INDICAZIONI OPERATIVE PER DIETOLOGI E DIETISTI

"NEOPLASIE DEL DISTRETTO CERVICO CEFALICO"

STATO DELLA REVISIONE			
N.	**Data/Anno**	**Modifiche**	**Autori**
01	2026	Revisione	Coordinatori GdS Anno 2026: Allasia Arianna, Collo Alessandro, Lenta Elena, ,Micunco Costanza, Monge Taira, Zanardi Michela
00	2024	Prima emissione	Componenti Gruppo di Stesura Anno 2024

Gruppo di Studio Nutrizione Anno 2024

Coordinatori: *Allasia Arianna, Lenta Elena, Micunco Costanza, Monge Taira, Pezzana Andrea*

Partecipanti: *Agnello Elena, Alessiato Annalisa, Bianciotto Chiara, Bonfanti Daria, Brossa Laura, Brovia Carlotta, Casalone Valentina, Catale Teresa, Cavagna Roberta, Collo Alessandro, Diberti Sara, Golisano Graziella, Mazzetto Elisa, Mulas Cosetta Anna, Parenti Elena, Piccillo Daniela, Tiozzo Elisa*

Documento approvato dal Gruppo di Studio



Obiettivo, per l'anno 2023 - 2024 del Gruppo di Studio Nutrizione della Rete Oncologica Piemonte Valle D'Aosta, è stato l' approfondimento di alcune tematiche riguardanti l'aspetto nutrizionale nel paziente affetto da neoplasia del tratto cervico-cefalico.
Nello specifico sono stati approfonditi, discussi ed aggiornati i seguenti aspetti :

- FABBISOGNI NUTRIZIONALI CALORICO-PROTEICI E PESO DI RIFERIMENTO DA UTILIZZARE
- SUPPLEMENTI ORALI E MISCELE NUTRIZIONALI ENTERALI : QUALI UTILIZZARE NEL PAZIENTE TESTA – COLLO
- IMMUNONUTRIZIONE NELLA PATOLOGIA H&N
- UTILIZZO DELLA GLUTAMINA NELLA MUCOSITE
- POSIZIONAMENTO DI PEG PREVENTIVA/REATTIVA NEL PAZIENTE H&N
- REVISIONE ED AGGIORNAMENTO DEL DOCUMENTO ELABORATO NEL 2020 DAL GDS DIETISTI DELLA RETE ONCOLOGICA PIEMONTESE, RIGUARDANTI LE INDICAZIONI NUTRIZIONALI PER IL PAZIENTE AFFETTO DA NEOPLASIA CERVICO-CEFALICA .

QUALI SONO I FABBISOGNI DI UN PAZIENTE AFFETTO DA TUMORE DEL DISTRETTO TESTA COLLO?

Il dispendio energico personalizzato di questi pazienti è valutabile con la calorimetria indiretta, che nella pratica clinica rappresenta il gold standard ma che non è sempre applicabile per carenze di strumenti in tutte le Strutture Regionali.
Il fabbisogno secondo Linee Guida SINPE/ESPEN è altresì calcolabile:
"Si raccomanda che il dispendio energetico totale (TEE) dei pazienti oncologici, se non misurato individualmente, sia considerato simile a quello dei soggetti sani e generalmente compreso tra 25 e 30 kcal/kg/die. (Raccomandazione B2-1; forza della raccomandazione forte - livello di evidenza basso - consenso)"

QUALE PESO UTILIZZARE PER IL CALCOLO DEL FABBISOGNO?

Il peso reale nel paziente sottopeso o normopeso, mentre nel paziente obeso si consiglia di utilizzare il peso di riferimento (o corretto), secondo la formula (peso attuale-peso ideale) x 0,25 + peso ideale in quanto valuta in maniera più adeguata la massa magra del paziente obeso (per peso ideale si utilizza la formula di Lorentz).

In molte realtà lavorative ancora si utilizza per stimare il fabbisogno energetico totale la formula di Harris-Benedict moltiplicata per il fattore di correzione specifico dei pazienti oncologici, pratica non più supportata da evidenze della letteratura. Un altro metodo per la stima del fabbisogno è la formula di Schofield, considerata dai partecipanti del gruppo sufficientemente accurata e di pratico utilizzo:

- 18 – 29 anni: 14,7 x peso + 496 (donna); 15, 3 x peso + 679 (uomo)
- 30 – 59 anni: 8,7 x peso + 829 (donna); 11,6 x peso + 879 (uomo)
- 60 – 74 anni: 9,2 x peso + 688 (donna); 11,9 x peso + 700 (uomo)
- >74 anni: 9,8 x peso + 624 (donna); 8,4 x peso + 819 (uomo)

QUAL È IL FABBISOGNO PROTEICO?

Il fabbisogno secondo Linee Guida è altresì calcolabile come allegato, il peso da utilizzare è il peso reale o il peso di riferimento (o "corretto" nel caso di pazienti sovrappeso/obesi).

Il fabbisogno secondo Linee Guida SINPE/ESPEN
"Si raccomanda che l'assunzione di proteine sia almeno pari a 1 g/kg/die e, se possibile, fino a 1,5 g/kg/die. (Raccomandazione B2-2; forza della raccomandazione forte - livello di evidenza moderato – consenso forte)"

Riferimenti bibliografici

1. Linee Guida SINPE/ESPEN "Nutrizione Clinica nel cancro" 2021
2. Langius A.E.J Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review, Clin Nutr 2013 Oct;32(5):671-8
3.

QUALI SUPPLEMENTI NUTRIZIONALI ORALI/MISCELE ENTERALI UTILIZZARE NEL PAZIENTE H&N?

Introduzione
I pazienti con tumori del distretto testa-collo (HNC) candidati a radioterapia o a radio-chemioterapia concomitanti (CRT) sono ad alto rischio di malnutrizione, conseguente a diversi sintomi di impatto nutrizionale, tra cui la mucosite, la disfagia e la xerostomia che possono complicare ed ostacolare l'assunzione orale di cibo e quindi peggiorare lo stato nutrizionale.

