Principali approcci farmacologici:

Il trattamento con cisplatino concomitante a radioterapia trova indicazione, come da linee guida, nel trattamento postoperatorio dei tumori squamosi di tutte le sottosedi compresi i tumori nasosinusali con alto rischio di ricaduta (margini coinvolti e/o interessamento extracapsulare dei linfonodi); nel trattamento postoperatorio di neoplasie delle ghiandole salivari con fattori sfavorevoli o con residuo R2 non ritrattato chirurgicamente; nelle sedi primitive ignote.

Il trattamento concomitante a scopo curativo, invece, è indicato nella forme localmente avanzate del rinofaringe ed è un'opzione nelle forme operabili di orofaringe e base lingua, laringe, ipofaringe ed inoperabili di tutte le sottosedi, naso sinusali e ghiandole salivari (vedi LG AIOCC vers revis. Luglio 2016).

In pazienti non candidabili a chemioradioterapia concomitante ed affetti da neoplasie squamose localmente avanzate di tutte le sottosedi del distretto cervico facciale, eccetto il cavo orale, il cetuximab (anticorpo chimerico anti EGFR) rappresenta una valida opzione terapeutica
L'efficacia di questo approccio è sostanzialmente sovrapponibile a quella del trattamento di chemioradioterapia con schedula trisettimanale di cisplatino, con tossicità in generale di intensità sovrapponibile, ma con uno spettro diverso che consente di considerare questa strategia in pazienti più anziani o con funzione renale o cardiaca non ottimale che non li renderebbe altrimenti candidabili a tratamento chemioterapico standard. Questa combinazione sembra essere efficace a prescindere dallo stato di HPV.
Non ha indicazione nel setting postoperatorio, nel trattamento del carcinoma rinofaringeo, nasosinusale e delle ghiandole salivari.

Nel trattamento delle neoplasie localmente avanzate non operabili, di tutte le sottosedi, il trattamento concomitante esclusivo (come sopra descritto) resta al momento l'opzione standard, ma in base ai dati di letteratura anche un trattamento polichemioterapico contenente cisplatino 75 mg/mq + taxotere 75 mg/mq g1° + 5Fluorouracile 750 mg/mq/die gg1°-4° q 21 seguito da RT esclusiva può essere considerato. Il trattamento polichemioterapico và premedicato ed idratato come da linee guida e associato a terapia antibiotica profilattica tra il 7° ed il 14° giorno del ciclo.
Approccio da non considerare standard resta la strategia terapeutica complementare costituita da un trattamento di polichemioterapia di induzione con cisplatino 75 mg/mq + taxotere 75 mg/mq g1° + 5Fluorouracile 750 mg/mq/die gg1°-4° q 21x 3 cicli seguita da chemio e radioterapia concomitante.
Può essere considerato in pazienti fit con malattia bulky ed elevato rischio di progressione sistemica anche al fine di valutare la biologia della malattia prima di intraprendere il trattamento concomitante con la sua tossicità locale.
La chemioterapia di induzione si può considerare anche in caso di malattia sintomatica che non potrebbe attendere i tempi tecnici dell'avvio della chemioradioterapia concomitante. Il trattamento di induzione andrebbe avviato entro 7-10 gg dalla diagnosi, premedicato ed idratato come da linee guida e associato a terapia antibiotica profilattica tra il 7° ed il 14° giorno del ciclo. In caso di risposta clinica andrebbe somministrato x 3 cicli prima di avviare il trattamento concomitante già discusso.
Il successivo trattamento concomitante dovrà essere avviato a circa 4 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia di induzione previa ristadiazione strumentale della malattia locoregionale (RM o TC massiccio facciale -collo da utilizzare anche per il piano di cura)

Il paziente affetto da ricaduta loco-regionale non più candidabile ad un trattamento locale e/o metastasi a distanza è un paziente candidabile soltanto ad una strategia terapeutica palliativa con la finalità di rallentare l'evoluzione e non di ottenere la guarigione.

