



AOOI
Associazione
Otorinolaringologi
Ospedalieri Italiani

RACCOMANDAZIONI CLINICHE AOOI

Documento di raccomandazione AOOI sull'utilizzo off label della Mitomicina in chirurgia laringea

Lo scopo del presente documento è quello di definire le indicazioni e modalità da attuare per la richiesta di utilizzo del chemioterapico mitomicina per uso topico intraoperatorio off label in ambito ospedaliero.

Le indicazioni fornite si basano sulla revisione della letteratura internazionale e su dati di pratica clinica

Gruppo di lavoro : Domenico Di Maria, Pasquale Capasso, Marco Lionello

1-PREMESSA

La chirurgia laser assistita del piano glottico, **soprattutto quella oncologica**, è gravata da complicanze quali sinechie cordali anteriori e granulazioni cordali che esitano in difetti permanenti della funzione vocale e respiratoria.

Tali complicanze sono frequenti anche nella gestione della papillomatosi recidivante laringea, patologia a carattere benigno ma gravata da un frequente tasso di recidiva.

Difetti della cicatrizzazione sono usuali anche nel trattamento delle stenosi laringotracheali del bambino, la cui etiologia è principalmente congenita, e dell'adulto (origine acquisita o iatrogena).

L'utilizzo della Mitomicina per uso topico di apposizione in corso di chirurgia laringea è riconosciuto in letteratura internazionale come capace di impedire la formazione di sinechie e granulazioni inibendo l'attività dei fibroblasti migliorando gli outcome di funzionalità vocale e respiratoria.

2- RAZIONALE DI UTILIZZO DELLA TERAPIA TOPICA CON MITOMICINA C

La Mitomicina C è un agente antiproliferativo alchilante isolato dallo *Streptomyces* che inibisce la replicazione a tutti i livelli del ciclo cellulare, la divisione cellulare e la sintesi proteica ed in particolare interferisce sull'attività di proliferazione dei fibroblasti. E' usata con successo anche in oftalmologia

dapprima nel trattamento dello pterigio e successivamente come trattamento adiuvante nella chirurgia del glaucoma e trova indicazione in laringologia per ridurre il numero di procedure chirurgiche, il grado di stenosi post chirurgica e migliorare la cicatrizzazione.

Il meccanismo d'azione ipotizzato per la Mitomicina C è quello di indurre l'apoptosi dei fibroblasti, cellule interessate nel processo di cicatrizzazione mediante apposizione di collagene richiamate a livello mucosale dopo l'insulto chirurgico. L'apposizione topica del chemio-farmaco ha lo scopo di ridurre i fenomeni cicatriziali inibendo la proliferazione delle cellule che depositano il materiale che costituisce la cicatrice a livello laringeo determinando sinechie e granulazioni a livello glottico.

3 – TIPOLOGIA PAZIENTI

I pazienti candidati all'utilizzo del chemioterapico Mitomicina per uso topico intraoperatorio off label sono:

- **intervento di correzione endoscopica di stenosi ipoglottico-tracheali nell'adulto**
- **intervento correttivo di stenosi glottico-ipoglottiche nel paziente pediatrico**
- **intervento di cordectomia bilaterale con coinvolgimento della commissura anteriore**
- **intervento di sinechiotomia in esiti di chirurgia glottica**
- **intervento di allargamento laser di stenosi postoperatoria della neoglottide in esiti di laringectomia parziale.**
- **toilette di fibrina**

- **Neoformazioni papillomatose benigne in sede glottica, sovraglottica e sottoglottica**

4 -TERAPIA CON MITOMICINA

Il protocollo prevede un'applicazione topica intraoperatoria per 3 minuti di soluzione diluita di Mitomicina C in soluzione fisiologica in rapporto 1.1 (1 mg- 1 ml), mediante cotoneide da neurochirurgia imbevuto precedentemente allestito presso il servizio di Farmacia UMACA, a livello della mucosa laringea già trattata chirurgicamente.

Per le procedure di allestimento e smaltimento si rimanda al paragrafo successivo.

5- MODALITA' OPERATIVE

Il Medico che ha in cura il paziente può effettuare, sulla base di Protocollo Aziendale, richiesta nominativa per l'uso off label della mitomicina nelle tipologie di pazienti precedentemente indicate utilizzando modello di prescrizione predisposto ad hoc a cui allegare il Consenso Informato/ Informativa.

