- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.90.50 Sat, 12 Oct 2024, 06:13:38

I protocolli di ricerca supportati dal NICSO nel 2014

Studio osservazionale prospettico sulle caratteristiche ed il trattamento della fatigue nei pazienti oncologici in Italia

F. Roila[1], G. Fumi[1], S. Fatigoni[1], E. Ballatori[2]

1. *Oncologia Medica, Ospedale, Terni;*
2. *Statistico Medico, Spinetoli - AP.*

roila.fausto@libero.it

Introduzione

La fatigue nei pazienti oncologici, indicata propriamente come fatigue cancro-correlata (Cancer Related Fatigue, CRF), è un sintomo ad elevata prevalenza (circa 74%) e spesso invalidante; è definita dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) come una sensazione soggettiva, stressante, persistente di stanchezza o spossatezza correlata al cancro o al suo trattamento, che non è proporzionale all'attività eseguita e che interferisce con le abituali attività. Un'importante caratteristica della CRF è che spesso non è alleviata dal sonno o dal riposo. Tra i vari sintomi riferiti dal paziente neoplastico la fatigue è quello ritenuto più fastidioso perché ha un impatto fortemente negativo sulla sua qualità di vita.

La fatigue è considerata un sintomo multidimensionale, comprendendo aspetti riguardanti la sfera fisica, emozionale e cognitiva. Su questa impostazione patogenetica, è stata studiata una varietà di interventi mirati al sollievo della CRF. Un recente studio ha documentato il miglioramento della fatigue a seguito del monitoraggio e trattamento di un panel di sintomi correlabili.

Le determinanti della CRF sono numerose e non tutte completamente identificate. Infatti, la fatigue:

1. può essere correlata al cancro e alle sue complicanze (anemia, turbe elettrolitiche, disidratazione, anoressia/cachessia, insufficienza epatica, renale e cardiaca, ipossia, insufficienza corticosurrenalica, febbre, deficit neurologici);
2. può dipendere da sintomi fisici del cancro e/o del trattamento (dolore, dispnea, difficoltà a deglutire, perdita di appetito);
3. può essere dovuta a comorbilità (ipotiroidismo, diabete mellito, scompenso cardiaco, malattie cardiovascolari, infezioni, broncopneumopatia cronica ostruttiva);
4. può derivare da sintomi psicologici/comportamentali (ansietà, depressione, insonnia, diminuita attività fisica);
5. può dipendere dalla presenza di fattori iatrogeni (chemioterapia, radioterapia, terapie a bersaglio molecolare, ormonoterapia, immunoterapia, chirurgia);
6. può essere vista come effetto collaterale di farmaci non connessi alla terapia antitumorale (oppioidi, farmaci psichiatrici, antistaminici, beta-bloccanti, corticosteroidi).

La fatigue, quindi, ha spesso eziologia multipla, in quanto più fattori, tra quelli elencati, possono contribuire a produrla nel paziente.

Può insorgere prima, durante e anche dopo molto tempo il completamento del trattamento antitumorale; dalla letteratura internazionale si evince che fino al 40% dei pazienti riferiscono fatigue alla diagnosi e sostanzialmente tutti i pazienti neoplastici presentano tale sintomatologia nel corso della terapia antitumorale (80% e 90% dei pazienti trattati, rispettivamente, con chemioterapia e radioterapia). La frequenza del sintomo è elevata anche dopo la fine delle terapia (dal 20% al 50% circa).

Tutti i pazienti neoplastici dovrebbero essere screenati per la fatigue al momento della prima visita con l'oncologo e, successivamente, rivalutati durante e dopo la fine delle terapie antitumorali. I pazienti in tale occasione dovrebbero essere informati circa l'importanza del sintomo fatigue. Se il paziente lamenta fatigue, questa dovrebbe essere quantificata con uno degli strumenti validati disponibili, così come tutte le potenziali cause determinanti sopra riportate andrebbero identificate, dovrebbero essere rimosse, se possibile, o trattate adeguatamente per ridurne l'impatto sulla fatigue del paziente.