Una valutazione nutrizionale approfondita, unitamente ad un counselling nutrizionale congruo e, se necessario, all'avvio di un supporto nutrizionale proporzionato ai sintomi e allo stato nutrizionale, diventano elementi essenziali nel trattamento di questi pazienti.
Quando inevitabile, il supporto nutrizionale dovrebbe essere avviato precocemente valutando il ricorso a Oral Nutritional Supplements (ONS) od a Nutrizione Enterale (NE) [1].
La malnutrizione nei pazienti oncologici è un problema di salute pubblica, se non riconosciuta e trattata precocemente aumenta i costi sanitari per le terapie e l'ospedalizzazione protratta [2; 3; 4].
Studi clinici supportano la somministrazione di ONS come strumento efficace per limitare le conseguenze dei trattamenti antitumorali sullo stato nutrizionale [5].
Alcuni autori hanno osservato come nei soggetti con tumore testa collo il counselling nutrizionale in combinazione con la somministrazione di ONS dall'inizio della radioterapia (RT) e fino a 3 mesi dopo la sua conclusione determina risultati migliori rispetto al solo counselling nutrizionale in termini di mantenimento del peso corporeo, di aumento dell'assunzione di proteine e calorie, di miglioramento della qualità di vita. Inoltre, l'uso di ONS migliora la tolleranza ai trattamenti oncologici e riduce i ricoveri correlati alla tossicità dei trattamenti antitumorali [6].
In una recente revisione di letteratura si conferma come la consulenza nutrizionale associata a ONS aumenti leggermente il peso corporeo rispetto alla sola consulenza nutrizionale, tuttavia si sottolineano i possibili effetti avversi degli ONS che non dovrebbero essere trascurati (nausea, vomito e sensazione di sazietà) al fine di garantire l'efficacia [7].
Altri autori suggeriscono la prescrizione profilattica di ONS sin dalla diagnosi per regolare l'assunzione di nutrienti e ridurre al minimo la perdita di peso [8; 9; 10].
L'approccio nutrizionale combinato (counselling + ONS) dovrebbe diventare parte integrante del trattamento dei pazienti con neoplasie testa collo.
I dati attualmente disponibili sul ricorso all'uso di ONS evidenziano il loro effetto positivo sul mantenimento dello stato nutrizionale, tuttavia sono necessarie ulteriori indagini per avere dati uniformi su timing della prescrizione e sull'attenzione ai loro potenziali effetti avversi.

Bibliografia

1. *Maurizio Muscaritoli et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Volume 40, Iusse 5, P2898-2913, May 2021. Doi:http://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.005.*
2. *Martin et al. Cost Ef Resour Alloc (2021) 19:35 https://doi.org/10.1186/s12962-021-00291-7.*
3. *Riccardo Caccialanza et. al. Clinical and economic value of oral nutrition supplements in patients with cancer: a position paper from the Survivorship Care and Nutritional Support Working Group of Alliance Against Cancer. Supportive Care in Cancer 27 June 2022. https://doi.org/10.1007/s00520-022-07269-y.*
4. *Mullin GE, Fan L, Sulo S, Partridge J. The Association between Oral Nutritional Supplements and 30-Day Hospital Readmissions of Malnourished Patients at a US Academic Medical Center. J Acad Nutr Diet. 2019 Jul;119(7):1168-1175. doi: 10.1016/j.jand.2019.01.014.*
5. *Marian A.E et al. Use and effects of oral nutritional supplements in patients with cancer. Nutrition 67-68 (2019) 110550.*
6. *Cereda E, Cappello S, Colombo S, Klersy C, Imarisio I, Turri A, Caraccia M, Borioli V, Monaco T, Benazzo M, Pedrazzoli P, Corbella F, Caccialanza R. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. Radiother Oncol. 2018 Jan;126(1):81-88. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.015.*
7. *Mello AT, Borges DS, de Lima LP, Pessini J, Kammer PV, Trindade EBSM. Effect of oral nutritional supplements with or without nutritional counselling on mortality, treatment tolerance and quality of life in head-and-neck cancer patients receiving (chemo)radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Nutrition. 2021;125(5):530-547. doi:10.1017/S0007114520002329.*
8. *Isabela Borges Ferreira et al. Oral Nutritional Supplementation Affects the Dietary Intake and Body Weight of Head and Neck Cancer Patients during (Chemo) Radiotherapy. Nutrients 2020, 12, 2516; doi:10.3390/nu12092516.*
9. *M.A.E de van Shueren et al. Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervent on nutritional and clinical outcome during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trilas. Annals of Oncology 29:1141-1153, 2018.*

10. *Findlay M, White K, Stapleton N, Bauer J. Is sarcopenia a predictor of prognosis for patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer? A meta-analysis. Clin Nutr. 2021 Apr;40(4):1711-1718. doi: 10.1016/j.clnu.2020.09.017. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32994071.*

1. MISCELE/ONS ARRICCHITI IN ACIDI GRASSI OMEGA-3

Introduzione e razionale di utilizzo

Gli acidi grassi polinsaturi a catena lunga della serie omega-3, acido docosaesaenoico (DHA) e acido eicosapentaenoico (EPA), agiscono come substrati nella produzione di eicosanoidi della serie 3 e 5, caratterizzati da un'attività infiammatoria molto ridotta o nulla. L'EPA agisce inoltre come antagonista competitivo dell'acido arachidonico, acido grasso che viene convertito in eicosanoidi della serie 2 e 4, con azione fortemente pro-infiammatoria [1]. Gli acidi grassi omega-3, presenti in quantità relativamente elevate nel pesce azzurro o disponibili sotto forma di integratori alimentari, all'interno di Alimenti a Fini Medici Speciali e miscele per la NE, dopo l'assunzione orale vengono rapidamente incorporati nei fosfolipidi della membrana cellulare a livello della quale esplicano, attraverso vie biomolecolari diversificate, la loro documentata azione antinfiammatoria [1]. La letteratura scientifica sottolinea come metaboliti dell'acido arachidonico (AA), quali le prostaglandine e i leucotrieni, siano coinvolti nella salute e nelle malattie del cavo orale, compresa la modulazione dell'infiammazione delle ghiandole salivari e del cavo orale [2].
Il razionale biologico alla base dell'utilizzo di supplementi nutrizionali orali arricchiti con acidi grassi omega-3 nel paziente oncologico risiede innanzitutto nella loro documentata azione antinfiammatoria.
Sono stati inoltre osservati in letteratura ulteriori effetti positivi imputabili alla supplementazione con acidi grassi omega-3 su:

