



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
IGIENE DENTALE

Tesi di Laurea:

**Valutazione dell'efficacia di un collutorio
a base di zinco-L-carnosina
nel trattamento delle manifestazioni orali
indotte da radio e chemioterapia.**

Candidato:

Eleonora Michelotti

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Scilla Sparabombe

Anno Accademico 2020-2021

INDICE

1	IL PAZIENTE ONCOLOGICO	3
1.1	Definizione di tumore	3
1.1.1.1	Biologia dei tumori	3
1.1.2	Eziologia del cancro.....	6
1.2	Diagnosi	7
1.2.1	Staging	8
1.2.2	Grading	9
1.3	Terapia.....	10
1.3.1	Chirurgia	10
1.3.2	Farmaci chemioterapici.....	11
1.3.3	Radioterapia	12
1.3.4	Altri farmaci.....	12
1.4	Effetti avversi della terapia antitumorale	13
1.4.1	Stomatotossicità orale della chemioterapia.....	14
1.4.2	Stomatotossicità orale della radioterapia	14
2	LA MUCOSITE ORALE	16
2.1	Mucosite orale indotta da radio e chemioterapia	16
2.1.1	Epidemiologia delle mucositi orali indotte da radio e chemioterapia	16
2.1.2	Manifestazione clinica	17
2.2	Patobiologia.....	18
2.3	Decorso clinico della mucosite orale	20
2.4	Diagnosi di mucosite orale.....	20
2.5	Disturbi orali associati a mucosite	24
2.5.1	Xerostomia.....	24
2.5.1.1	Valutazione del grado di xerostomia.....	25

2.5.2	Disgeusia.....	25
2.5.2.1	Valutazione del grado di disgeusia	26
2.5.3	Disfagia.....	26
2.5.3.1	Valutazione del grado di disfagia.....	27
2.5.4	Infezioni orali.....	27
3	TRATTAMENTO DELLE MUCOSITI ORALI INDOTTE DALLE TERAPIE ONCOLOGICHE.....	28
3.1	Zinco-L-carnosina.....	28
3.1.1	Proprietà dello zinco	28
3.1.2	Proprietà della carnosina.....	28
3.1.3	Meccanismo d'azione	29
3.2	Hepilor.....	30
3.2.1	Indicazioni terapeutiche	30
4	STUDIO CLINICO.....	31
4.1	Materiali e metodi	32
4.1.1	Pazienti.....	32
4.1.2	Modello di studio	32
4.1.3	Obiettivi dello studio	33
4.1.4	Analisi dei dati	33
4.2	Risultati	34
4.2.1	Incidenza e severità delle mucositi orali.....	36
4.2.2	Incidenza e severità dei disturbi associati a mucosite orale.....	38
4.2.3	Utilizzo di analgesici per la terapia del dolore	41
4.3	Discussione	41
5	CONCLUSIONI	43
6	Bibliografia e sitografia	44

INTRODUZIONE

La chemioterapia e la radioterapia sono le più utilizzate negli interventi di cura del cancro. Sebbene questi trattamenti siano impiegati per migliorare la qualità della vita del paziente, sono la causa dell'insorgenza di diversi effetti collaterali (Pignon, Bourhis, Dometge, & Designè, 2000).

La mucosite orale è una complicanza comune dell'azione tossica della radioterapia e/o della chemioterapia. Si verifica in quasi tutte le persone con cancro nel distretto testa-collo che ricevono il trattamento radiochemioterapico. La mucosite orale è associata a dolore, xerostomia e difficoltà a deglutire. Spesso è un aspetto che viene trascurato perché non è considerato un pericolo per la vita del paziente. Tuttavia, la mucosite, nei casi più gravi, può portare ad una difficoltà ad alimentarsi con conseguente malnutrizione e disidratazione del soggetto e spesso alla cessazione del trattamento, con diminuzione dei risultati positivi (Naidu, et al., 2004).

Questo studio si basa sull'osservazione dell'efficacia della molecola di zinco-L-carnosina, utilizzata per la terapia delle ulcere gastriche (Dajani & Klamut, 2000), nel trattamento delle lesioni orali indotte da radio e/o chemioterapia e quindi si incentra sulla valutazione dei benefici apportati, specialmente nella gestione delle condizioni legate alle cellule epiteliali danneggiate, come nella mucosite orale.

Si ritiene che i meccanismi d'azione primari siano correlati alle funzioni antinfiammatorie e antiossidanti di zinco-L-carnosina.