La terapia della fatigue, che persiste nonostante il trattamento delle cause identificate o che non ha cause rimovibili, comprende terapie complementari (ad esempio agopuntura, yoga, ginseng), terapie comportamentali (esercizio fisico), terapie psicologiche e farmacologiche (metilfenidato e desametasone). Al momento solo pochi studi e pochi farmaci sono stati valutati rispetto ai numerosi studi su trattamenti non farmacologici.

Da diversi anni sono disponibili linee guida per la gestione della fatigue (linee guida del National Comprehensive Cancer Network), ma nella pratica clinica le caratteristiche della fatigue nel nostro paese e l'attitudine degli oncologi ad indagare e trattare la CRF negli ospedali generali, nelle strutture universitarie e negli istituti a carattere scientifico sono poco o per nulla conosciute.

Sulla scorta di quanto sopra si è proposto di studiare la fatigue nei pazienti oncologici seguiti in Italia, e di fare questo nel contesto dell'attività di ricerca supportata dal NICSO (Network Italiano per le Cure di Supporto in Oncologia). Si tratta di uno studio prospettico osservazionale, da condursi in qualsiasi struttura che segua pazienti neoplastici. (I pazienti partecipanti dovranno dare il loro consenso a partecipare allo studio e all'utilizzo dei dati personali).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.90.50 Sat, 12 Oct 2024, 06:13:38

Obiettivi dello studio

Lo studio si propone di valutare prevalenza ed intensità della CRF nei pazienti che si presentano presso gli ambulatori, day hospital e reparti oncologici per visita, trattamento medico o radioterapico, in qualunque fase di malattia.

Nei pazienti con fatigue di qualunque intensità, valutarne l'impatto sulla qualità di vita. Verificare nel paziente con CRF la presenza delle possibili cause determinanti sopra riportate. Valutare la coesistenza di una serie di sintomi correlabili alla fatigue.

Accertare se viene effettuato un trattamento della CRF nella pratica clinica, che tipo di trattamento e con che risultato valutato dallo stesso paziente.

Criteri di inclusione/esclusione

Tutti i pazienti afferenti alle strutture oncologiche in cui si effettua lo studio in due giorni precedentemente definiti, non consecutivi, verranno valutati per la presenza e l'intensità della CRF tramite il Brief Fatigue Inventory (BFI), versione validata in italiano, che ne valuta le caratteristiche e l'impatto sulla qualità di vita mediante scale di valutazione numerica (NRS, da "0" a "10", dove "0" corrisponde ad assenza del sintomo e "10" è la massima intensità immaginabile), le cui caratteristiche saranno spiegate ai pazienti.

Sarà predisposta una scheda di rilevazione con le caratteristiche anagrafiche e la storia clinica di ogni paziente (tipo di neoplasia, stadio, trattamenti ricevuti e data dei trattamenti, farmaci utilizzati al momento, ecc.).

Nei pazienti con fatigue verranno valutate con apposita scheda le cause determinanti della fatigue sopra riportate.

Inoltre verrà segnalato ogni trattamento della fatigue messo in atto dal paziente o suggerito dal medico di famiglia o dallo specialista.

Criteri di inclusione:

- età ≥ 18 anni;
- modulo di consenso informato approvato dal comitato etico firmato e datato;
- pazienti uomini o donne affetti da cancro in varie fasi di malattia, anche in trattamento chemio o radioterapico in qualunque momento del trattamento.

Criteri di esclusione:

- Pazienti con diagnosi di disturbi cognitivi o non in grado di fornire una compliance adeguata a giudizio dell'oncologo.