In questo setting, il trattamento standard in pazienti affetti da neoplasia squamosa di tutte le sottosedi è rappresentato da un trattamento di combinazione tra cisplatino 100 mg/mq g1°(oppure carboplatino AUC 5) + 5 Fluorouracile 1000 mg/mq/die gg1°-5° ev ic q21 e cetuximab con dose carico al g1° di 400 mg/mq e successive somministrazioni settimanali di 250 mg/mq. Il trattamento così riportato, dovrebbe essere proseguito fino ad un massimo di 6 cicli e se malattia ancora in risposta si dovrebbe sospendere la chemioterapia e proseguire il trattamento con cetuximab di mantenimento fino a progressione o tossicità limitante. Il trattamento così condotto, ha dimostrato di conferire un beneficio statisticamente significativo sia in termini di PFS che di OS e deve essere proposto a tutti i pazienti fit in particolare per lo schema chemioterapico. In alternativa a questa proposta i pazienti fit devono essere valutati eventualmente per protocolli di studio. Pazienti unfit per comorbidità o sintomi della malattia possono ricevere monochemioterapie con finalità sintomatiche (sale di platino o taxani), con relativa notevole riduzione nella loro sopravvivenza attesa.

Pazienti progredienti alla prima linea dovrebbero essere avviati a trattamenti in protocolli di studio oppure ad una seconda linea standard con methotrexate o anche alla sola best supportive care. I pazienti in questo stadio dovrebbero vedere attivate sin da subito la rete di cure simultanee /cure palliative nell'ottica di multidisciplinarietà fino a fine vita.

I pazienti con malattia avanzata del rinofaringe sono candidati in prima linea a schemi polichemioterapici standard come sale di platino (cisplatino 100 mg/mq oppure carboplatino AUC 5) + 5 Fluorouracile 1000 mg/mq/die evi c gg1°-5° tramite elastomero oppure cisplatino 80 mg/mq g1°+ gemcitabina 1000 mg/mq g1°,8° q 21 x 6 cicli . Dalla seconda linea in poi, invece,si utilizzano monochemioterapie in accordo con le condizioni del paziente.

I tumori naso sinusali avanzati sono candidabili a chemoterapia sistemica contenente platino in accordo con le condizioni dei pazienti.

I pazienti affetti da neoplasie delle ghiandole salivari avanzati andrebbero arruolati in protocolli di studio. La chemioterapia spesso inefficace andrebbe riservata a quadri di malattia sintomatica, rapidamente progrediente dopo aver condiviso con il paziente i limiti di efficacia.

Valutazione basale del paziente candidato ad un trattamento sistemico

L'oncologo si troverà a valutare un paziente candidato ad una delle possibili seguenti opzioni terapeutiche:
- cisplatino in monoterapia
- cetuximab in monoterapia
- polichemioterapia contente cisplatino, taxani e 5 Fluorouracile
- polichemioterapia contenente Sali di platino + cetuximab.

In tutti i casi si tratta di pazienti complessi che richiedono un approccio multidisciplinare ab initio meritando un inquadramento dal punto di vista internistico, ai fini di valutare in particolare la presenza di comorbidità di rilievo tra cui soprattutto alterazioni di tipo cardiovascolare, immunitario, renale o epatico che eventualmente interferiscano in maniera relativa ed assoluta con la proponibilità del programma di cura.

Convocazione del paziente per prima valutazione oncologica:

Operativamente:
Raccolta dell'anamnesi non oncologica, terapie non oncologiche in corso, allergie, rete sociale

L'impatto di eventuali comorbidità sugli outcomes ottenibili con i trattamenti proposti potrebbe essere indagato con l'adult comorbidity evaluation (ACE 27)[1], mentre lo stato generale del paziente dovrebbe essere sempre descritto con una scala validata (Karnofsky oppure ECOG). L'utilizzo di tali strumenti può consentire un passaggio univoco di informazioni tra addetti ai lavori soprattutto nell'atto di raccogliere e condividere dati clinici.

Richiedere valutazione cardiologica basale con ECG ed ecocardiogramma color doppler. Prendere visione di esami ematici generali (emocromo, funzione renale con clearance della creatinina, profilo epatico ed esami nutrizionali (albumina, proteine totali sideremia etc). Se non disponibili nell'ultimo mese richiederli a breve.Valutare eventuali alterazioni neurologiche preesistenti in anamnesi o all'esame obiettivo che possano controindicare l'utilizzo di taxani quando facenti parte del programma. Indagare la presenza di tinniti o alterazioni dell'udito. Valutare se pregresse o sincrone all'esordio di malattia: se sospetto di ipoacusia e soprattutto se paziente candidato a trattamento CT/RT concomitante in particolare sui distretti di rinofaringe, ipofaringe o ghiandole salivari richiedere esame audiometrico.[2]

Nella valutazione basale di pazienti metastatici candidati ad una prima linea:

Verificare la capacità di adesione ad un trattamento settimanale in uno stadio di malattia a rischio di rapidi peggioramenti o la capacità di aderire ad un protocollo di studio quando indicato. Importante identificare un care giver con cui condividere le terapie di supporto e la gestione di eventuali scadimenti delle condizioni generali.