Zinco-L-carnosina è un composto chelato che contiene L-carnosina e zinco. È una molecola relativamente nuova ed è associata a molteplici benefici per la salute. Lo zinco è un minerale essenziale per la proliferazione e la riparazione cellulare dell'epidermide e contribuisce al miglioramento dei disturbi del gusto. La L-carnosina è un dipeptide chelante gli ioni metallici che possiede proprietà antiossidanti ed interpreta un ruolo protettivo nella guarigione delle ferite e nella funzione immunitaria. Inoltre, la carnosina migliora l'assorbimento dello zinco (Hewlings & Kalman, 2020).

Lo scopo del presente studio osservazionale è quindi di valutare e confermare l'efficacia del collutorio Hepilor, contenente 37 mg di zinc-L-carnosine per 10 ml di prodotto, nel trattamento delle mucositi orali indotte da radio e/o chemioterapia in pazienti oncologici. Sono stati quindi arruolati due gruppi di pazienti: il primo (n = 21) al quale è stato indicato di utilizzare il collutorio Hepilor in uno sciacquo di almeno un minuto per 4 volte al

giorno durante la terapia oncologica; il secondo (n = 9) il quale ha seguito il protocollo preesistente del reparto di oncologia dell'ospedale di Ancona Torrette per la prevenzione delle mucositi che prevede sciacqui con acqua e bicarbonato.

È stato quindi valutato il tasso d'incidenza di mucositi, dolore, xerostomia, disfagia e disturbi del gusto, oltre che al momento dell'arruolamento, ad un tempo T₁ e T₂, rispettivamente a 15 e 30 giorni dall'inizio dell'utilizzo del collutorio Hepilor o della soluzione di acqua e bicarbonato.

La mucosite e le manifestazioni associate ad essa risultano essere notevolmente inferiori nel gruppo test rispetto al controllo; inoltre, l'uso di analgesici è significativamente meno frequente (14% a T₁, 0% a T₂) per il gruppo test rispetto al gruppo di controllo (67% a T₁, 78% a T₂).

È pertanto ipotizzabile che l'utilizzo del collutorio Hepilor sia potenzialmente utile nella prevenzione di mucositi orali gravi, nel trattamento delle mucositi orali indotte da radio e chemioterapia e quindi nel miglioramento della qualità della vita del paziente oncologico.

1 IL PAZIENTE ONCOLOGICO

1.1 Definizione di tumore

Il cancro è un insieme di circa 200 malattie caratterizzate da una esagerata crescita cellulare, svincolata dai normali meccanismi di controllo dell'organismo.

È quindi una condizione patologica caratterizzata dalla proliferazione non controllata di cellule che possono alterare la struttura e il funzionamento dell'organismo (AIOM, 2018).

La branca della medicina che si occupa di studiare i tumori sotto l'aspetto eziopatogenetico, diagnostico e terapeutico è definita oncologia.

L'oncologia è quindi una disciplina plurispecialistica che contempla aspetti diagnostici, chirurgici, farmaceutici, radioterapici e riabilitativi, ma anche fattori di rischio, prevenzione e follow-up dei pazienti. Con l'oncologia, pertanto, si confrontano quasi tutte le figure professionali sanitarie mediche e tecniche (Humanitas).

1.1.1.1 Biologia dei tumori

I tumori, benché mostrino un'ampia varietà di modalità di insorgenza, velocità di crescita ed evoluzione, originano sempre da un'alterazione dei processi di proliferazione e distruzione cellulare.

La proliferazione cellulare è un processo fisiologico che ha luogo in quasi tutti i tessuti. Normalmente l'omeostasi tissutale viene garantita da un continuo equilibrio tra cellule proliferanti e cellule in apoptosi, in modo tale da mantenere la densità cellulare sempre costante. Al contrario, nel tumore questi processi ordinati di omeostasi vengono alterati a causa della raccolta di modificazioni di diversi geni con conseguente disregolazione tra proliferazione e differenziazione cellulare e successivo accumulo di cellule progressivamente sempre meno differenziate (AIRC, Come nasce un tumore, 2020).

Quindi la trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica avviene attraverso varie tappe con accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche.

Il nostro organismo è in grado, attraverso processi di riparazione e attivazione del sistema immunitario, di contrastare i processi di trasformazione cellulare ma, quando questa capacità viene meno, la cellula si trasforma in cellula tumorale.