Procedure operative dello studio

Nei due giorni previsti dal protocollo, a tutti i pazienti neoplastici che si presenteranno presso gli ambulatori, i DH o saranno ricoverati nelle degenze di ogni struttura ospedaliera, universitaria o istituto a carattere scientifico per essere sottoposti a visita per poi sottoporsi a terapia o a controlli periodici e che saranno eleggibilità, sarà richiesto di partecipare allo studio.

A coloro che firmeranno il consenso informato di adesione allo studio e all'utilizzo dei dati personali, dopo la compilazione da parte degli investigatori della scheda di registrazione inerente domande sulle caratteristiche del paziente, della malattia e dei trattamenti ricevuti o in atto, verrà richiesto della presenza di fatigue. I pazienti che non siano trattati contro la fatigue e che non riferiranno fatigue usciranno dallo studio. I pazienti con fatigue (o senza fatigue, perché trattati per essa) compileranno la scala di valutazione numerica che ne misura l'intensità e gli altri item del Brief Fatigue Inventory (BFI), versione validata in italiano, che ne valuta le caratteristiche e l'impatto sulla qualità di vita. In questi pazienti l'investigatore dovrà indicare la possibile relazione con elementi eventualmente presentati dal paziente (anemia, disidratazione, insufficienza d'organo, farmaci, ecc.).

Lo studio verrà eseguito in due giorni non consecutivi dei mesi di Novembre/Dicembre 2014. L'ufficio operativo ricerche cliniche della Struttura Complessa di Oncologia di Terni fungerà da centro di coordinamento dello studio. •

Studio osservazionale di coorte per l'analisi dell'incidenza, grado e management dell'ipertensione arteriosa in pazienti con neoplasia in fase metastatica in trattamento di prima linea con inibitori tirosin-chinasici di VEGFR (sunitinib, sorafenib, pazopanib). Management Ipertensione arteriosa da InibiTOri di VEGFR – M.I.ITO

A. Antonuzzo, E. Vasile, M. Lucchesi, L. Galli, L. Ginocchi, S. Ricci.

U.O. Oncologia Medica 1 e 2, Pisa.
andrea.antonuzzo@tin.it

Razionale

L'angiogenesi rappresenta uno dei bersagli principali dei nuovi farmaci antitumorali e la sua inibizione è oggi applicata con successo in molte neoplasie in fase avanzata. Le strategie più diffuse di inibizione dell'angiogenesi sono l'utilizzo di anticorpi monoclonali contro il VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) o contro la famiglia dei recettori per il VEGF (VEGFR), oppure l'utilizzo di piccole molecole inibitori dell'attività tirosin-chinasica (TKI) dei VEGFR che spesso agiscono anche su altri recettori di membrana. Tra i TKI di VEGFR rientrano tra gli altri il sunitinib, il sorafenib e il pazopanib; tutti e 3 i farmaci sono oggi approvati per l'utilizzo nel carcinoma renale metastatico dove ottengono una sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) mediana di circa 8-10 mesi; il sorafenib è anche utilizzato in pazienti con epatocarcinoma avanzato con una PFS mediana di circa 6 mesi. Il carcinoma renale e l'epatocarcinoma hanno un'incidenza stimata annuale in Italia di oltre 20.000 nuovi casi, alcune migliaia dei quali ogni anno ricevono un trattamento con uno dei farmaci citati. L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle comorbilità più frequenti in pazienti oncologici ma è anche uno degli effetti collaterali più riportati in pazienti in trat-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.90.50 Sat, 12 Oct 2024, 06:13:38