- peso corporeo (stabilizzazione/incremento) [1; 4; 5]
- composizione corporea (stabilizzazione/riduzione della perdita di massa magra) [1; 6]
- appetito (incremento) [1; 5]
- qualità della vita (miglioramento) [1; 6; 7]
- mucosite del cavo orale [2; 6]
- riparazione tissutale delle ferite (omega-3 e arginina, es. nei pazienti con neoplasie del distretto cervico-cefalico sottoposti a chirurgia) [3]

Tuttavia, l'effetto reale di tali molecole resta ad oggi ancora molto controverso a causa della scarsa omogeneità metodologica degli studi condotti e della ridotta numerosità delle popolazioni prese in esame.
Le ultime linee guida ESPEN (Clinical Nutrition in Cancer, 2021) suggeriscono, in pazienti affetti da tumore in stadio avanzato in corso di chemioterapia e a rischio di calo ponderale o già malnutriti, l'impiego di una supplementazione con acidi grassi a catena lunga della serie omega-3 oppure oli di pesce al fine di stabilizzare o migliorare l'appetito, l'intake alimentare, la massa magra ed il peso corporeo (Forza della raccomandazione: debole; livello di evidenza: basso; forte consenso) [5].

Dosaggi

Le linee guida Espen sulla nutrizione nel paziente oncologico (2017) fanno riferimento ai seguenti dosaggi per quanto riguarda la supplementazione con olio di pesce (dosi più utilizzate: 4-6 g/die) e con acidi grassi omega-3 (1-2 g/die). Se integrati nelle dosi sopra indicate, l'olio di pesce e gli acidi grassi N-3 a catena lunga sono per lo più ben tollerati. Sono stati segnalati effetti di grado lieve a livello gastroenterico e criticità relative alla compliance nell'assunzione legate al retrogusto di pesce [1].

Riferimenti bibliografici

1. *Arends J, B. P. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr, 2017; 36(1):11e48.*
2. *Cardim Lessa R, de Abreu Alves F, Fortunati E and Lu J. Oral Mucositis in Cancer and Potential Use of omega-3 Free Fatty Acids in Its Management: A Review. Biomedicines 2021, 9(11), 1531.*
3. *Daher GS, Choi KY, Wells JW, Goyal N. A Systematic Review of Oral Nutritional Supplement and Wound Healing.*

Ann Otol Rhinol Laryngol. 2022 Dec;131(12):1358-1368

4. *de Castro GS, Andrade MF, Pinto FCS, Faiad JZ and Seelaender M. Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Its Impact on Systemic Inflammation and Body Weight in Patients With Cancer Cachexia—A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. Nutr. 2022; 8:797513.*
5. *Maurizio Muscaritoli et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Volume 40, Iusse 5, P2898-2913, May 2021.*
6. *Morsy BM, El Domiaty S, Meheissen MAM, Heikal LA, Meheissen MA & Aly NM. Omega-3 nanoemulgel in prevention of radiation-induced oral mucositis and its associated effect on microbiome: a randomized clinical trial. BMC Oral Health volume 23, Article number: 612 (2023)*
7. *Cereda E, Cappello S, Colombo S, Klersy C, Imarisio I, Turri A, Caraccia M, Borioli V, Monaco T, Benazzo M, Pedrazzoli P, Corbella F, Caccialanza R. Nutritional counseling with or without systematic use of oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. Radiother Oncol. 2018 Jan;126(1):81-88. doi: 10.1016/j.radonc.2017.10.015.*

2. MISCELE/ONS PER IMMUNONUTRIZIONE IN RELAZIONE AL TRATTAMENTO CHEMIO- E RADIO-TERAPICO:

Il ruolo significativo del sistema immunitario nel trattamento delle neoplasie ha dato origine ad un'area di studio emergente all'interno dell'oncologia e sta suscitando una crescente attenzione da parte dei ricercatori. Il sistema immunitario e le risposte infiammatorie ai trattamenti oncologici potrebbero essere migliorati con l'utilizzo dell'immunonutrizione. In questo contesto, sono già note miscele nutrizionali ipercaloriche-iperproteiche, arricchite in immunonutrienti (arginina, nucleotidi ed acidi grassi omega-3). Queste miscele si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio di complicanze post-operatorie (e.g. infezioni, fistole, etc.) e la durata di degenza dei pazienti sottoposti a chirurgia oncologica maggiore (addominale e del distretto cervico-cefalico) [1, 2, 3]. Le linee guida ESPEN, infatti, raccomandano fortemente l'uso di formule immunomodulanti nei pazienti con evidente rischio nutrizionale sottoposti ad interventi chirurgici importanti [4].
Tuttavia, la modulazione della risposta infiammatoria potrebbe avere anche un ruolo nel corso dei trattamenti oncologici. Esperienze preliminari hanno riconosciuto un valore dell'immunonutrizione nel ridurre i markers infiammatori durante trattamento chemio-radioterapico combinato (CRT) [5].
Ad oggi, per quanto riguarda i pazienti con HNC sottoposti a CRT, solo uno studio di fase II ha riportato un basso tasso di mucosite orale grave, nonché ridotti livelli di marker infiammatori nei pazienti che hanno ricevuto l'immunonutrizione [5]. Il più recente studio randomizzato di fase III, invece, non è riuscito a dimostrare un rischio ridotto di mucosite grave durante CRT adiuvante in seguito all'integrazione con miscela nutrizionale immunomodulante (assunta per 3 volte al giorno nei 5 giorni antecedenti al ciclo di chemioterapia) [6]. Sebbene sia stato osservato nei pazienti complianti agli ONS un miglioramento significativo della sopravvivenza globale a 3 anni e della sopravvivenza libera da progressione, sono carenti prove solide a sostegno dei benefici della supplementazione di immunonutrienti nei pazienti con HNC, in particolare in quelli sottoposti a CRT.