Nei pazienti che non presentano controindicazioni al trattamento ipotizzato

Spiegare obiettivi e finalità della proposta terapeutica. Metterla per iscritto perché il paziente, i familiari o il Curante possano ripercorrerla. Discutere criticità del trattamento, effetti collaterali e loro gestione.
Spiegare che più figure professionali saranno coinvolte nella gestione della malattia e del trattamento e l'importanza di tale collaborazione.

Valutare o far valutare da infermieri dedicati il patrimonio venoso:
Un buon accesso venoso centrale è importante sia per l'infusione dei farmaci chemioterapici sia in caso di temporanea somministrazione di sostanze nutritive per via endovenosa, nel caso in cui le inevitabili difficoltà nell'alimentazione la rendano necessaria. Gli accessi venosi centrali più comuni sono rappresentati da sistemi a lunga durata e chiusi (PORT) o dispositivi a medio termine e aperti (PICC o midline)

Il port è un dispositivo di accesso vascolare totalmente impiantabile che consente un rapido accesso venoso per infondere soluzioni ed eseguire prelievi ematici. Per queste sue caratteristiche può rimanere in sede diversi anni .

Questo dispositivo permette l'immediata diluizione dei farmaci (riducendo notevolmente il danno che alcuni di questi hanno sulle vene periferiche) e la possibilità di eseguire prelievi ematici senza plurimi traumatismi; richiede minima manutenzione con ridotto rischio di infezione; permette inoltre una totale libertà di movimento e assenza di medicazione esterna, durante la pausa infusionale. Sicuramente presenta la possibilità di maggiori complicanze legate alla procedura di inserimento (pneumotorace, infezioni) ed al suo permanere (occlusioni, TVP) pertanto lo consideriamo nel caso di un paziente candidato ad periodo di terapia medio lungo, che precede trattamenti in fusione continua (per esempio con 5 Fluorouracile)o che non sia in grado per ragioni personali o sociali di garantire l'adeguata manutenzione ed igiene di sistemi aperti.[3]

Il **PICC** (peripherally inserted central catheter) è un catetere venoso centrale inserito perifericamente all'altezza del braccio (v.basilica) con l'aiuto di eco guida; il dispositivo richiede una minima "manutenzione;" ma riduce il rischio di infezioni; il rischio di trombosi venosa centrale; il suo utilizzo è consentito sia in ambito ospedaliero che domiciliare; consente libertà di movimento e consentirà che i frequenti trattamenti farmacologici siano meglio tollerati.[4]

Il paziente prima di avviare il trattamento dovrebbe essere valutato dal punto di vista nutrizionale, infatti circa il 25-57% dei pazienti sono già malnutriti prima di avviare il trattamento pertanto è indicata una valutazione e counseling nutrizionale basale prima dell'avvio delle terapie utilizzando strumenti di screening validati. In pazienti che presentino un intake nutritivo già <50% del fabbisogno nei 5 gg precedenti la visita o nei pazienti che abbiano perso > 5% del peso nell'ultimo mese o ancora >10% del peso negli ultimi 6 mesi un sistema di alimentazione enterale profilattico andrebbe considerato (PEG o SNG).
In particolare la PEG andrebbe valutata in quei pazienti candidati ad irradiare orofaringe e muscolatura associata e che, pertanto, presentano il maggior rischio di mucosite dolore e disfagia per un prolungato periodo anche dopo il trattamento.[5,6,7]

Suggerimenti aggiuntivi:

Spendere tempo nell'educazione di paziente e familiari sulla gestione dei sintomi correlati dapprima al trattamento chemioterapico poi al trattamento concomitante nel suo insieme, sulla sicura comparsa di infiammazione e dolore ingravescenti dalla seconda-terza settimana di trattamento in poi, sull'importanza di segnalarne l'intensità e di accettare le terapie di supporto ed antalgiche.

Al termine della visita se avviene separatamente dagli altri specialisti, è importante confrontarsi, in particolare con il radioterapista su eventuali fragilità emerse, non solo di tipo medico ma anche sociali o nutrizionali per gestirle tempestivamente.