tamento con inibitori dell'angiogenesi. Rappresenta inoltre un fattore di rischio rilevante per cardiopatia ischemica, cerebropatie vascolari, insufficienza renale. L'incidenza e la gravità dell'ipertensione dipendono dal tipo di anti-angiogenico utilizzato ma anche dalle caratteristiche del paziente trattato e dalle sue comorbilità. L'avvento delle terapie anti-angiogeniche e delle nuove strategie di cura ha consentito un prolungamento della sopravvivenza importante in pazienti con malattia oncologica avanzata; questo aumento della sopravvivenza impone che la comunità oncologica conosca al meglio gli effetti collaterali dei farmaci che oggi sono utilizzati anche per periodi lunghi di trattamento come i farmaci anti-angiogenici e che possono favorire eventi avversi maggiori (es. cardiovascolari) possibili cause di mortalità, come ad esempio l'ipertensione arteriosa. Mentre abbiamo diversi dati da ampi registri sull'ipertensione in pazienti trattati con anticorpi anti-VEGF (es. bevacizumab), conosciamo meno bene l'impatto e le caratteristiche dell'ipertensione arteriosa in pazienti in trattamento con TKI di VEGFR. L'incidenza di ipertensione riportata negli studi clinici randomizzati che hanno valutato sunitinib, pazopanib e sorafenib varia dal 5 al 40%, con una frequenza di eventi di grado 3 o superiore del 2-10%. La letteratura attuale ci permette di avere informazioni riguardo all'incidenza dell'ipertensione nella pratica clinica dei tre farmaci analizzati separatamente. Questo studio vuole approfondire tale aspetto prendendo in considerazione sunitinib, pazopanib e sorafenib raccogliendo insieme i dati provenienti dai tre tipi di farmaco. Il NICSO (Network Italiano Cure di Supporto in Oncologia) supporta la diffusione del protocollo in ambito scientifico; i centri che aderiscono al protocollo fanno tutti parte del Network.

Obiettivi dello studio

Primario: Valutazione dell'incidenza e del grado dell'ipertensione arteriosa nella coorte in studio.

Secondari: descrizione del trattamento prescritto per l'ipertensione arteriosa e dei suoi effetti; descrizione dell'incidenza di ipertensione arteriosa basale come comorbilità e della sua gestione all'inizio del trattamento; valutazione di eventuali eventi avversi correlati all'ipertensione (eventi cardiaci, accidenti cerebrovascolari, insufficienza renale).

Disegno dello studio e trattamento

Lo studio, a carattere multicentrico, ha un disegno osservazionale secondo il modello degli studi di coorte prospettici. Saranno arruolati pazienti affetti da carcinoma renale o epatocarcinoma che intraprendono trattamento con sunitinib, sorafenib o pazopanib. I pazienti riceveranno il trattamento oncologico deciso dall'oncologo curante con i farmaci utilizzati secondo le loro autorizzazioni per l'immissione in commercio come parte della normale pratica clinica ed eventuali modifiche a tale trattamento non saranno influenzate dalla partecipazione allo studio. La decisione di prescrivere il farmaco al singolo paziente è del tutto indipendente da quella di includere il paziente stesso nello studio e le procedure diagnostiche e valutative corrispondono alla pratica clinica corrente. Non sono previste procedure o costi aggiuntivi per le procedure del protocollo. I pazienti riceveranno adeguate informazioni sul protocollo dai medici curanti del centro partecipante allo studio, riceveranno copia della lettera informativa per il paziente e per il medico curante e dovranno firmare il modulo di consenso prima dell'arruolamento in studio e quindi della raccolta dei dati clinici. Le reazioni avverse saranno segnalate analogamente a quanto previsto dalle norme in vigore per le segnalazioni spontanee (post-marketing). Lo sperimentatore principale si impegna a produrre un rapporto finale e a rendere pubblici i dati alla conclusione dello studio. Il protocollo verrà registrato sul registro degli Studi Osservazionali dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