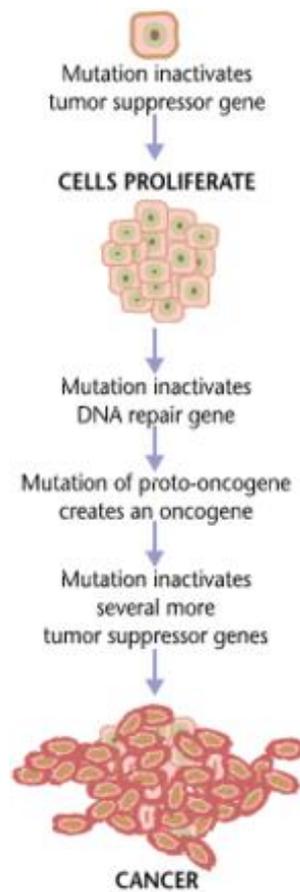


Figura 1. *Trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica.*

Questo evento richiede più di una mutazione a carico di diverse classi di geni.

La perdita del controllo della proliferazione avrà luogo solo in seguito a mutazioni nei geni che controllano la divisione cellulare, la morte cellulare e i processi di riparazione del DNA. I geni coinvolti da queste alterazioni sono generalmente:

- Iperattivazione dei geni oncogeni che favoriscono la crescita cellulare;
- Inattivazione dei geni oncosoppressori che generalmente arrestano la proliferazione cellulare;
- Inattivazione dei geni del riparo del DNA che normalmente proteggono la cellula dalle sostanze cancerogene e dalle radiazioni ionizzanti.

(Gale, 2020)

Le cellule tumorali acquisiscono delle funzioni biologiche pressoché comuni a tutti i tipi di cancro:

- indipendenza da fattori di crescita e segnali esterni che bloccano la crescita, con attivazione di meccanismi di auto-stimolazione;
- capacità di replicazione illimitata;
- perdita della possibilità di andare incontro ad apoptosi con conseguente “immortalità” cellulare;
- perdita dell’inibizione da contatto per cui le cellule normali interrompono la propria proliferazione quando si trovano troppo vicine l’una all’altra;
- progressiva riduzione della capacità differenziativa;
- ridotta capacità di adesione;
- capacità di ledere la matrice extracellulare grazie a delle proteasi che facilitano l’invasione dei tessuti sani adiacenti;
- capacità di sfruttare il circolo ematico per usurpare tessuti a distanza;
- capacità di indurre neo-angiogenesi, ovvero formazione di nuovi vasi sanguigni a proprio vantaggio.

La crescita tumorale è generalmente lenta all’inizio, per poi accelerare con l’aumentare della massa tumorale. Dalla massa neoplastica d’origine, che viene definita tumore primitivo, si possono dividere cellule tumorali, chiamate metastasi, le quali, grazie al circolo linfatico o ematico, riescono a raggiungere e invadere tutti gli organi del corpo (Weinberg & Amadori, 2016).

È possibile effettuare una distinzione fra tumori “benigni” e “maligni” basandosi sui criteri istologici e biologici.

Un tumore è definito benigno quando le cellule anomale della massa che lo costituiscono sono simili a quelle del tessuto di origine ma, benché presentando un tasso di divisione e crescita moderatamente superiore al normale, sono prive della capacità di invadere i tessuti adiacenti e di raggiungere il circolo sanguigno (AIRC, Tumori benigni e maligni, 2018).

In altri termini, un tumore benigno è una massa di cellule dal comportamento anomalo, per divisione e accrescimento, ma che non sono invasive per i tessuti circostanti e neppure infiltranti per il sangue.

Un tumore è detto maligno quando le cellule anomale della massa che lo costituiscono presentano un tasso di divisione e crescita nettamente superiore al normale e possiedono la capacità di colonizzare i tessuti circostanti e diffondersi nel resto dell'organismo grazie al circolo sanguigno o linfatico (AIRC, Tumori benigni e maligni, 2018).

In altre parole, un tumore maligno è una massa di cellule dal comportamento estremamente anomalo, che risulta essere invasiva per i tessuti adiacenti e periferici.

I tumori maligni sono quindi condizioni più pericolose dei tumori benigni, i quali, però, meritano comunque le dovute attenzioni, in quanto potrebbero evolvere in formazioni maligne oppure potrebbero comunque portare a morte se insorgono in sedi nobili e difficilmente operabili (Abeloff, Armitage, & Niederhuber, 2004).