Paz che avvia trattamento chemio radioterapico concomitante

Sia in fase postoperatoria che curativa il trattamento concomitante standard è rappresentato da cisplatino 100 mg/mq g1° q 21 x 3 cicli.

Il primo ciclo di cisplatino dovrebbe essere somministrato se possibile il primo giorno di radioterapia o comunque entro la prima settimana di trattamento radiante.

Data la possibilità di danno tubulare renale da cisplatino il trattamento andrebbe somministrato con abbondante idratazione endovenosa rappresentata da sodio cloruro 0.9% 2000 cc + 20 mEq di KCl e 50 mEq di MgSO4 da infondersi in circa tre ore tra prima e dopo il cisplatino.

Mandatorie sono, inoltre, premedicazione e trattamento antiemetico sec linee guida nazionali ed internazionali. (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society for Medical Oncology; the American Society of Clinical Oncology; the National Comprehensive Cancer Network; AIOM)[8]

La dose minima efficace nel trattamento concomitante è considerata 200 mg/mq tot durante il trattamento.

In alternativa alla schedula trisettimanale, il cisplatino può essere proposto con schedula settimanale di 40 mg/mq /settimana x 7 settimane durante il trattamento curativo e per 6 settimane nel setting postoperatorio; in ogni caso questo approccio non deve essere considerato una prima scelta soprattutto nel setting postoperatorio ed in sedi diverse dal rinofaringe.

Il carboplatino non rappresenta un'alternativa terapeutica standard in questo setting e soprattutto nel trattamento postoperatorio.
Esami ematici profilattici alla chemioterapia il giorno stesso o al massimo entro 2 gg dal previsto avvio della chemioterapia.

Il giorno del trattamento: visita medica con esame obiettivo, rilevazione di altezza, peso del giorno con valutazione dell'ultima settimana ed ECOG performance status

Valutare se variazioni nella terapia farmacologica eventualmente concomitante e riverificare eventuali allergie.

Istruire il paziente sulla gestione dei principali effetti collaterali della chemio terapia.

Riportare i consigli terapeutici in maniera chiara sulla lettera

Concordare timing degli esami di controllo (ematochimici) eventualmente successivi al trattamento.

Concordare eventuali contatti telefonici o mail regolari per monitorare eventuali tossicità.

Paziente che avvia trattamento con cetuximab e radioterapia

Il farmaco viene somministrato a dosi endovenose settimanali, iniziando con una dose carico di 400 mg/mq la settimana prima di avviare il trattamento concomitante e successive dosi settimanali di 250 mg/mq per un totale di 8 somministrazioni complessive. Da dati di letteratura è considerata una compliance adeguata al trattamento se almeno 5 somministrazioni di cetuximab vengono somministrate. Ogni infusione è preceduta da premedicazione endovenosa con antistaminici e steroidi come da scheda tecnica per il noto rischio di reazioni allergiche.

Il giorno del trattamento: visita medica con esame obiettivo, rilevazione di altezza, peso del giorno con valutazione dell'ultima settimana ed ECOG performance status

Valutare se variazioni nella terapia farmacologica eventualmente concomitante e riverificare eventuali allergie.

Valutazione degli esami ematochimici completi al primo accesso ed al secondo accesso; quindi emocromo e PCR settimanale; biochimica ogni 2-3 settimane o secondo indicazione clinica

Istruire sulla corretta gestione dell'igiene della cute e della follicolite determinata dal farmaco. Deve essere valutato tutte le settimane per impostare, se necessario, adeguata terapia antibiotica ed applicare medicazioni specifiche soprattutto nelle ultime settimane del trattamento concomitante[6,9].

Riportare i consigli terapeutici in maniera chiara sulla lettera

Concordare eventuali contatti telefonici o mail regolari per monitorare eventuali tossicità.

Paziente che avvia trattamento con polichemioterapia nell'ambito di un trattamento:

una volta definita la strategia ed accertata la capacità del paziente di riceverla il trattamento dovrebbe essere avviato entro una decina di giorni

Paziente che avvia trattamento con polichemioterapia palliativo:

L'avvio andrà valutata in relazione al quadro clinico ed alla necessità precedentemente individuata di predisporre dapprima la presenza di un presidio nutrizionale o per la protezione delle vie respiratorie o anche l'eventuale possibilità di includere il paziente nell'ambito di un protocollo di studio

Durante il trattamento concomitante

Visita oncologica una volta ogni tre settimane se cisplatino trisettimanale; una volta la settimana se sale di platino settimanale o cetuximab

Visita medica radioterapica settimanale, quindi secondo necessità clinica, fino al termine delle sedute radioterapiche.

