

# Immunonutrizione nei pazienti affetti da neoplasie testa-collo: raccomandazioni cliniche e prospettive future

**Filippo VALORIANI**

Dietista, AOU di Modena - Policlinico



# Topics



**Neoplasie del distretto testa-collo e rischio nutrizionale: peculiarità**

**Terapia chirurgica e immunonutrizione**

**Radioterapia e immunonutrizione**

**Take home messages**

# Rischio nutrizionale in caso di HNC: peculiarità

I pazienti affetti da neoplasia del distretto testa-collo (HNC) presentano un elevato rischio di sviluppare **malnutrizione** e **sarcopenia** con tassi di prevalenza elevati (**33-70%**).

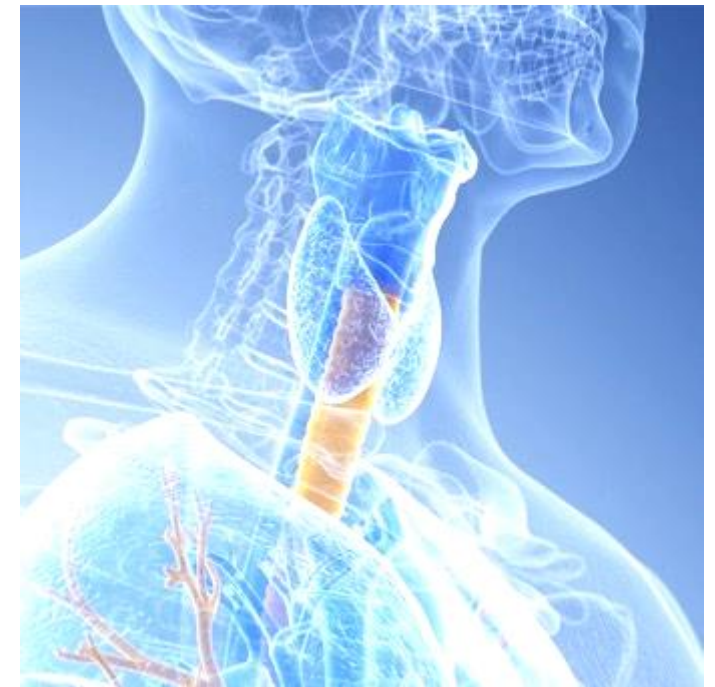
Le variabili di seguito descritte amplificano significativamente il rischio di sviluppare alterazioni dello stato nutrizionale:

La **localizzazione anatomica** della malattia e il **grado d'infiltrazione** delle strutture deputate alla deglutizione impattano negativamente sulla capacità del soggetto di assicurare la copertura delle necessità nutrizionali attraverso il cibo

**Prima della diagnosi: abitudini alimentari scadenti/deficitarie, abuso etilico cronico e abitudine tagica**

**Stato sociale basso, età avanzata e assenza di un caregiver**

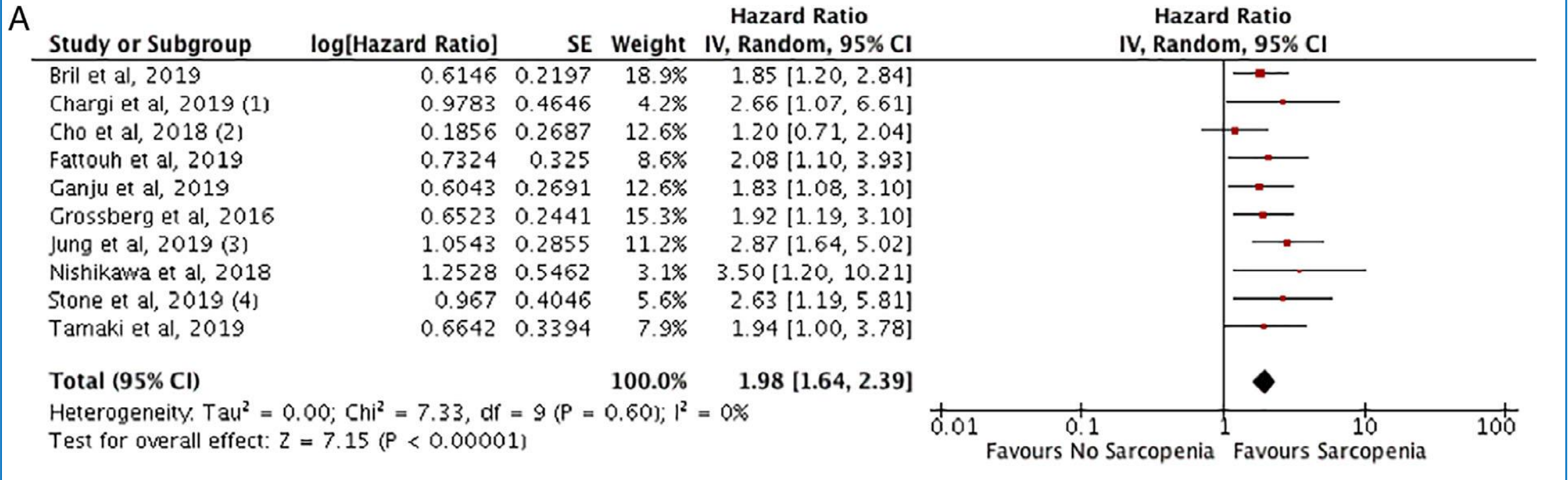
**I trattamenti chirurgici e radioterapici che inducono disfagia con gradi variabili di severità.**



