria** (presenza di mucosite concomitante)
- Assenza di componenti zuccherate, cariogene, come altri topici locali (statine)

VANTAGGI della Soluzione Orale vs capsule o i.v.

- **Attività topica aggiuntiva** a quella sistemica (alta lipofilia non presente in altri topici orali con ridotto o nullo assorbimento dalle mucose)
- **Ampia biodisponibilità** (incrementata a digiuno)



Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

11. In presenza di micosi pseudo membranosa (mughetto) quale antifungino prescrivì?

		Response Percent	Response Count
a. fluconazolo		59.3%	51
b. itraconazolo		32.6%	28
c. ketoconazolo		5.8%	5
d. nistatina topica		12.8%	11
e. miconazolo compresse muco adesive		16.3%	14
f. miconazolo gel		5.8%	5
g. Altro (specifica) Show replies		3.5%	3
answered question			86
skipped question			0

Effetti collaterali a bassi dosaggi :

Itraconazolo vs Fluconazolo

<u>Itraconazolo</u> (n=3446)		<u>Fluconazolo</u> (n=3648)	
Dispepsia	0,7 - 2,3%	Nausea	2,1%
Dolori addominali	1,2 - 2%	Dolori addominali	1,4%
Nausea	1,2 - 1,8%	Cefalea	1,2%
Diarrea	0,3 - 1,6%	Diarrea	0,8%
Vertigini	0,2 - 1,2%	Vomito	0,65%
Cefalea	0,5 - 1%	Vertigini	0,5%
Prurito	0,2 - 0,5%	Rash-cutanei	0,4%
		Prurito	0,3%

TRIASPORIN Soluzione Orale

-Trattamento della candidosi orale e/o esofagea:

200 mg (2 misurini) al giorno preferibilmente in due somministrazioni oppure in dose unica, per 1 settimana.

Se dopo una settimana non si osserva una risposta al trattamento, il trattamento deve essere proseguito per un'altra settimana.

-Trattamento della candidosi orale e/o esofagea resistente al fluconazolo:

da 100 a 200 mg (1-2 misurini) due volte al giorno per due settimane.

Se dopo 2 settimane non si osserva una risposta al trattamento, il trattamento deve essere proseguito per altre 2 settimane.

La dose giornaliera di 400 mg non deve essere utilizzata per più di 14 giorni qualora non vi siano segnali di miglioramento.

PROFILASSI?



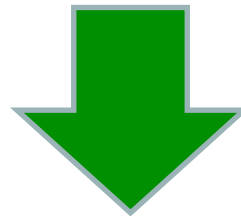
Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

INDAGINE CONOSCITIVA SULLA DIAGNOSI E SUL TRATTAMENTO DELLA CANDIDOSI OROFARINGEA

9. Esegui in genere un trattamento preventivo della candidosi orofaringea o attui un trattamento solo alla comparsa dell'infezione micotica?		Response Percent	Response Count
a. Preventivo saltuariamente		34.9%	30
b. Preventivo sempre		19.8%	17
c. Sintomatico con quadro obiettivo chiaro		18.6%	16
d. Sintomatico quando prevale il dubbio di infezione micotica		39.5%	34
		answered question	86
		skipped question	0

PROFILASSI?

- OP Mucositis can be prevented with antifungal prophylaxis.
- However, this is costly and perhaps not all patients have an equal probability of developing OPM or of suffering the same level of severity.
- A rational approach through prognostic factors analysis may help to ensure appropriate patient selection, increase effectiveness and reduce costs.



STUDIO MIR

(Micosis In Radiotherapy)

PROFILASSI?



Contents lists available at ScienceDirect

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original article

Predictive factors for oropharyngeal mycosis during radiochemotherapy for head and neck carcinoma and consequences on treatment duration. Results of mycosis in radiotherapy (MIR): A prospective longitudinal study

Mario Busetto^{a,*}, Vincenzo Fusco^b, Franco Corbella^c, Mario Bolzan^d, Giovanni Pavanato^e, Bartolomea Bonetti^f, Francesca Maggio^g, Marco Orsatti^g, Costantino De Renzis^h, Giovanni Mandoliti^e, Guido Sottiⁱ, Michela Buglione di Monale e Bastia^f, Giacomo Turcato^{aj} Other active participants: Sara Colombo^c, Stefano Maria Magrini^f, Rosa Bianca Guglielmi^k, Luca Cionini^l, Paolo Montemaggi^m, Gino Panizzoni^k, Paolo Delia^h, Francesco Sciumé^m, Giovanni Castaldo^b, Francesco Matteucci^l, Lucio Loreggianⁱ, Guido Sansotta^h, Luciana Lastrucciⁿ

This study analyses predictive and treatment factors, their possible association with OPM and OPM's impact on the duration of treatment.

PROFILASSI?

Forward stepwise logistic regression for OPM and Odds Ratio estimate with 95% confidence limits for predictive (n = 410) or treatment related factors (n = 390).

Logistic regression		Odds ratio	95% confidence limits	
			Lower	Upper
Predictive factors (n = 410)	Gender (F)	2.08	1.08	4.02
	Cigarettes >20/day	2.09	1.03	4.23
	Spirits	2.60	0.96	7.03
	Site (oral cavity & oropharynx)	2.09	1.37	3.17
	Age >70	0.60	0.37	0.97
	BMI bRT >22	0.58	0.35	0.96
Treatment factors (n = 390)	Mucositis PAT >1	2.29	1.32	3.98
	Dysphagia PAT >1	1.92	1.11	3.32
	Neutropenia PAT >1	1.92	0.90	4.10
	OTTD >12	1.91	1.00	3.67
	BMI aRT >22	0.54	0.34	0.85

n: number of subjects; RT: Radiotherapy; bRT: before RT; aRT: after RT; PAT: Peak of Acute Toxicity; BMI: Body Mass Index; OTTD: Overall Treatment Time Delay (see text)

CONCLUSION:

- **Women and people aged <70** appear to join the list of other well-known predictive factors for OPM.
- Patients with **disease in the oral cavity or oropharynx** as well as **heavy smokers and drinkers** are at higher risk for developing OPM.
- This panel of factors may be used to select patients with a higher probability of OPM as ideal candidates for antifungal prophylaxis.

“CONCLUSIONI...”

- **During RT,**

Early detection of etiological agents causing lesions, as well as the evaluation of their susceptibility to commonly used drugs, are crucial in order **to choose the appropriate treatment that will minimize complications while improving the quality of patients' lives.** *Bulacio L et al [J Mycol Med.](#) 2012*

- **Before RT,**

Appropriate selection of risk factors could be useful for precautional prescription. *Busetto et al [Radiat Oncol](#) 2013 in press*

...in entrambi i casi ci vuole il farmaco ADEGUATO!