In conclusione, si può affermare che la risposta immunitaria stia emergendo quale fattore chiave capace di modulare l'efficacia dei trattamenti oncologici nei pazienti con HNC e, date le criticità dello studio sopra citato [7], attualmente studi clinici randomizzati stanno indagando l'efficacia terapeutica di ONS arricchiti in immunonutrienti nei pazienti sottoposti a CRT [8].

Le premesse per i dati clinici futuri sono incoraggianti, ad oggi nella pratica clinica l'utilizzo dell'immunonutrizione può comunque aiutare i pazienti a migliorare e mantenere un adeguato stato nutrizionale durante le terapie oncologiche.

Bibliografia.

1. *Howes N, A. C. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 8:CD010954.*
2. *Probst P, O. S. Meta-analysis of immunonutrition in major abdominal surgery. Br J Surg. 2017; 104:1594-1608.*
3. *Aeberhard C, Mayer C, Meyer S, Mueller SA, Stanga PSZ, Giger R. Effect of preoperative immunonutrition on postoperative short-term outcomes of patients with head and neck squamous cell carcinoma. Head & Neck. 2018; 1–11. DOI: 10.1002/hed.25072*
4. *Arends J, B. P. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. . Clin Nutr, 2017; 36(1):11e48.*
5. *Machon C, Simon Thezenas, Anne-Marie Dupuy, Eric Assenta, Françoise Michel, Emilie Mas, Pierre Senesse & Jean-Paul Cristol. Immunonutrition before and during radiochemotherapy: improvement of inflammatory parameters in head and neck cancer patients. Support Care Cancer. 2012; 20:3129–3135. DOI 10.1007/s00520-012-1444-5*
6. *Boisselier P, Kaminsky MC, Thézenas S, Gallocher O, Lavau-Denes S, Garcia-Ramirez M, Alfonsi M, Cupissol D, De Forges H, Janiszewski C, Geoffrois L, Sire C, and Senesse P; Thee Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group (GORTEC). A double-blind phase III trial of immunomodulating nutritional formula durino adjuvant chemoradiotherapy in head and neck cancer patients: IMPATOX. Am. J Clin. Nutr. 2020; 0:1–9*
7. *Caccialanza R, C. E. Immunonutrition in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: an alternative approach for overcoming potential bias. Am J Clin Nutr. 2021; 113: 1053–1054.*
8. *Caccialanza R, Cereda E, Klersy C., Nardi M, Masi S, Crotti S, Cappello S, Caissutti V, Brovia C, Lobascio F, Formisano E, Colombo S, Filippi AR, Bonzano E, Comoli P, Catenacci L, Alberti A, Musella V, Ferrari A, Imarisio I, Tancredi R, Monaco T, Ghi MG, Bossi P and Pedrazzoli P. 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. Therapeutic Advances in Medical Oncology. 2021; Vol. 13: 113*

LA GLUTAMMINA E' UTILE IN CASO DI MUCOSITE?

Introduzione

La glutammina è l'aminoacido non essenziale maggiormente presente nell'organismo umano: si trova in quantità significative nel sangue e nel tessuto muscolare. Contribuisce alla sintesi proteica e partecipa attivamente alla funzione immunitaria tramite l'attività antiossidante dell'enzima glutatione che è uno dei suoi prodotti intermedi. E' inoltre il principale substrato energetico dell'epitelio orale e intestinale ed è un precursore essenziale della biosintesi di nucleotidi nelle cellule a rapida proliferazione come gli enterociti, i macrofagi ed i linfociti. Il fabbisogno di glutammina aumenta esponenzialmente in situazioni di iper-catabolismo e stress metabolico che si presentano frequentemente in pazienti oncologici sottoposti a trattamenti antineoplastici [1]. La radioterapia, la chemioterapia e il trattamento combinato radio-chemioterapico rappresentano le strategie terapeutiche di prima linea per il trattamento del HNC migliorandone il controllo loco-regionale e la sopravvivenza. Esse sono responsabili di importanti effetti collaterali che possono interessare un'area estesa di cavità orale, faringe e laringe e si manifestano in genere la terza settimana dall'avvio persistendo fino a 8-12 settimane dopo il trattamento; tra di essi il piu' frequente è la mucosite [2]. Secondo la classificazione WHO si distinguono 4 gradi di mucosite, che vanno da sintomi lievi a gravi ulcerazioni che rendono impossibile l'alimentazione per os. La mucosite si presenta in piu' del 75% dei pazienti trattati con radioterapia; in particolare la mucosite con grado di severità 3 o 4 interessa dal 25 al 50 % dei soggetti [3].

Grade OM	Clinical symptoms	Subjective pain sensation	Diet
Grade 0	No symptoms		
Grade 1	Erythema	Sensible	
Grade 2	Ulcerations with/without erythema	Pain	Can swallow a solid diet
Grade 3	Confluent ulcerations with/without exudates	Very painful	Able to swallow liquids but not a solid diet
Grade 4	Deep ulcerations and/or necrosis	Extremely painful	Alimentation is no longer possible

Secondo le ultime linee guida ESPEN, ci sono alcune evidenze per effetti benefici dell'utilizzo di glutammina nei casi di mucosite e stomatite indotta da radiazioni (mentre non sono stati evidenziati effetti sull'enterite da radiazioni) [4], infatti numerosi studi hanno evidenziato effetti benefici della supplementazione di questo aminoacido.