**IMMUNONUTRIZIONE  
e  
terapia chirurgica**



# Sarcopenia pre-chirurgia e outcome clinico

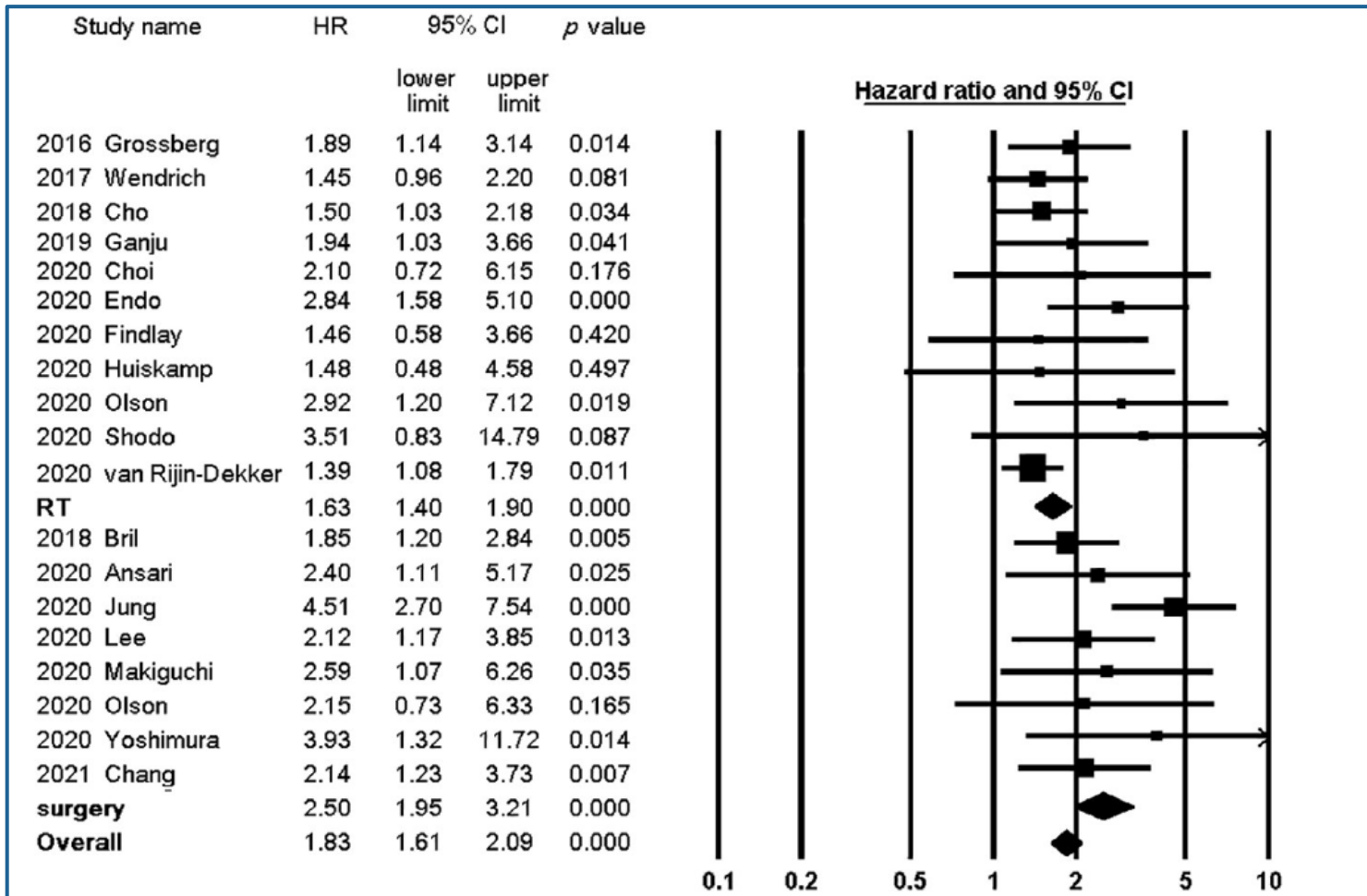


## 10 studi clinici (n= 2.181 pazienti)

Nei pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo (HNC), la diagnosi radiologica di **sarcopenia si configura come un predittore negativo della sopravvivenza globale** (HR = 1.98; 95% CI: 1.64-2.39;  $P < 0.00001$ ).

**Il trattamento nutrizionale di tale condizione potrebbe migliorare l'outcome clinico.**

# HNC: impatto prognostico negativo della sarcopenia



## 18 studi clinici (n= 3.233 pazienti)

Anche questa metanalisi evidenzia che, nei pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo (HNC), la sarcopenia si associa a una ridotta sopravvivenza globale, in particolare nel setting chirurgico rispetto a quello radioterapico (HR 2.50, 95% CI 1.95–3.21; HR 1.63, 95% CI 1.40–1.90, rispettivamente).

**Risultati analoghi si riscontrano anche per la sopravvivenza libera da malattia e per la sopravvivenza malattia-specifica.**

Mod da Fig. 3: Studi clinici che hanno valutato la sarcopenia e la sopravvivenza complessiva.

Takenaka Y, et al. Prognostic impact of sarcopenia in patients with head and neck cancer treated with surgery or radiation: A meta-analysis.

# FOCUS ON: stato nutrizionale e rischio di fistola faringocutanea

**Achim V, et al.** Prognostic Indication of Sarcopenia for Wound Complication After Total Laryngectomy.  
**JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.** 2017;143(12):1159-1165.

**Bril SI, et al.** Preoperative low skeletal muscle mass as a risk factor for pharyngocutaneous fistula and decreased overall survival in patients undergoing total laryngectomy

**Head Neck.** 2019; 41(6):1745-1755.

**Table 3. Multivariable Analysis**

Variable	Odds Ratio (95% CI)
Postoperative complication of any kind	
Preoperative albumin levels <3.5	2.13 (0.57-7.99)
Preoperative sarcopenia	7.96 (1.39-45.29)

On multivariable analysis only sarcopenia was a significant predictor for all complications (OR, 7.96; 95%CI, 1.39-45.29). 24% in the sarcopenia group developed a PCF compared with 0 (0%) without sarcopenia (OR, 1.32; 95%CI, 1.13-1.53).