Si ricorda che la richiesta di un farmaco off label può essere effettuata soltanto dopo aver verificato la sussistenza dei seguenti requisiti:

- 1) mancanza di indicazioni terapeutiche e/o modalità di somministrazione e/o posologia presenti nelle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci approvati da AIFA;

- 2) assenza di valida alternativa terapeutica;
- 3) non inserimento del farmaco e della condizione di prescrizione negli elenchi della Legge 648/96, (elenchi consultabili al sito www.aifa.gov.it -> Informazione, Sperimentazione e Ricerca -> nella casellina Ricerca scrivere "legge 648/96" cliccare su cerca -> cliccare sul punto 1 -> scegliere farmaci "off-label" oppure Medicinali).
- 4) impossibilità di accesso al farmaco ai sensi del D.M. 8.05.2003 "uso compassionevole" per i quali è previsto l'uso gratuito e l'approvazione dal Comitato Etico.
- 5) Indisponibilità della ditta farmaceutica a fornire il farmaco gratuitamente;
- 6) indispensabilità e insostituibilità della terapia;
- 7) disponibilità di lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale (di cui si deve allegare una copia) nel rispetto dei requisiti previsti dalla Finanziaria 2008: "In nessun caso il medico può prescrivere, un medicinale di cui non è autorizzato il commercio quando sul proposto impiego del medicinale non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazioni cliniche di fase II";
- 8) consenso informato del paziente al trattamento.

5.1 ALLESTIMENTO MITOMICINA DA PARTE DELL'UMACA-FARMACIA

Il Farmacista, dopo aver verificato la completezza e l'appropriatezza della richiesta presentata, nonché la documentazione allegata, provvede ad allestire il Farmaco richiesto personalizzato in condizione di asepsi secondo le procedure di allestimento dell'UMACA (Unità di Manipolazione Chemioterapici Antiblastici). Sul prodotto finito dotato di sistemi chiusi, viene successivamente apposta la specifica etichetta e ogni preparato dopo essere stato decontaminato viene riposto nell'apposito contenitore all'interno del vano di passaggio. Il personale infermieristico effettua il riscontro formale per singolo paziente tra preparazioni allestite e quelle richieste e confeziona nello specifico contenitore per il trasporto nominato indicandola data, l'ora e le iniziali dei pazienti contenuti nel contenitore.

5.2 SOMMINISTRAZIONE DELLA PREPARAZIONE DI MITOMICINA

La sala operatoria deve prevedere kit di pronto intervento in caso di incidente ambientale (rotture di confezioni/spandimenti di farmaci antiblastici) o di contaminazione diretta del personale o di incidente con coinvolgimento del paziente.

E' indispensabile utilizzare per tutti gli operatori presenti in sala operatoria durante la procedura i seguenti idonei Dispositivi di Protezione Individuale (DPI) per esposizione ad antiblastici che devono proteggere da schizzi, contatto cutaneo, inalazioni, sversamenti:

- Guanti di gomma nitrilica o butilica senza polvere, norma EN 420, EN 374.
- Mascherina con filtro a carboni attivi per vapori organici EN 149:2001 + A1:2009 FFP3SL per vapori organici, prevista dalla vigente normativa per le sostanze classificate come "Tossiche")
- Occhiali anti-spruzzo EN 166
- Camice monouso di TNT norma EN 340, 369

In caso di spandimento va evacuato il personale e attivato il procedimento di decontaminazione mediante l'utilizzo dell'apposito kit e notificato al servizio di prevenzione e protezione.

Bibliografia

- Antifibroticeffect of mitomycin-C on human vocalcordfibroblasts. *Laryngoscope*. 2019 Jul;129(7):E255-E262. doi: 10.1002/lary.27657
- Prevention of anteriorglotticstenosis after bilateralvocalfold stripping with mitomycin C. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Aug;131(8):690-5. doi: 10.1001/archotol.131.8.690.
- MITOMYCIN: EFFECTS ON LARYNGEAL AND TRACHEAL STENOSIS, BENEFITS, AND COMPLICATIONS *Ann Oro Rhino Laryngo*110:2001
- *Use of localmitomycin C in enhancinglaryngealhealing after laser cordotomy: A prospectivecontrolled study HEAD & NECK—DOI 10.1002/HED SEPTEMBER 2014*