Effetti riportati della glutammina:

- Non riduce l'incidenza, ma riduce la gravità e la durata media delle mucositi [1; 5-12; 14; 15]
- Ritarda l'insorgenza della mucosite [6; 8; 14]
- Riduce l'insorgenza di disfagia da mucosite [12]
- Riduce la necessità di ricovero ospedaliero per la tossicità mucosale da trattamento [12]
- Riduce l'uso degli oppioidi orali [5]
- Migliora la compliance al trattamento chemio/radioterapico [9,12,15]

Dosaggio e modalità di somministrazione riportati negli studi: [5-14]

- Range da 10 a 30 g/die
- Per l'assunzione orale: sciacqui oppure assunzione completa

Tempistiche di assunzione riportate negli studi:

- 2 ore prima della seduta di radioterapia [6; 12] oppure distribuito nella giornata in un unica dose o in 3 assunzioni separate [13]
- Solo 5 giorni a settimana (concomitanti alla durata del trattamento radioterapico) [6;13] oppure assunzione quotidiana con range variabili da 7 giorni prima dell'inizio della radioterapia fino a 14 giorni dal termine [13; 15].

Bibliografia

1. *de Sousa Melo A, de Lima Dantas JB, Medrado ARAP, Lima HR, Martins GB, Carrera M. Nutritional supplements in the management of oral mucositis in patients with head and neck cancer: Narrative literary review. Clin Nutr ESPEN. 2021 Jun;43:31-38. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.030. Epub 2021 Apr 15. PMID: 34024533.*
2. *Adelstein DJ, Lavertu, P, Saxton JP, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. 2000; 88: 876–883*
3. *Lee DJ, Cosmatos D, Marcial VA, et al. Results of an RTOG phaseIII trial (RTOG 85-27) comparing radiotherapy plus etanidazole with radiotherapy alone for locally advanced head and neck carcinomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995;32:567–76*
4. *Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van*

der Schueren M, Preiser JC, Bischoff SC. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. Clin Nutr. 2021 May;40(5):2898-2913. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33946039.

5. *Suzan S. Ibrahim, Fatma E.A. Hassanein, Hany W. Zaky, Hadeel Gamal. Clinical and biochemical assessment of the effect of glutamine in management of radiation induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: Randomized controlled clinical trial. Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, 2024, 101827, 2468-7855, https://doi.org/10.1016/j.jormas.2024.101827*
6. *Fatima K, Andleeb A, Nasreen S, Sofi MA, Najmi AM, Qadri SK, Ryhan R, Roohi S, Afroz F, Khan NA. Oral glutamine: Is there a role in the amelioration of radiation-induced mucositis? A prospective case-control study at a tertiary care centre in North India. J Cancer Res Ther. 2024 Jan 22. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_2742_22. Epub ahead of print. PMID: 38261438.*
7. *Kuroki K, Rikimaru F, Kunitake N, Toh S, Higaki Y, Masuda M. Efficacy of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine for the prevention of mucositis induced by platinum-based chemoradiation in head and neck cancer: A phase II study. Clin Nutr ESPEN. 2023 Oct;57:730-734. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.08.027. Epub 2023 Aug 28. PMID: 37739730.*
8. *Tan SE, Abdul Satar NF, Majid HA. Effects of Immunonutrition in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment - A Systematic Review. Front Nutr. 2022 Feb 25;9:821924. doi: 10.3389/fnut.2022.821924. PMID: 35360685; PMCID: PMC8961436.*
9. *Alsubaie HM, Alsini AY, Alsubaie KM, Abu-Zaid A, Alzahrani FR, Sayed S, Pathak AK, Alqahtani KH. Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. Head Neck. 2021 Oct;43(10):3199-3213. doi: 10.1002/hed.26798. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34240498.*
10. *Lyra MMF, Meira JEC, Guedes GDS, Bueno NB. Immunonutrition in head and neck cancer: Systematic review and metanalysis of its clinical and nutritional effects. Clin Nutr ESPEN. 2021 Feb;41:30-41. doi: 10.1016/j.clnesp.2020.12.014. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33487281.*
11. *Anderson PM, Lalla RV. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. Nutrients. 2020 Jun 4;12(6):1675. doi: 10.3390/nu12061675. PMID: 32512833; PMCID: PMC7352314.*
12. *Pathak S, Soni TP, Sharma LM, Patni N, Gupta AK. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Role and Efficacy of Oral Glutamine in the Treatment of Chemo-radiotherapy-induced Oral Mucositis and Dysphagia in Patients with Oropharynx and Larynx Carcinoma. Cureus. 2019 Jun 7;11(6):e4855. doi: 10.7759/cureus.4855. PMID: 31410338; PMCID: PMC6684294.*
13. *Huang CJ, Huang MY, Fang PT, Chen F, Wang YT, Chen CH, Yuan SS, Huang CM, Luo KH, Chuang HY, Wang YY, Lee HH. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. Am J Clin Nutr. 2019 Mar 1;109(3):606-614. doi: 10.1093/ajcn/nqy329. PMID: 30753262; PMCID: PMC6408208.*
14. *Pattanayak L, Panda N, Dash MK, Mohanty S, Samantaray S. Management of Chemoradiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancers With Oral Glutamine. J Glob Oncol. 2016 Feb 10;2(4):200-206. doi: 10.1200/JGO.2015.000786. PMID: 28717702; PMCID: PMC5497617.*
15. *Finocchiaro C, Collo A, Merlo FD, Ossola M, DeFrancesco A, Monge T, Brossa L, Chiarotto A, Arcadipane F, Franco P. Glutamine Efficacy in Prevention of Oral Mucositis in Head-Neck Cancer Patients Undergoing to Chemo-Radiotherapy. Br J Cancer Res. 2019; 2(3): 292 - 297. doi: 10.31488/bjcr.133*

QUAL E' IL RUOLO DELL'IMMUNONUTRIZIONE NEL PAZIENTE CANDIDATO A TRATTAMENTO CHIRURGICO PER TUMORE DEL DISTRETTO CERVICO-CEFALICO?