1.1.2 Eziologia del cancro

La cancerogenesi prevede un progressivo accumulo di mutazioni genetiche, indotte da fattori esogeni o endogeni, nelle cellule dell'organismo dal quale consegue una modifica di tali cellule da normali a iperplastiche, quindi displastiche e, infine, neoplastiche.

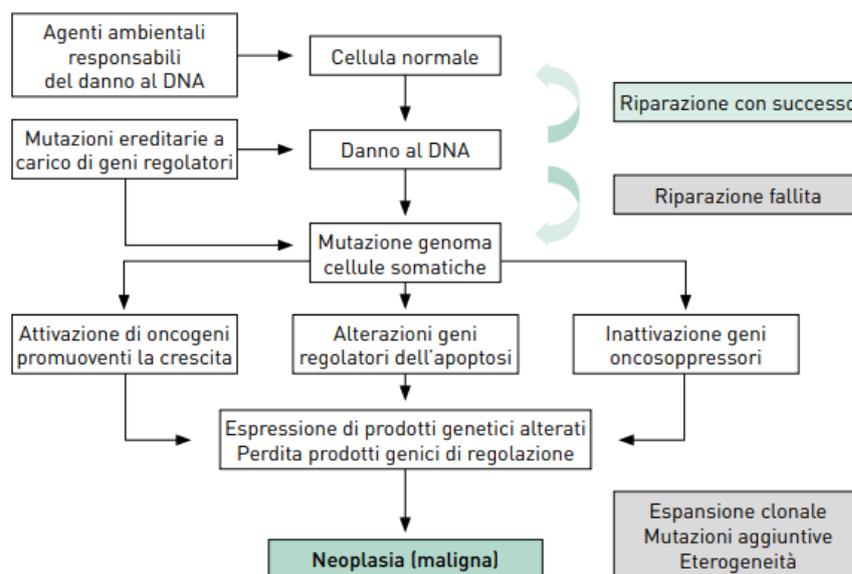


Figura 2. Le vie della cancerogenesi.

In genere un agente cancerogeno agisce sul DNA cellulare e provoca un processo di iniziazione rapido ed irreversibile, seguito da una fase di promozione della crescita neoplastica lenta e irreversibile (Pecorino, 2010).

L'American Association for Cancer Research (2013) evidenzia i vari fattori di rischio del cancro negli USA:

- il fumo di tabacco da solo è responsabile del 33% delle neoplasie;
- gli stili di vita ricoprono un altro 33% (dieta, sovrappeso, abuso di alcool e inattività fisica);
- i fattori occupazionali sono responsabili del 5% delle neoplasie;
- le infezioni causano circa l'8% dei tumori;
- le radiazioni ionizzanti e l'esposizione ai raggi UVA sono responsabili del 2% dei tumori;
- l'inquinamento ambientale contribuisce per un altro 2%;
- la familiarità sta assumendo sempre maggiore rilevanza in oncologia in quanto si stima che oltre il 10% di tutti i tumori sia causato da fattori ereditari.

I fattori di rischio chiamati in causa nell'eziologia dei tumori sono quindi molteplici: non è facile determinare un singolo fattore di rischio associato a una sola sede tumorale perché la malattia neoplastica è per definizione a "genesi multifattoriale".

Quindi la somma di più fattori di rischio ha un ruolo determinante nella genesi della malattia; inoltre sono da considerarsi le capacità di reazione dell'ospite intese sia come meccanismi di difesa immunitaria sia come processi di riparazione dei danni sul DNA (Gerald N. Wogan, 2004).

1.2 Diagnosi

Per la diagnosi dei tumori gli strumenti dei quali si avvale l'oncologia sono:

- Esami diagnostici: tra i più noti riconosciamo l'ecografia, i raggi X, la risonanza magnetica, la TAC, la PET e la scintigrafia ossea;
- Esami di endoscopia: che prevedono l'esplorazione di un organo dall'interno attraverso una sonda apposita, inserita attraverso un'apertura naturale del corpo umano;
- Esami del sangue ed esami del midollo osseo: sono alla base della diagnosi dei tumori del sangue; inoltre, gli esami del sangue sono utili all'identificazione dei cosiddetti *marker* tumorali, ossia quelle biomolecole che, in presenza di un dato tumore, sono presenti in concentrazioni maggiori del normale;

- La biopsia tumorale: consiste nel prelievo e nella successiva analisi in laboratorio di un campione di cellule appartenenti a un tumore. Essa è l'unico esame diagnostico che permette di confermare la presenza di un tumore e, al tempo stesso, di stabilire lo stadio di avanzamento della condizione neoplastica in corso. La biopsia tumorale è un esame diagnostico caratterizzato da una certa invasività.