Outcome	All patients (n = 235)	Patients with low SMM (n = 109)	Patients with normal SMM (n = 126)	P value
All grade complications	151 (64.3)	74 (67.9)	77 (61.1)	.38 <sup>a</sup>
Severe complications <sup>b</sup>	69 (29.4)	38 (34.9)	31 (24.6)	.11 <sup>a</sup>
Postoperative mortality	4 (1.7)	4 (3.7)	0 (0)	.05 <sup>a</sup>
PCF	64 (27.2)	38 (34.9)	26 (20.6)	.02 <sup>a</sup>
Treatment PCF				
Conservative	24 (10.2)	14 (12.8)	10 (7.9)	.05 <sup>c</sup>
Surgical	40 (17.0)	24 (22.0)	16 (12.7)	
Duration of hospital stay in days	14 [13-21]	17 [13-28]	14 [12-17]	<.001 <sup>d</sup>
Overall survival after TL				
Alive	101 (43.0)	30 (27.5)	71 (56.3)	<.001 <sup>a</sup>
Deceased	134 (57.0)	79 (72.5)	55 (43.7)	

Patients with low skeletal muscle mass (SMM) had more pharyngocutaneous fistulas (PCFs) than patients with normal SMM (34.9% vs 20.6%; P = .02) and prolonged hospital stay (median, 17 vs 14 days; P < .001). In multivariate analysis, low SMM (hazards ratio, 1.849; 95% confidence interval, 1.202-2.843) and high N stage were significant prognosticators of decreased OS.

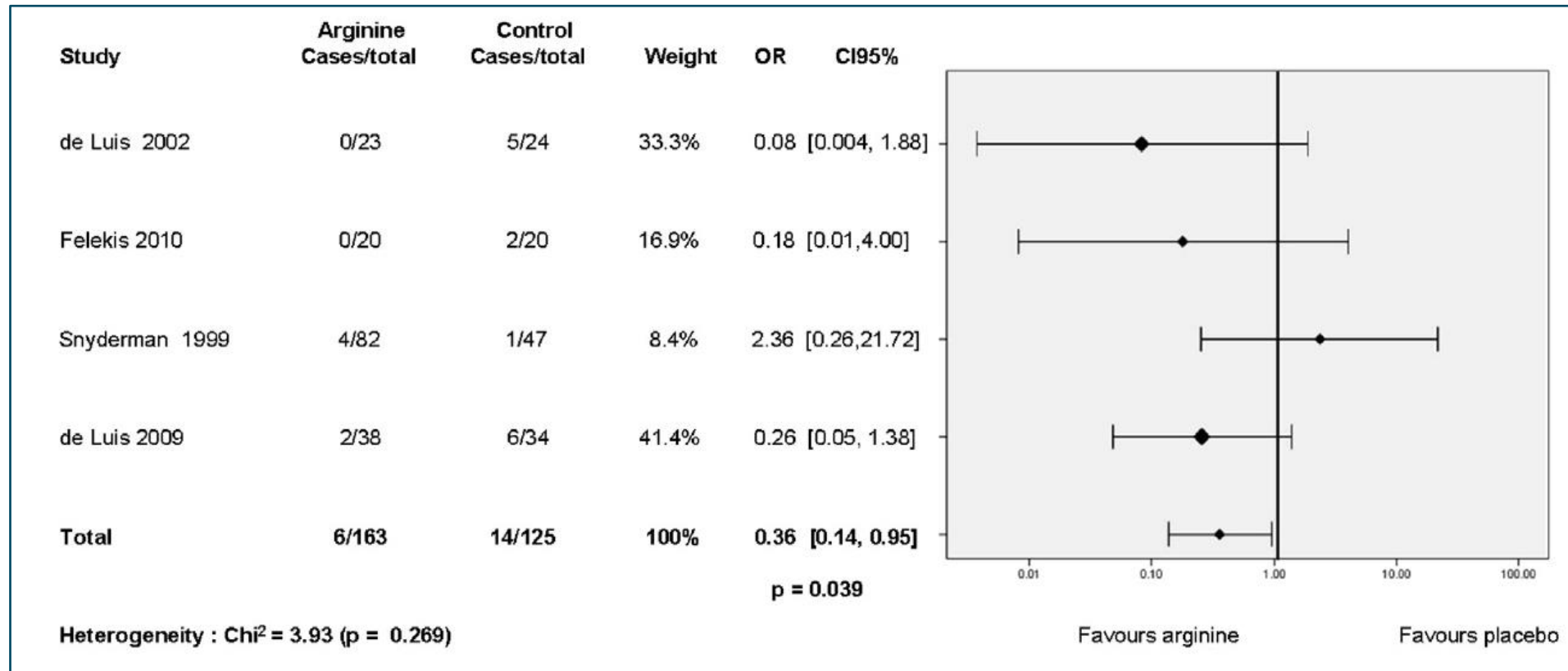
La **sarcopenia** si caratterizza come un **predittore del rischio di sviluppare fistole faringocutanee dopo laringectomia totale.**