Importante mantenere confronto con l'oncologo per la gestione di problemi internistici (inaspettate tossicità ematologiche, gastroenteriche, dolore, o infezioni).

Dalla terza settimana di trattamento concomitante:

Utile inserire tra gli esami ematochimici di controllo il dosaggio della PCR anche in assenza di sintomi clinici. Se febbre > 38°C: esami ematici + PCR, RX torace e gestione di infezioni, SIRS e sepsi secondo linee guida e quanto condiviso nella consensus sulla gestione degli effetti collaterali durante CT/RT[6]

Monitorare il peso settimanalmente nelle prime settimane e poi anche quotidianamente se necessario. Affidare al paziente il compito di tale monitoraggio ed anche di tenere un diario del peso e della necessità di farmaci per il dolore.

Chiedere sempre notizie sui cibi, sulla loro consistenza, sui sapori, sullo stato emotivo e sulla presenza ed intensità del dolore

Ribadire consigli nutrizionali, gestione di mucose, cute e di terapia del dolore riportandoli in maniera organizzata in lettera.

Se perdita di peso > 10% posizionare SNG e richiedere valutazione nutrizionale. Se non recupero dopo 10 gg considerare PEG.

Condividere le informazioni cliniche di rilievo con il radioterapista e viceversa

Importante infine istruire paziente e familiari sulle modalità di contatto con il Centro e sulla gestione di eventuali emergenze.

Paz in trattamento polichemioterapico con TCF (preCT/RT nel carcinoma rinofaringeo, nel setting localmente avanzato operabile e non operabile:

Prima di avviare tale programma il paziente deve essere sottoposto a valutazione cardiologica con ECG ed ecocardiogramma, valutazione della funzione renale e di possibili alterazioni neurologiche preesistenti che possano controindicare l'utilizzo di un taxano
Il trattamento andrebbe avviato entro 10 gg dalla diagnosi e relativa decisione terapeutica.
Premedicazione ed idratazione come da linee guida e terapia antibiotica profilattica tra il 7° ed il 14° giorno del ciclo come da schemi pubblicati.

Non consigliata terapia con GCSF profilattici

Mantenere elevato grado di comunicazione con i radioterapisti per aggiornarli sull'evoluzione della terapia, per concordare il timing della rivalutazione di malattia (dopo due cicli nella malattia in trattamento con finalità di organ preservation; al termine dei tre cicli nei pazienti candidati a RT o CT/RT sequenziale); la simulzione e l'inizio del trattamento RT esclusivo o combinato a circa 4 settimane dall'ultimo ciclo di polichemioterapia.
Ad ogni ciclo: valutare le tossicità, il peso, i sintomi correlati con particolare attenzione a dolore ed uso di terapie antalgiche.

Al termine di trattamenti curativi:

Spiegare al paziente ed ai familiari di riferimento l'importanza di continuare a monitorare in maniera intensiva le condizioni cliniche (febbre, astenia, malessere generale, disturbi respiratori, e peso) fino alla prima visita ambulatoriale per la valutazione del trattamento che sarà a circa 10-12 settimane dalla conclusione dello stesso.
Incoraggiarli a tenere un diario scritto di peso e eventualmente altri parametri (PA, FC, TA) se necessario da poter mostrare anche al Curante.

Lasciare chiare indicazioni sulla gestione della terapia antalgica e sintomatica in atto al termine del trattamento e sulle modalità di riduzione progressiva.

Chiedere esami ematici completi con emocromo, funzione renale, epatica, PCR ed albumina ogni 15 gg ma raccomandare di anticiparli se il quadro lo richiedesse e chiedere invio ai medici di riferimento (oncologi e radioterapisti).