Metodi

Saranno arruolati nel protocollo circa 200 pazienti affetti da carcinoma renale o epatocarcinoma avanzati che iniziano trattamento con sunitinib, sorafenib o pazopanib in uno dei centri partecipanti allo studio. Si prevede che lo studio abbia una durata complessiva di circa un anno: 6 mesi per l'arruolamento dei pazienti e 6 mesi aggiuntivi, dalla data di inserimento dell'ultimo paziente, come periodo di osservazione. I farmaci oggetto di studio verranno assunti secondo la normale pratica clinica e l'autorizzazione per l'immissione in commercio dei farmaci. L'assunzione avviene per via orale. È previsto nella scheda tecnica dei farmaci un monitoraggio della pressione arteriosa durante il trattamento. I pazienti effettueranno una visita basale prima dell'inizio del trattamento (precedente alla prima prescrizione di farmaco) e una successiva visita ogni mese durante l'assunzione del trattamento per 6 mesi totali al massimo. Al momento della **visita basale** saranno raccolti i seguenti dati: anamnesi generale (con particolare riferimento a sesso, età, storia nota di ipertensione arteriosa o di altra cardiopatia, fumo, altre comorbilità); anamnesi farmacologica (con particolare riferimento a terapie antipertensive o cardiovascolari attuali o pregresse); esame obiettivo (con particolare riferimento a valutazione del peso e dell'altezza e calcolo del BMI, misurazione della pressione arteriosa, esame cardiovascolare). Al momento delle **visite mensili** durante trattamento saranno raccolti i seguenti dati: anamnesi generale (con particolare riferimento a sviluppo di ipertensione arteriosa, eventi cardiovascolari); anamnesi farmacologica (con particolare riferimento a assunzione del farmaco antitumorale, eventuali modifiche della terapia farmacologica antipertensiva e non); esame obiettivo (con particolare riferimento a valutazione del peso e dell'altezza e calcolo del BMI, misurazione della pressione arteriosa, esame cardiovascolare). I dati saranno registrati in CRF cartacee che saranno inviate in copia al Centro Coordinatore che conserverà i dati presso il Polo Oncologico dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana per almeno sette anni. Gli originali saranno conservati presso i vari Centri Arruolatori secondo le procedure interne di ogni centro. Il Centro Coordinatore (U.O. Oncologica Medica 1 – Polo Oncologico – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana) sarà responsabile di:

- Revisione del protocollo
- Centralizzazione dei dati
- Controllo della qualità dei dati trasmessi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.90.50 Sat, 12 Oct 2024, 06:13:38

- Emissione di moduli di richiesta di chiarimento di dati
- Generazione dei report dello studio
- Effettuazione di analisi statistiche.

La proprietà dei dati e la pubblicazione dei risultati saranno condivise tra le strutture partecipanti allo studio. Saranno messe in atto tutte le procedure necessarie per garantire la confidenzialità delle informazioni raccolte; in particolare non verrà fatto riferimento al nome e cognome dei pazienti ma solo a un codice costituito da un numero progressivo: il numero paziente (XXX) seguito dal numero di centro (ZZZ).

Valutazioni statistiche e dimensioni del campione

Lo studio prevede la partecipazione di vari centri sul territorio nazionale. L'incidenza del carcinoma renale e dell'epatocarcinoma in Italia è di circa 24.000 nuovi casi all'anno; di questi circa il 20% (quindi circa 5000 casi) è in stadio avanzato non suscettibile di trattamenti loco-regionali. La maggior parte di questi pazienti riceve un trattamento con sunitinib, sorafenib o pazopanib. Considerando un'incidenza media di ipertensione arteriosa in pazienti in trattamento con sunitinib, pazopanib o sorafenib di circa il 30%, si prevede un arruolamento di circa 200 pazienti nello studio per poter osservare 50-60 eventi (casi di sviluppo di ipertensione arteriosa) nei 6 mesi di periodo di osservazione per ogni paziente dall'inizio del trattamento. Per la valutazione dell'incidenza dell'ipertensione nel periodo di studio verranno condotte analisi statistiche di tipo descrittivo. Si prevede che lo studio abbia una durata complessiva di circa un anno: 6 mesi per l'arruolamento dei pazienti e 6 mesi aggiuntivi, dalla data di inserimento dell'ultimo paziente, come periodo di osservazione. La durata mediana prevista del trattamento è di circa 8-10 mesi per i pazienti con carcinoma renale e di circa 5-6 mesi per i pazienti con epatocarcinoma. In caso di interruzione precoce del trattamento, saranno considerati valutabili ai fini dello studio solo i pazienti che abbiamo ricevuto almeno 2 mesi di trattamento con VEGFR TKI e di relativa osservazione. •