# Immunonutrizione e chirurgia oncologica HNC: le evidenze



**ARGININA**

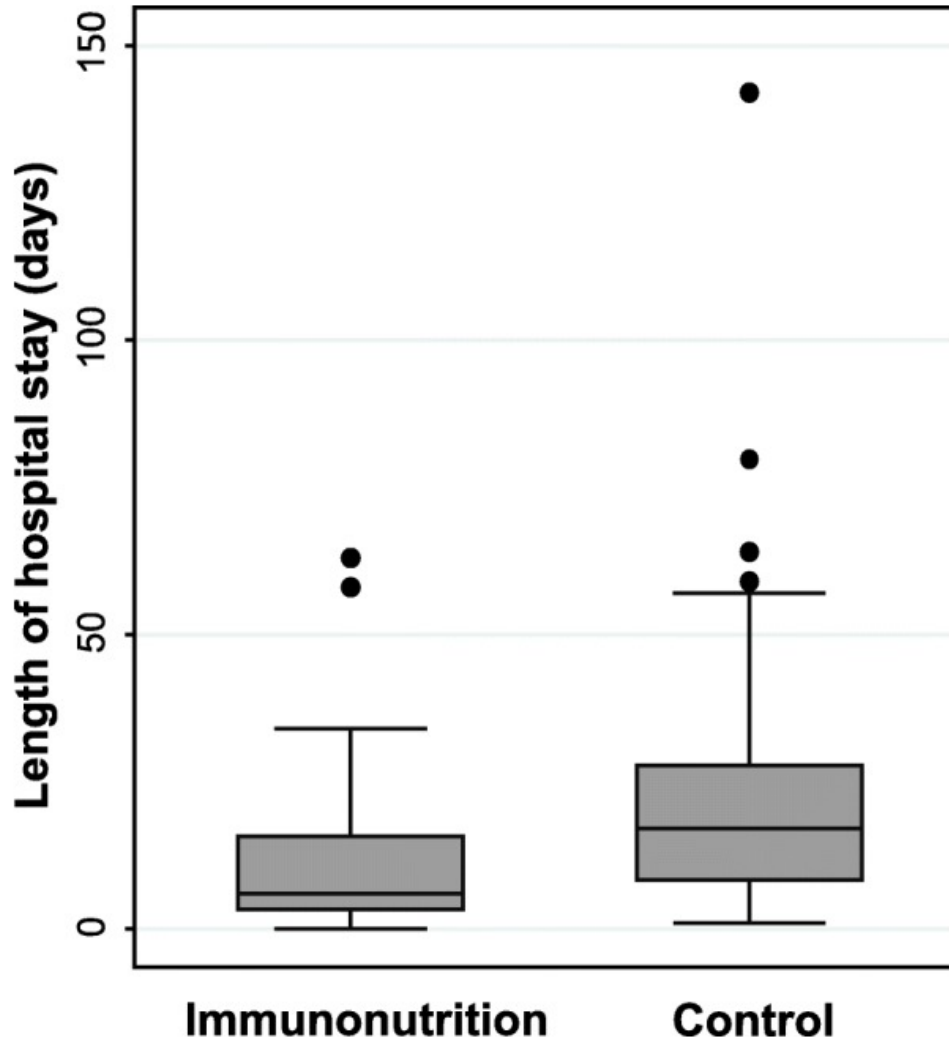
La **nutrizione enterale arricchita da arginina** (pre / post-operatoria) si associa a una **riduzione dell'insorgenza di fistole faringocutane** [OR 0.36 (95% CI 0.14-0.95),  $p < 0.039$ ] dopo chirurgia oncologica ORL.



Vidal-Casariego A, et al. Efficacy of arginine-enriched enteral formulas in the reduction of surgical complications in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis.



# Immunonutrizione pre-operatoria: le evidenze



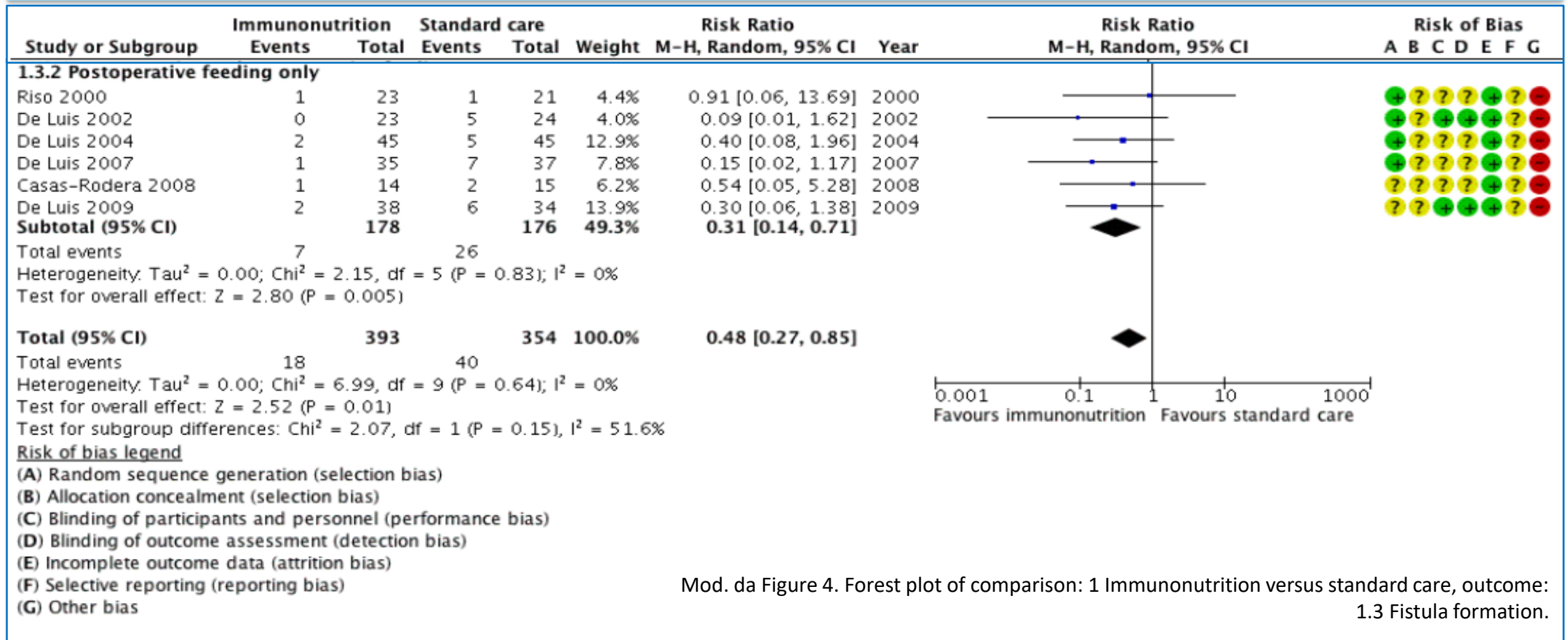
Nei pazienti sottoposti a chirurgia di salvataggio per recidiva di carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo, l'immunonutrizione pre-operatoria esercita effetti positivi sul tasso di complicanze - 35% vs. 58%, fully-adjusted odds ratio 0.30 (95%CI 0.10–0.91,  $p = 0.034$ ) -, riducendo conseguentemente la durata della degenza post-operatoria (6 gg vs 17gg,  $p < 0.01$ ).

Mod. da Figure 1. Length of hospital stay. Box plot comparing length of hospital stay between the group that received immunonutrition before salvage surgery and the control group ( $p < 0.001$ )

Mueller SA, et al. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer.

# Immunonutrizione post-operatoria

L'insorgenza di fistole può essere ridotta attraverso l'impiego di immunonutrizione post-operatoria a base di arginina, omega-3 (ALA, EPA e DHA).