Raccomandare di coinvolgere il curante con la richiesta di visita diretta in caso di sintomi non controllati o non presenti in precedenza.
Lasciare chiare indicazioni sulla disponibilità e sui contatti da utilizzare per informare i medici di riferimento e per eventualmente concordare visite extra

Scrivere tutte le indicazioni fornite a voce in Lettera strutturata indirizzata al curante e recante i recapiti telefonici, fax e mail, nonché i nomi dei medici di riferimento

Indicare esami ematici da portare alla visita di controllo per la valutazione della risposta.
Indicare il timing e l'esame necessario per la valutazione della risposta (Es: TC o RM massiccio facciale e collo con e senza mdc a circa 8-10 settimane)

Indicare l'ambulatorio nel quale il paziente possa prenotare la visita di controllo o se possibile fornire l'appuntamento all'atto della dimissione. Ideale sarebbe la compresenza di almeno il radioterapista ed il chirurgo cervico-facciale in tale ambulatorio

Paziente candidato a terapia palliativa:

Inquadrare il paziente da un punto di vista internistico con esami ematochimici, valutazione nutrizionale e rivalutazione delle comorbidità con ACE 27 [1] ed ECOG performance status per definire se si tratta di paziente fit o unfit per la miglior terapia sistemica proponibile

Discutere con il paziente obiettivi e possibili effetti collaterali del trattamento; discutere aspettative ed impatto dei trattamenti sulla QdV.

Proporre supporto psicologico.

Identificare un care giver con cui condividere le terapie di supporto e la gestione di eventuali scadimenti delle condizioni generali.

Discutere disponibilità o assenza di terapie sperimentali. Rassicurarlo sulla rete oncologica con colleghi ed istituzioni

Paziente con malattia avanzata in trattamento:

Ad ogni visita: Visita clinica, indicare ECOG, presenza di dolore o sintomi, peso corporeo

Esami ematici completi ogni 3 settimane, emocromo settimanale. PCR ed esami nutrizionali secondo necessità.

Durante il trattamento gestire gli effetti collaterali del trattamento in maniera strutturata e multidisciplinare come da LG ed emerso da recente Consensus Italiana [10]

Riportare in lettera i colloqui, segnalare le difficoltà sociali, coinvolgendo il curante anche con contatto telefonico diretto.

In caso di deterioramento del quadro discutere con il paziente, con il care giver ed il curante la continuità assistenziale e la possibilità di ricevere cure palliative.

Bibliografia

[1] Comorbidity in an indipendent predictor of health related quality of life in a longitudinal color of head and neck cancer patients. Osthus AA, Aarstad AK, Olofsson J, Aarstad HJ Eur Arch Otorhinolryngol 2013 May; 270(5):1721-8

[2] Comprehensive Audiometric Analysis of Hearing Impairment and Tinnitus After Cisplatin-Based Chemotherapy in Survivors of Adult-Onset Cancer.
Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, Kerns SL, Fung C, Sesso HD, Monahan PO, Feldman DR, Hamilton R, Vaughn DJ, Beard CJ, Budnick A, Johnson EM, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Einhorn LH, Lipshultz SE, Dolan ME, Travis LB.

J Clin Oncol. 2016 Jun 27

[3] Long-term totally implantable venous access port systems--one center experience.
Paleczny J, Banyś-Jafernik B, Gazurek K, Kierpieć K, Szczerba H, Zipser P.
Anaesthesiol Intensive Ther. 2013 Oct-Dec;45(4):215-22

[4] Safety, efficacy, and patient-perceived satisfaction of peripherally inserted central catheters in terminally ill cancer patients: a prospective multicenter observational study. Park K, Jun HJ, Oh SY. Support Care Cancer. 2016 Jul 26. [Epub ahead of print]

[5] Linee guida SINPE, 2002

[6] Consensus conference, Milano 2014

[7] Nutritional Support in Cancer Patients: A Position Paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE).
Caccialanza R[1], Pedrazzoli P[2], Cereda E[1], Gavazzi C[3], Pinto C[4], Paccagnella A[5], Beretta GD[6], Nardi M[7], Laviano A[8], Zagonel V[9]J Cancer. 2016 Jan 1;7(2):131-5. doi: 10.7150/jca.13818. eCollection 2016

[8] Chemotherapy-induced nausea and vomiting: an overview and comparison of three consensus guidelines. Tageja N, Groninger H Postgrad Med J. 2016 Jan;92(1083):34-40.

[9] Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: Literature review and consensus.
Russi EG, Moretto F, Rampino M, Benasso M, Bacigalupo A, De Sanctis V, Numico G, Bossi P, Buglione M, Lombardo A, Airoldi M, Merlano MC, Licitra L, Denaro N, Pergolizzi S, Pinto C, Bensadoun RJ, Girolomoni G, Langendijk JA.
Crit Rev Oncol Hematol. 2015 Oct;96(1):167-82. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.06.001. Epub 2015 Jul 2. Review

[10] Consensus pz rec/met head and neck, Bossi P et Al Milano 05/05/2016