Quale è l'impatto delle terapie targeted nello sviluppo di mucosite? Un protocollo basato sulla patient-reported outcome (PRO)

P. Bossi[1], G. Antonacci[2], E. Togliardi[3], G. Saibene[3]

1. *SS Oncologia Medica dei tumori testa-collo*
2. *Infermiera di ricerca*
3. *Farmacia*

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano.
paolo.bossi@istitutotumori.mi.it

Introduzione

La mucosite da "targeted therapy" (TT) in oncologia ha una patogenesi e una presentazione clinica diverse da quelle indotte da terapie citotossiche convenzionali.

La familiarità dei medici nel riferire segni e sintomi di questo tipo di mucosite potrebbe essere limitata e le scale di valutazione inadeguate.

Ciò spiega quanto sia indispensabile una valutazione più accurata che comprenda non solo i sintomi, ovvero il dolore e l'impossibilità di alimentarsi, ma anche la capacità di comunicare e lo stato di salute generale del paziente.

Il crescente utilizzo delle TT ha inevitabilmente portato all'aumento dell'impatto che tale fenomeno ha sulla qualità di vita dei pazienti.

I farmaci inibitori del pathway mTOR quali everolimus e temsirolimus inducono mucosite con un range di incidenza che in letteratura è stato riportato tra il 41% e il 64%, mentre la diarrea è presente nel 30% dei casi trattati con everolimus e 20% con temsirolimus. Per gli inibitori della tirosin-chinasi "multi-targeted" quali il sorafenib e sunitinib, la percentuale di mucosite di tutti i gradi riportata in letteratura è tra il 20% e il 45%.

La mucosite al cavo orale da TT è differente da quella sviluppatasi in seguito a terapia citotossica. La chemioterapia standard e la chemioterapia ad alte dosi mieloablativa inducono una mucosite caratterizzata da infiammazione, dolore, eritema e ulcerazioni che raggiungono il loro grado più alto nei pazienti sottoposti a radioterapia concomitante a chemioterapia nel distretto testa-collo.

Le TT, in particolare da inibitori mTOR, determinano una mucosite differente, con lesioni aftose descritte come ulcere ovali che hanno un'area centrale grigia circondata da una fascia eritematosa, generalmente accompagnate da rash cutaneo.

La maggior parte degli eventi avversi da TT a carico del tratto mucoso (sia mucosite al cavo orale, sia diarrea) non raggiunge i gradi più alti di tossicità, rimanendo per lo più confinata a grado 1 e 2. Da qui ne consegue che anche la misurazione di tali eventi avversi possa essere spesso sottostimata, poiché il medico è abituato a riportare le tossicità di grado più elevato.

Inoltre la caratterizzazione della mucosite, specie da TT, comprende una importante componente soggettiva, legata all'impatto sui sintomi che tale tossicità genera; inoltre è noto come le tossicità riportate solo dal medico tendano a sottostimare la reale entità del problema.

Vi è poi un'altra problematica, legata alla durata delle tossicità stesse: con le TT si assiste sempre più a terapie a lungo termine, che vengono proseguite per diversi mesi se non anni.

In questo senso è spesso difficile stabilire se vi sia un impatto sulla qualità di vita più importante dall'intensità del sintomo o dal tempo per cui questo perdura.

Identificare il reale impatto delle TT sullo sviluppo della mucosite e dei sintomi percepiti in uno studio prospettico è un campo della ricerca in oncologia non ancora percorso.

Per questo motivo è in fase di approvazione in più di 15 Centri italiani uno studio prospettico che mira a valutare l'impatto delle TT sullo sviluppo di mucosite del cavo orale e di diarrea. Tale studio è aperto alla eventuale partecipazione di altri centri che trattano pazienti oncologici.