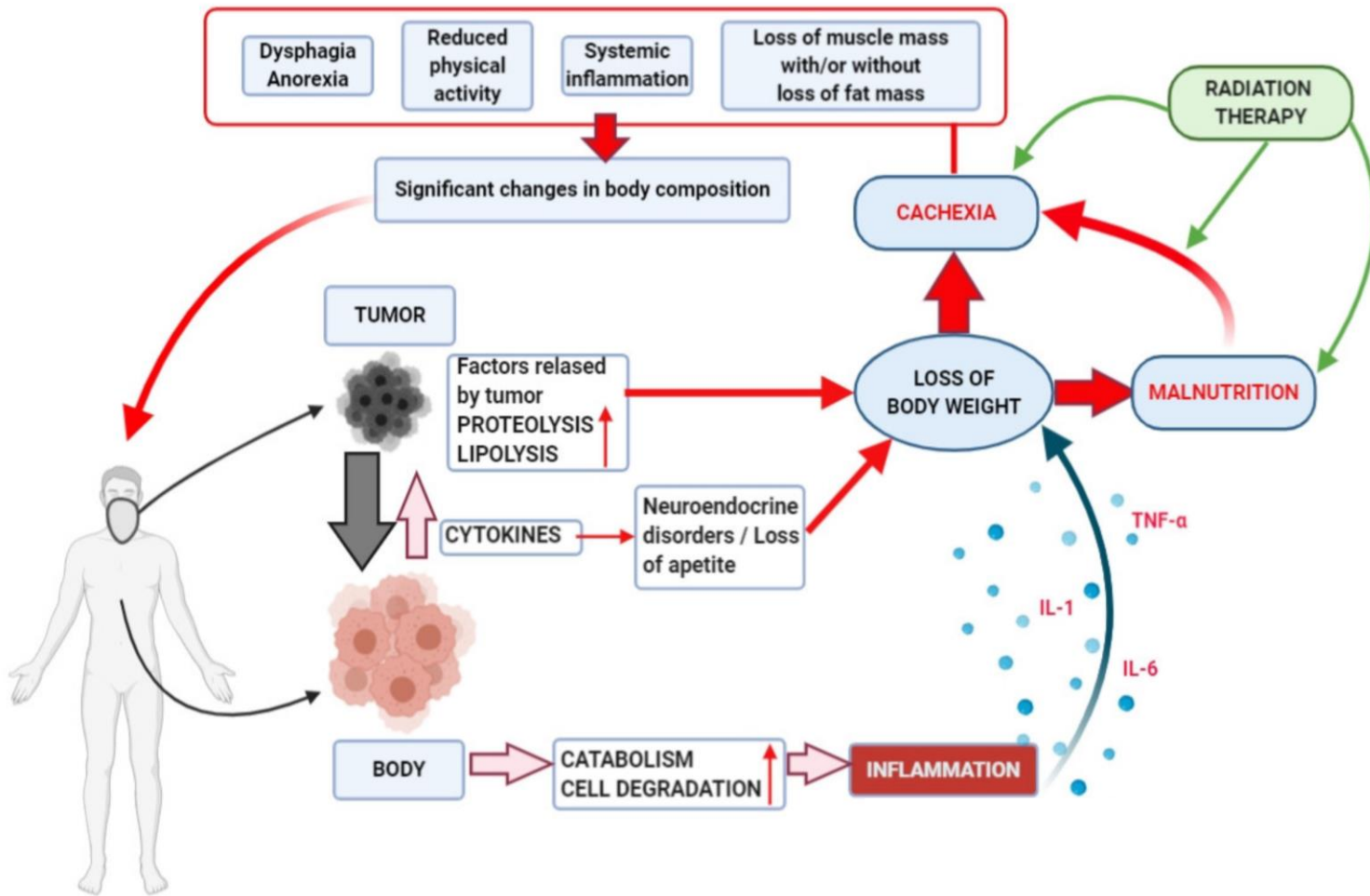


Mod. da Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Immunonutrition versus standard care, outcome: 1.3 Fistula formation.

**IMMUNONUTRIZIONE  
e  
radioterapia**



# Radioterapia, malnutrizione e sarcopenia: un setting pericoloso



## EFFETTI COLLATERALI

### Radioterapia (RT)

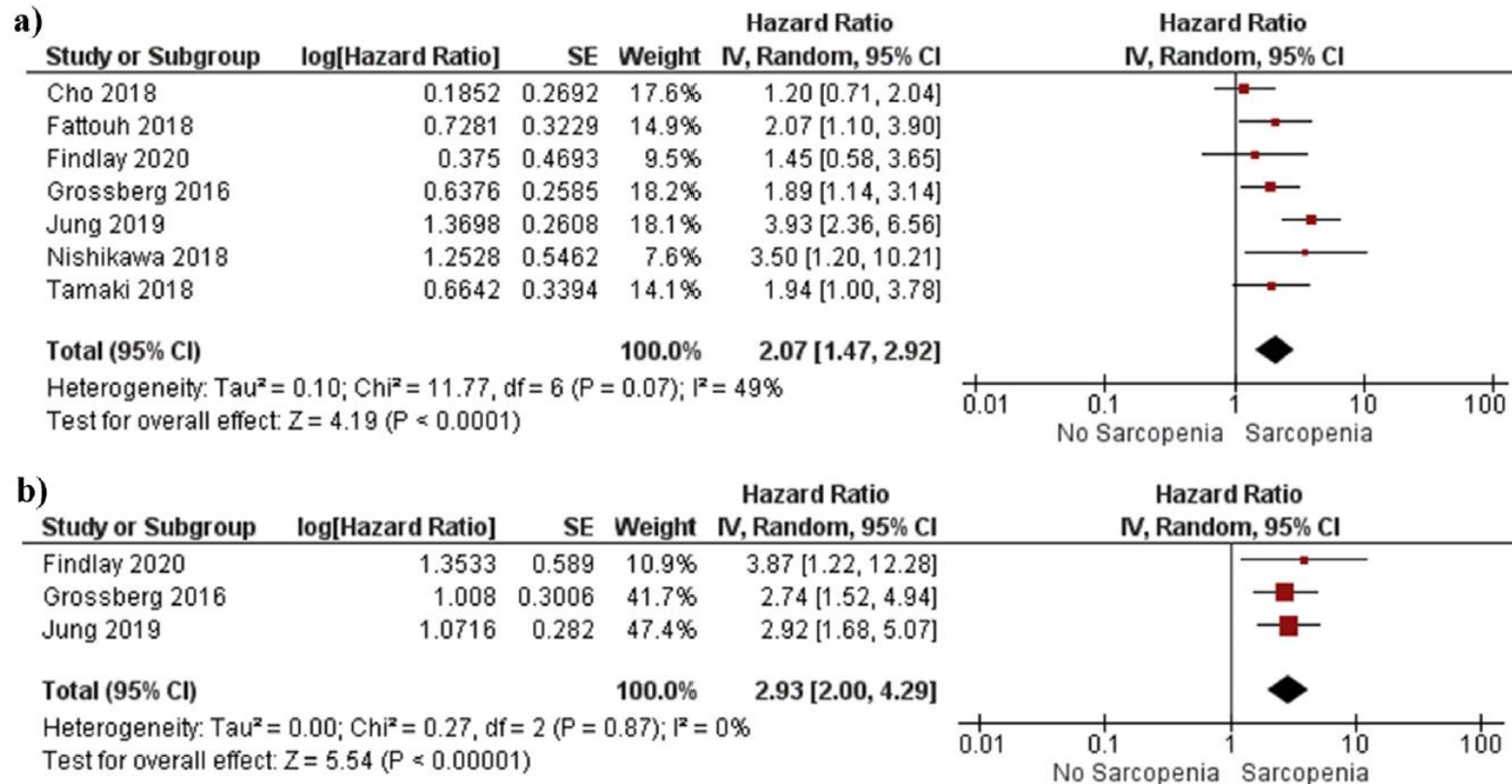
- Disfagia
- Mucosite orale
- Odinofagia
- Xerostomia
- Disturbi gusto e olfatto
- Radiodermatiti
- Astenia