Cosa si intende per immunonutrizione? Definizione

L'immunonutrizione può essere definita come la modulazione dell'attività del sistema immunitario o la modulazione delle conseguenze dell'attivazione del sistema immunitario da parte di nutrienti o alimenti specifici somministrati in quantità superiori a quelle tipicamente riscontrate nella dieta (1,2) Gli immunonutrienti identificati e studiati sono gli acidi grassi omega-3, la glutamina, l'arginina, gli aminoacidi a

catena ramificata e i nucleotidi (3,4,5)
L'immonunutrizione può essere somministrata sotto forma di formule nutrizionali (ONS, supplementi nutrizionali orali, o miscele per nutrizione enterale) arricchite in immunonutrienti, sotto forma di singolo immunonutriente o di combinazione di immunonutrienti.

Quali immunonutrienti, quali dosaggi e quali tempi di trattamento?

Per quanto riguarda l'utilizzo dell'immunonutrizione nel trattamento dei tumori del distretto cervico-cefalico, a differenza di quanto noto per altre tipologie di tumori, in particolare quello del colon-retto, per cui è stato molto più ampio l'utilizzo e pertanto sono stati sviluppati protocolli specifici, la variabilità nei diversi studi disponibili riguardo al tipo, alla dose e alla durata dell'immunonutrizione, non permette di ricavarne linee guida univoche e uniformemente valide (6).

In particolare, una Cochrane Review del 2018 che ha analizzato 19 RCTs (4), non mostrerebbe alcun beneficio evidente in termini di: durata del ricovero ospedaliero, infezione della ferita chirurgica, e mortalità per tutte le cause; mostrerebbe invece una riduzione significativa della frequenza delle fistole post-chirurgiche (il rischio assoluto riportato è del 5.4% nel gruppo di pazienti trattati con immunonutrizione vs l'11.3% nel gruppo con approccio nutrizionale standard, con un RR di 0.48). I trials analizzati sono tuttavia molto eterogenei, comprendendo studi che hanno utilizzato immunonutrizione preoperatoria, postoperatoria o perioperatoria (sia pre che post); 16 studi/19 hanno utilizzato formule nutrizionali contenenti arginina, ma vi è un'estrema eterogeneità nella composizione delle stesse e nelle quantità dei singoli immunonutrienti. Il tempo del follow up varia inoltre considerevolmente, da 5 giorni a 16 mesi. Gli studi inclusi in questa review sono generalmente piccoli (con n < 25) e con un elevato rischio di bias.

Una review sistematica e metanalisi più recente (7), di marzo 2024, comprendente però sia RCTs su pazienti affetti da tumori del distretto cervico-cefalico che su pazienti affetti da tumore del tratto GI (in tutto 48 studi, di cui solo 12 riguardanti pazienti H&N), ha mostrato invece una riduzione significativa nelle complicanze postoperatorie totali, e in particolare delle complicanze infettive, e una riduzione significativa della durata del ricovero ospedaliero. Non ha mostrato alcuna evidenza per quanto riguarda la riduzione della mortalità post-operatoria, né una riduzione della frequenza del leakage anastomotico. Non sono apparse differenze significative in base al timing dell'intervento, alla sede del tumore, alla durata di somministrazione dell'immunonutrizione; le complicanze sarebbero però significativamente inferiori se l'immunonutrizione utilizzata contiene arginina e se contiene almeno tre immunonutrienti piuttosto che uno o due.
Nell'ambito dei vari studi non avviene alcuna discriminazione tra paziente malnutrito e paz normonutrito.
L'immunonutrizione parrebbe comunque agire, oltre che attraverso il miglioramento dello stato nutrizionale dei soggetti, migliorando la resistenza alle infezioni tramite modulazione delle funzioni immunitarie e soppressione dell'infiammazione legata allo stress operatorio.

<u>Riferimenti bibliografici</u>

1) Sing Ean Tan, Nur Fadhlina Abdul Satar and Hazreen Abdul Majid: **Effects of Immunonutrition in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment – A Systematic Review.** Frontiers in Nutrition (2022), 9: 1-17
2) Grimble RF**. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition – Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action**. Espen Eur E J Clin Nutr Metab. (2009)
3) Worthington ML, Cresci G. **Immune-modulating formulas: who wins the meta-analysis race?** Nutr Clin Pract. (2011) 26:650–5.
4) Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. **Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer.** Cochrane Database Syst Rev. (2018) 8
5) Prieto I, Montemuiño S, Luna J, de Torres MV, Amaya E**. The role of immunonutritional support in cancer treatment: current evidence**. Clin Nutr. (2017) 36:1457–64.

6) Lyra MDF, de Meira JEC, Guedes GD, Bueno NB. **Immunonutrition in head and neck cancer: Systematic review and metanalysis of its clinical and nutritional effects**. Clin Nutr Espen. (2021) 41:30–41
7) Matsui R, Sagawa M, Sano A, Sakai M, Hiraoka SI, Tabei I, Imai T, Matsumoto H, Onogawa S, Sonoi N, Nagata S, Ogawa R, Wakiyama S, Miyazaki Y, Kumagai K, Tsutsumi R, Okabayashi T, Uneno Y, Higashibeppu N, Kotani J.: **Impact of Perioperative Immunonutrition on Postoperative Outcomes for Patients Undergoing Head and Neck or Gastrointestinal Cancer Surgeries: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials.** Annals of Surgery (2024), Volume 279, Number 3

QUALE INDICAZIONE C'E' ALLA NUTRIZIONE ENTERALE (DI SUPPORTO O TOTALE) DI MEDIO-LUNGO PERIODO PREVENTIVA VS REATTIVA NEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMORE TESTA-COLLO IN PREVISIONE DI TRATTAMENTO CHIRURGICO O RADIO-CHEMIOTERAPICO?