La popolazione a cui verrà offerta tale valutazione è rappresentata dai pazienti che iniziano terapie mirate per via orale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.90.50 Sat, 12 Oct 2024, 06:13:38

	Grado 0	*Grado 1*	*Grado 2*	*Grado 3*	*Grado 4*
Scala WHO	Nessun sintomo	Eritema, lieve fastidio	Eritema e ulcere. Cibi solidi tollerati	Eritema, necessita dieta liquida	Alimentazione per os impossibile
Scala mIAS (criteri di classificazione soggettivi)	Nessun dolore orofaringeo	Dolore orofaringeo (nelle ultime 24 ore) **pari a ≤2** su scala 0-10	Dolore orofaringeo (nelle ultime 24 ore) **pari a ≤5** su scala 0-10	Dolore orofaringeo (nelle ultime 24 ore) **pari a ≥6** su scala 0-10	
Scala mIAS (criteri di classificazione oggettivi)	Nessuna stomatite visibile (non eritema e non ulcerazione nella zona orofaringea)	Eritema orale e/o faringeo ma senza ulcerazione	Visibili ulcerazioni orali e/o faringee della **durata <7 giorni**	Visibili ulcerazioni orali e/o faringee, con almeno un'ulcerazione che persiste **per ≥7 giorni**	

in singola modalità suddivisi nelle diverse coorti:
- Inibitori di mTOR (everolimus, ridaforolimus).
- Inibitori tirosin-kinasici ad azione sul pathway Erb-B (gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, lapatinib).
- Inibitori tirosin-kinasici ad azione su pathways multipli (axitinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib).

L'obiettivo principale è valutare la mucosite (intesa come stomatite e diarrea) riferita dal paziente e rilevata dal medico durante il trattamento con TT in termini di durata e severità dei sintomi.

Obiettivi secondari:

a. Valutare la presenza, la durata e l'intensità di mucosite e diarrea riferita dal paziente e valutata dall'osservatore nelle diverse classi di farmaci considerate.
b. Confrontare il risultato riportato dal paziente con la valutazione del medico.
c. Identificare la percentuale dei pazienti che interrompono la terapia antitumorale a causa della mucosite e/o diarrea.
d. Valutare le formulazioni topiche utilizzate per la gestione della mucosite orale da TT.

I questionari impiegati saranno:
- OMWQ-HN (Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck), costituito da 12 quesiti che descrivono settimanalmente la salute complessiva del paziente, la QOL (quality of life) e le capacità funzionali, integrato da due domande specifiche sulla diarrea;
- MDASI-HN (Medical Anderson Symptom Inventory-Head and Neck) descrive i sintomi più importanti che interferiscono con le attività quotidiane e la difficoltà nell'eseguire determinati compiti.

Inoltre ogni paziente sarà valutato dal medico con scale specifiche, quali la WHO, e mIAS (mTOR inhibitor-associated stomatitis).

La scala WHO rappresenta lo strumento di valutazione più semplice e largamente utilizzato negli studi clinici e nella normale pratica clinica, ma potrebbe non essere appropriato per la valutazione delle mucosite da TT per la carenza di informazioni quali il dolore e la persistenza dei sintomi.

Dai risultati che emergeranno sarà possibile identificare l'impatto della mucosite orale e della diarrea nei trattamenti con terapie a bersaglio molecolare, stimando la differente percezione dei sintomi da parte del paziente rispetto alla valutazione del clinico. Lo studio prospettico sarà la base per potere delineare uno scenario verosimile dei possibili effetti della terapia sulla mucosa orale e gastrointestinale e le sue manifestazioni cliniche. Rappresenterà quindi un'occasione per valutare i sintomi che impattano sulla qualità di vita dei pazienti e comprendere quali strategie adottare o implementare in futuro. •