### Chemioterapia (CT)

- ↑ Effetti collaterali da RT
- Nausea e vomito
- Ototossicità
- Nefrotossicità
- Mielotossicità
- Anoressia

Nei pazienti sottoposti a RT per neoplasie del distretto testa-collo, l'eziopatogenesi di malnutrizione e sarcopenia si caratterizza per la sua articolata **multifattorialità** (comune ad altre neoplasie), nonché per il complesso panorama di **tossicità**, peculiare di questo setting clinico.

# Le conseguenze: ridotta sopravvivenza globale



Nei pazienti con neoplasie testa-collo trattati con radioterapia la sarcopenia, pre-trattamento (HR 2.07; 95%CI, 1.47e2.92, p < 0.0001) e post-trattamento (HR 2.93; 95%CI, 2.00e4.29, p < 0.00001), si associa a una riduzione della sopravvivenza globale.

**Fig. 3.** Forest plots of hazard ratio in subgroup analyses for patients with versus patients without sarcopenia for reduced overall survival at (a) pre-treatment and (b) post-treatment time-points. Unpublished data were provided by Cho et al., 2018 [38] on written request.

**Findlay M, et al.** Is sarcopenia a predictor of prognosis for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer? A meta-analysis.

# Immunonutrizione e radioterapia ORL: le evidenze preliminari

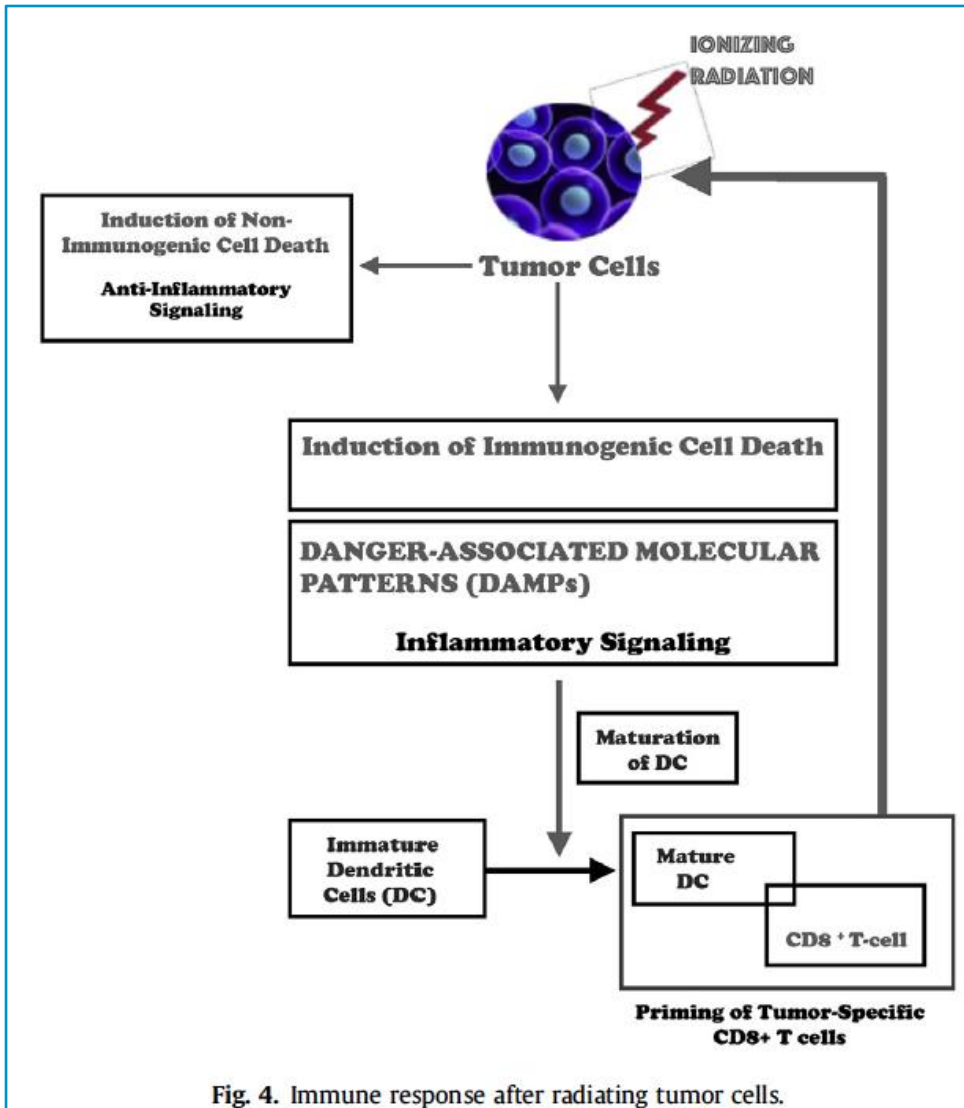


Fig. 4. Immune response after radiating tumor cells.