Introduzione

La prevalenza della malnutrizione in pazienti con tumore del distretto testa-collo, valutata attraverso i criteri diagnostici definiti dalla Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) si attesta alla diagnosi al 22,6% (di cui il 13,3% in forma severa). (1,2)

Risulta ampiamente descritto il ruolo negativo della malnutrizione sull'*outcome* in termini di minore tolleranza ai trattamenti oncologici (fino alla necessità di sospensione), di maggiore rischio di ospedalizzazione e mortalità, peggiore *performance* fisica e qualità di vita. (3)

Le linee guida della European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (4) raccomandano che tutti i pazienti oncologici al momento della diagnosi, e poi ripetutamente in corso di trattamento, siano sottoposti a *screening* per malnutrizione tramite un test scelto nell'ambito dei singoli centri di cura, tra quelli validati (MST, MUST, NRS 2002, MNA…), al fine di identificare precocemente i soggetti a rischio e avviare l'intervento nutrizionale più opportuno. (5)

Nella realtà regionale piemontese, lo *screening* deve essere effettuato all'avvio del percorso oncologico in sede di Centro di Accoglienza e Servizi (CAS) e i soggetti individuati a rischio nutrizionale vengono valutati e presi in carico da parte di un centro di Nutrizione Clinica (medico specialista in Scienza dell'Alimentazione e Dietista) che elabora un intervento nutrizionale appropriato.

Scopo dell'intervento nutrizionale è permettere al paziente di mantenere un adeguato stato nutrizionale e portare a compimento e secondo *timing* previsto il trattamento oncologico.

Il trattamento nutrizionale prevede diversi livelli d'intensità crescente (*counseling* nutrizionale, *food fortification*, utilizzo di supplementi nutrizionali orali ONS, nutrizione artificiale) proporzionata al grado di compromissione nutrizionale del paziente, alle condizioni cliniche generali e al progetto terapeutico, alla discrepanza tra fabbisogni e *intake* e alle difficoltà nell'alimentazione per via orale, comprese quelle di prevedibile insorgenza in corso di trattamento.

In tal senso, Zheng Z. et Al. (6) hanno evidenziato come la presa in carico e l'implementazione di intervento nutrizionale appropriato e modo precoce consentano di migliorare la tolleranza ai trattamenti antitumorali, riducendone il rischio di sospensione anticipata, oltre che ridurre la mucosite orale severa (grado 3 e 4) e l'ospedalizzazione.

Nutrizione Enterale "preventiva" vs "reattiva"

Nel caso dei tumori del distretto testa-collo il rischio di sviluppo o di aggravamento della malnutrizione è legato, oltre che alla localizzazione primitiva e alle caratteristiche istopatologiche della malattia, al trattamento oncologico che frequentemente prevede la radioterapia (RT) e la chemioterapia (CT), spesso in associazione (RT/CT), causando riduzione (talvolta anche marcata) degli *intake* calorico-nutrizionali tramite mucosite orale, disfagia, odinofagia, disgeusia, xerostomia, dolore, nausea, emesi, inappetenza. (7)

La nutrizione enterale trova indicazione quando si prevedono apporti per via orale (da cibi naturali e ONS) pressochè nulli per >1 settimana o marcatamente ridotti (<60% rispetto al fabbisogno) per 1-2 settimane. A seconda della durata prevista della nutrizione enterale, trovano indicazione a posizionamento il sondino naso-gastrico (SNG) (durata prevista <4-6 settimane) o la gastrostomia (>4-6 settimane), che può essere di tipo endoscopico (Percutaneous Endoscopic Gastrostomy - PEG), radiologico (Radiologically Inserted Gastrostomy – RIG) o eventualmente chirurgico. (8)

Di grande interesse risulta definire il *timing* ottimale del posizionamento dell'accesso gastrico, che dipende sia dallo stato nutrizionale pre-trattamento sia dal rischio prevedibile di riduzione degli *intake* e di sviluppare malnutrizione in corso di trattamento. Se stato nutrizionale e ingesta risultano marcatamente già compromessi alla diagnosi è ragionevole il posizionamento di un accesso preventivo (o profilattico), mentre in altre situazioni risulta più difficile valutare il rischio di problematiche che possano insorgere/aggravarsi in corso di trattamento e pregiudicarne il completamento.

A tale proposito le linee guida del National Comprehensive Cancer Network of the USA (NCCN) (9) e del Cancer Council of Australia (COSA) (10) individuano alcuni fattori che possono pregiudicare il completamento del trattamento per cause nutrizionali e quindi predittivi dell'efficacia di un approccio di tipo preventivo:

- calo ponderale critico (perdita del 5% del peso abituale in un mese o del 10% in 6 mesi);
- disidratazione e disfagia di grado severo; anoressia e/o odinofagia/dolore che compromette la possibilità di idratazione/alimentazione adeguata;
- presenza di comorbidità aggravabili da disidratazione e deficit calorico;
- necessità di politerapia farmacologica e/o farmaci salvavita;
- rischio di aspirazione severo (o moderato in pazienti anziani e/o con compromissione della funzione cardio-polmonare;
- prevedibile lunga durata della disfagia (ad esempio per RT ad alte dosi e/o a campi larghi, o in presenza di altri fattori di rischio per disfagia);
- sede ed estensione del tumore primitivo, sede e dose di irradiazione prevista, associazione e tipologia di chemioterapico.

E' stato dimostrato come l'approccio profilattico, quando indicato, determini vantaggi in termini di minori interruzioni di trattamento, minori ricoveri per disidratazione e deperimento organico, minor calo ponderale e migliore qualità di vita. (11-13)

Secondo le sopracitate linee guida NCCN (9), un approccio di tipo reattivo è invece proponibile in caso di pazienti considerati a minore rischio nutrizionale (e clinico complessivo), per cui è indicato il monitoraggio nutrizionale e logopedico settimanale e in cui la nutrizione enterale deve essere considerata in caso di almeno due dei seguenti criteri:

- calo ponderale >5% in un mese;
- mucosite severa, disfagia severa, odinofagia;
- compromissione degli intake (<60% rispetto al fabbisogno) per >10 giorni;
- età >60 anni.