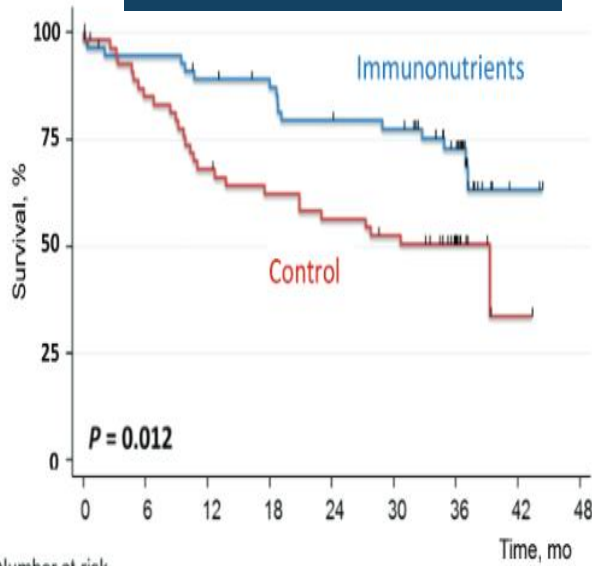
Studi osservazionali hanno permesso di ipotizzare che le formulazioni nutrizionali arricchite da **immunonutrienti possono modulare la risposta infiammatoria e immunitaria** dei pazienti oncologici.

Tale effetto si traduce in una **riduzione della tossicità acuta dei trattamenti**, sebbene i relativi meccanismi biologici non siano del tutto chiari

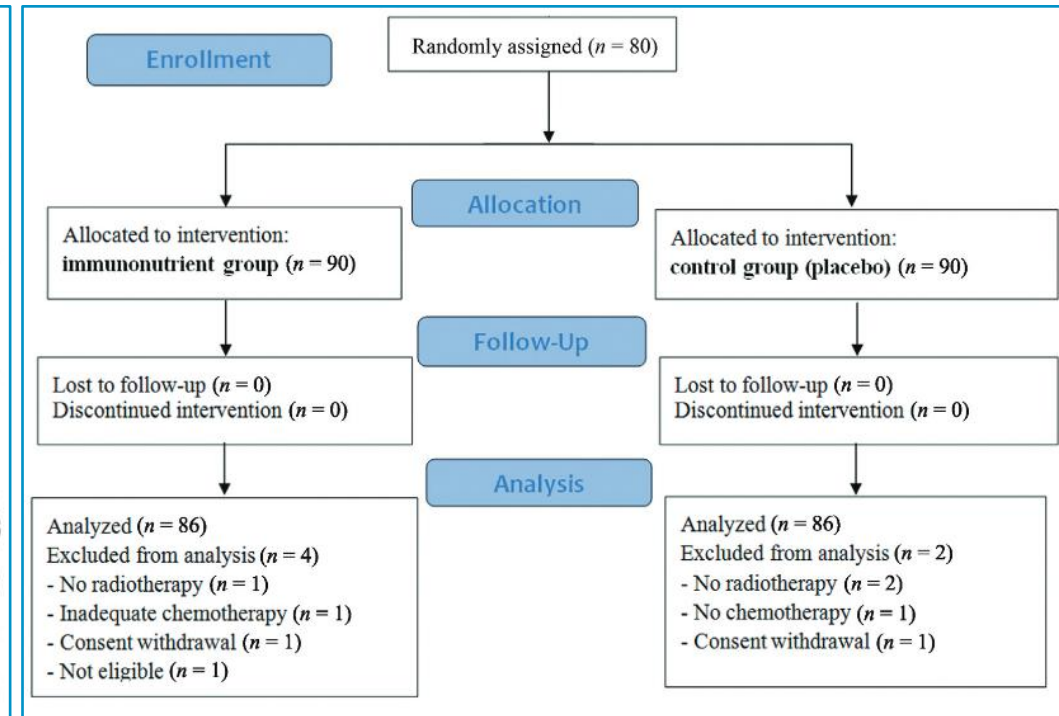
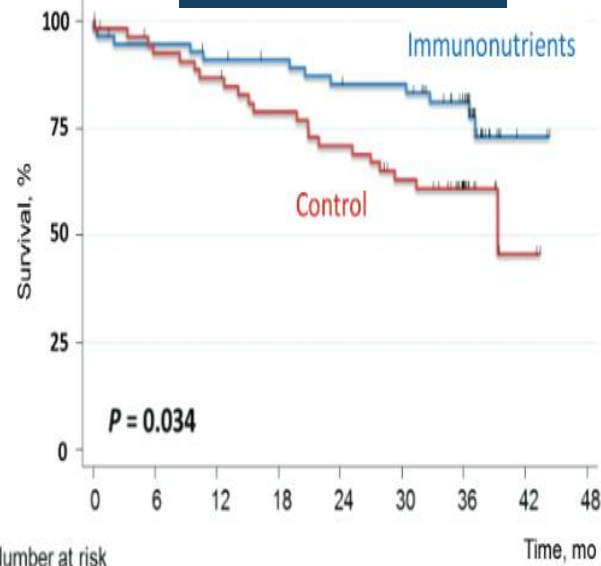
L'immunonutrizione è un settore emergente in **oncologia** nel contesto del quale sono necessarie ulteriori ricerche.

# Immunonutrizione e RT ORL: sperimentazione clinica

Progression-free survival



Overall survival



Sebbene l'immunonutrizione non risulti efficace nel ridurre la severità della mucosite orale (end point primario), l'uso di tale terapia nutrizionale si associa a un **incremento significativo della sopravvivenza globale a 3 anni**, rispetto al gruppo di controllo.