Da segnalare come, nella scelta tra accesso enterale preventivo vs reattivo devono essere considerate anche eventuali difficoltà di tipo tecnico nel posizionamento di un SNG o di una PEG a trattamento iniziato/avanzato, in relazione al frequente riscontro di edema a livello delle prime vie aeree/digestive, talvolta con elevato rischio di sanguinamento.

La scelta nella modalità di posizionamento, endoscopico, radiologico o chirurgico deve essere operata valutando il rischio di possibili complicanze periprocedurali legate a comorbidità ed eventuali controindicazioni del paziente, nonché secondo specializzazione ed esperienza del centro di cura. (14,15)

A fronte dei vantaggi soprariportati derivanti dall'avvio della NE, *in primis* la riduzione del rischio di sospensione del trattamento RT o RT/CT, è stato descritto il rischio di una ritardata ripresa dell'alimentazione per via orale e di una "dipendenza" dalla NE stessa. Si tratta di un rischio concreto e relativamente frequente (16) che, tuttavia, può essere evitato o comunque limitato stimolando/sostenendo la funzione deglutitoria incoraggiando i pazienti a deglutire, eventualmente anche soltanto boli d'acqua (se non altrimenti controindicato) (17,18) e avviando precocemente la riabilitazione logopedica. A tale proposito, Hutcheson KA et Al (19) hanno dimostrato come mantenimento di alimentazione orale e riabilitazione deglutitoria predicono positivamente la ripresa della dieta regolare e l'indipendenza dalla NE a 12 mesi.

Conclusioni

- Il mantenimento/ripristino dello stato nutrizionale risulta fondamentale nei pazienti affetti da tumori del distretto testa-collo che, per ragioni legate alla malattia di base, comorbidità pre-esistenti ed effetti avversi del trattamento RT e RT/CT, presentano un elevato rischio di sviluppare o aggravare una condizione di malnutrizione calorico-proteica.
- Nell'ambito di un intervento nutrizionale ad intensità progressivamente crescente, commisurata a stato nutrizionale, condizioni cliniche generali e progetto terapeutico, discrepanza tra fabbisogni e *intake* e difficoltà nell'alimentazione orale, la via enterale, quando indicata, risulta uno strumento idoneo al trattamento nutrizionale del paziente.
- Il timing del reperimento dell'accesso gastrico è variabile: in caso di stato nutrizionale già compromesso alla diagnosi e/o in previsione di sintomi ad impatto nutrizionale in corso di trattamento che potrebbero pregiudicare il completamento del progetto terapeutico stesso, può trovare indicazione una strategia di tipo preventivo.
- L'avvio di una nutrizione enterale, totale o di supporto, dovrebbe prevedere misure in grado di prevenire l'atrofia dei muscoli deglutitori, quali il mantenimento di idratazione/alimentazione residue anche con minimi boli (se non controindicate) e la riabilitazione logopedica, al fine di favorire la ripresa di una dieta regolare e l'indipenza dalla NE.

Riferimenti bibliografici

1. Steer B, Loeliger J, Edbrooke L, et Al. Malnutrition Prevalence according to the GLIM Criteria in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment. Nutrients. 2020 Nov 13;12(11):3493.
2. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, et Al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. Clin Nutr. 2019 Feb;38(1):1-9.
3. Gorenc M, Kozjek NR, Strojan P. Malnutrition and cachexia in patients with head and neck cancer treated with (chemo)radiotherapy. Rep Pract Oncol Radiother. 2015 Jul-Aug;20(4):249-58.
4. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et Al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr. 2017 Feb;36(1):11-48.

5. Deng LH, Chi K, Zong Y et Al. Malnutrition in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: A cross-sectional study. Eur J Oncol Nurs. 2023 Oct;66:102387.
6. Zheng Z, Zhao X, Zhao Q et Al. The Effects of Early Nutritional Intervention on Oral Mucositis and Nutritional Status of Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. Front Oncol. 2021 Feb 1;10:595632.
7. Zeidler J, Kutschan S, Dörfler J et Al. Impact of nutrition counseling on nutrition status in patients with head and neck cancer undergoing radio- or radiochemotherapy: a systematic review. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2024 May;281(5):2195-2209.
8. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K et Al. ESPEN guideline on home enteral nutrition. Clin. Nutr. 2020, 39, 5–22.
9. NCCN Guidelines® Insights: Head and Neck Cancers, Version 4.2024.
10. COSA guidelines for the nutritional management of adult patients with head and neck cancer. v1.2. Published on 07/06/2024.
11. Neves MT, Ferreira A, Branco V et Al. Utility of Prophylactic Percutaneous Gastrostomy in Patients With Head and Neck Cancer Receiving Concurrent Chemoradiotherapy: A Multicenter Analysis. Cureus. 2023 Sep 4;15(9):e44637.
12. Assenat E, Thezenas S, Flori N et Al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with advanced head and neck tumors treated by combined chemoradiotherapy. J Pain Symptom Manage. 2011 Oct;42(4):548-56.
13. Baschnagel AM, Yadav S, Marina O et Al. Toxicities and costs of placing prophylactic and reactive percutaneous gastrostomy tubes in patients with locally advanced head and neck cancers treated with chemoradiotherapy. Head Neck. 2014 Aug;36(8):1155-61.
14. Talwar B, Findlay M. When is the optimal time for placing a gastrostomy in patients undergoing treatment for head and neck cancer? Curr Opin Support Palliat Care 2012;6:41–53.
15. Bradley PT, Brown T, Paleri V. Gastrostomy in head and neck cancer: current literature, controversies and research. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2015;23:162–70.
16. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. J Clin Oncol 24: 2636-2643.
17. Platteaux N, Dirix P, Dejaeger E et Al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. Dysphagia. 2010 Jun;25(2):139-52
18. Langmore S, Krisciunas GP, Miloro KV et Al. Does PEG use cause dysphagia in head and neck cancer patients? Dysphagia. 2012 Jun;27(2):251-9.
19. Hutcheson KA, Bhayani MK, Beadle BM et Al. Eat and exercise during radiotherapy or chemoradiotherapy for pharyngeal cancers: use it or lose it. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2013 Nov;139(11):1127-34.