Boisselier P, et al. A double-blind phase III trial of immunomodulating nutritional formula during adjuvant chemoradiotherapy in head and neck cancer patients: IMPATOX .

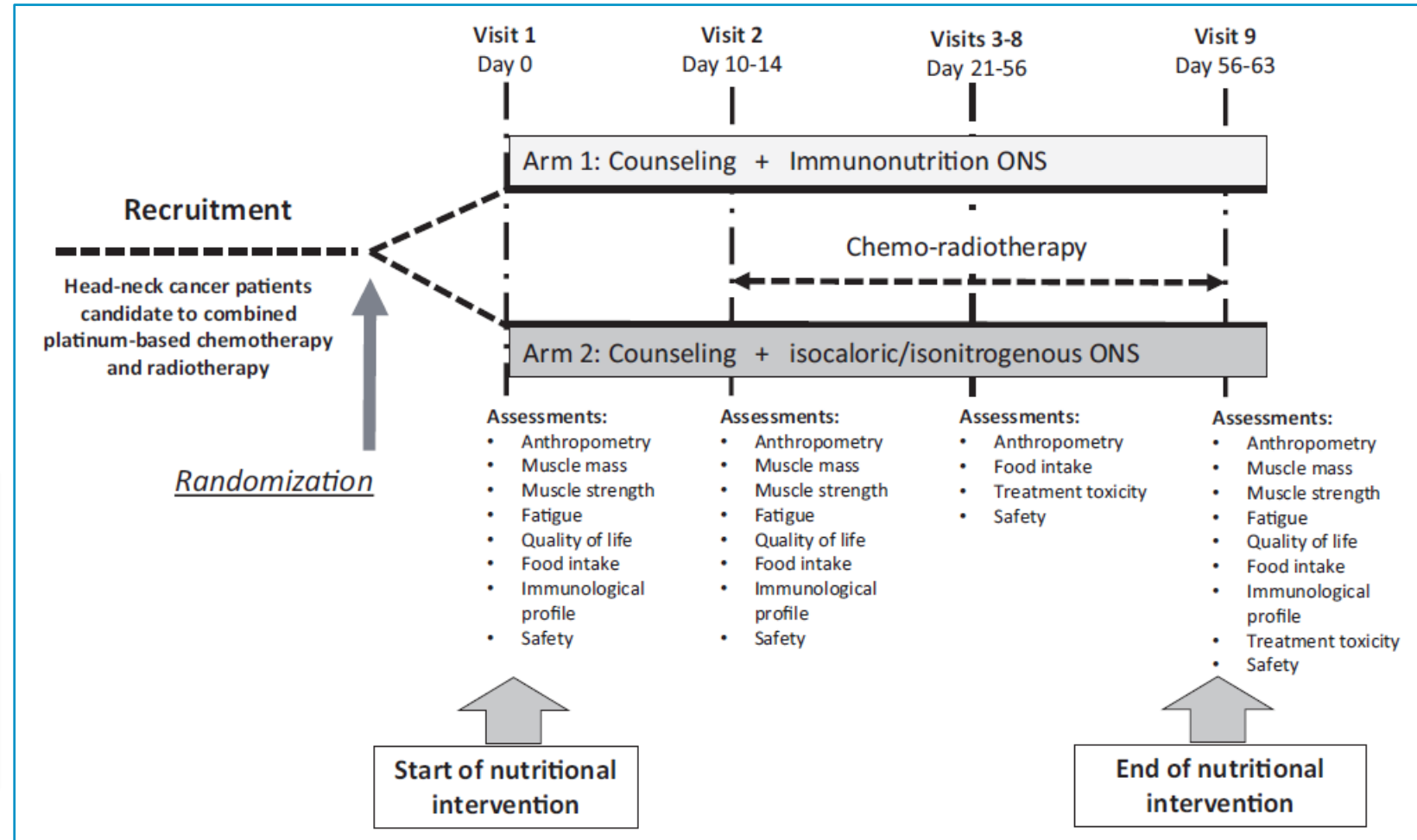
# Immunonutrizione e RT ORL: sperimentazione clinica on going

## Efficacy endpoints

The primary outcome will be the difference in incidence of treatment-related moderate to severe adverse events (grade  $\geq 3$ ) according to common terminology criteria for adverse events (CTCAE v5.0).<sup>37</sup>

The following secondary endpoints will also be evaluated: toxicity-free survival (difference in the time to onset of grade  $\geq 3$  adverse events);

**Trail clinico pilota, controllato e randomizzato, finalizzato a valutare l'effetto dell'immunonutrizione sulla tolleranza del trattamento radio-chemioterapico per neoplasie del distretto testa-collo.**



**Caccialanza R, et al.** The efficacy of immunonutrition in improving tolerance to chemoradiotherapy in patients with head and neck cancer, receiving nutritional counseling: study protocol of a randomized, open-label, parallel group, bicentric pilot study.

Ther Adv Med Oncol. 2021 Sep 11;13:17588359211025872.



# Take Home Messages

- In relazione alle loro peculiarità cliniche, i **pazienti affetti da neoplasie del distretto testa-collo presentano un elevato rischio di malnutrizione e sarcopenia.**
- Numerose pubblicazioni hanno documentato come **sarcopenia e malnutrizione** rappresentino due alterazioni dello stato nutrizionale che **condizionano negativamente le complicanze chirurgiche, le tossicità e l'outcome oncologico.**
- **L'immunonutrizione postoperatoria si associa a una riduzione del rischio di fistole faringo-cutanee.** I trials disponibili in tale contesto presentano bias metodologici che non consentono la valutazione di altri endpoints nell'ambito di metanalisi.
- Alcune recenti evidenze cliniche preliminari mostrano come **l'immunonutrizione associata a radiochemioterapia per neoplasie del distretto testa-collo, abbia un impatto positivo sull'outcome clinico.**
- Sono necessari ulteriori studi, metodologicamente ben disegnati e condotti, che esplorino l'efficacia della immunonutrizione nel trattamento delle neoplasie testa-collo.