(Lombardo, 2015)

1.2.1 Staging

Il metodo di classificazione più utilizzato per la stadiazione tumorale è il sistema di classificazione TNM (Tumour - Node - Metastasis).

La classificazione TNM si applica perlopiù a tumori di tipo solido.

Ogni tumore possiede quattro stadi, indicati con i numeri I, II, III e IV, con un ordine di gravità crescente. A questi si aggiunge lo stadio 0, nel caso di carcinomi in situ.

Ogni lettera della classificazione TNM indica un parametro che descrive determinate caratteristiche del tumore:

- Lettera **T**: indica le dimensioni del tumore primario in relazione all'organo di origine/organi adiacenti.

T_x : impossibilità ad individuare/studiare il tumore primitivo

T_0 : non c'è evidenza di tumore primitivo

T_{is} : carcinoma in situ (le cellule tumorali non superano la membrana basale)

T_{1-3} : progressivo aumento delle dimensioni tumorali

T_4 : invasione di organi adiacenti

- Lettera **N**: indica il coinvolgimento dei linfonodi che si trovano nelle vicinanze del tumore.

N_x : impossibilità ad individuare i linfonodi locoregionali

N_0 : linfonodi liberi da metastasi locoregionali

N_1 : progressivo aumento del numero di linfonodi interessati da metastasi locoregionali

- Lettera **M**: indica la presenza di metastasi.

M_x : impossibilità di rilevare metastasi a distanza

M_0 : assenza di metastasi a distanza

M₁: presenza di metastasi a distanza

L'interazione tra T, N e M definisce lo stadio della malattia:

Stadio	T	N	M
Stadio 0	T _{is}	No	M ₀
Stadio I locale	T ₁ - T ₂	No	M ₀
Stadio II avanzato	T ₃ - T ₄	No	M ₀
Stadio III loco-regionale	T ₂ - T ₄	N ₁	M ₀
Stadio IV metastatico	qualsiasi T	qualsiasi N	M ₁

Figura 3. *Stadiazione TNM.*

La stadiazione TNM può essere eseguita dopo l'intervento chirurgico con i dati patologici del tumore e prima dell'intervento chirurgico basandosi solo su criteri clinici. La stadiazione patologica è in genere considerata più accurata.

(Hermanek, Hutter, & Sobin, 1998) (Rotta, 1992)

1.2.2 Grading

Il grado di aggressività fornisce informazioni sul grado di differenziazione cellulare della neoplasia.

È indicato con la lettera "G" e assume valori da 1 a 4:

- G₁: corrisponde a un tumore ben differenziato, ossia le cellule che lo compongono, analizzate al microscopio, presentano caratteristiche molto simili a quelle normali del tessuto d'origine. Un tumore G₁ tende a crescere lentamente, presenta una bassa invasività e, se individuato e trattato in modo tempestivo, può correlare ad una prognosi positiva;
- G₄: corrisponde invece a un tumore indifferenziato, cioè le cellule che lo costituiscono si discostano molto per caratteristiche morfologiche da quelle dei tessuti normali, divenendo quasi irriconoscibili. I tumori G₄ tendono a crescere ed a diffondersi rapidamente;
- G_x: significa che non è possibile determinarne il grado di differenziazione.

I tumori ben differenziati sono i meno aggressivi, perché le cellule tumorali possiedono caratteristiche simili alle cellule sane del tessuto nel quale si sono sviluppate; viceversa,

a un basso grado di differenziazione corrisponde un'alta aggressività (Hermanek, Hutter, & Sobin, 1998).

1.3 Terapia

L'obiettivo della terapia antitumorale è quello di eradicare la neoplasia e quindi di guarire il paziente. Se l'eliminazione del tumore non è possibile lo scopo del trattamento diviene quello di alleviare i sintomi, prolungare la sopravvivenza e preservare la qualità della vita. La corretta pianificazione terapeutica prevede la precisa diagnosi e la stadiazione della malattia in modo da riuscire ad effettuare la scelta della terapia più idonea, in un'ottica di approccio multidisciplinare (AIRC, Cancro: la cura, 2018).

In linea generale, le forme tumorali localizzate sono solitamente trattate con la sola chirurgia o con l'aggiunta di radioterapia. Il protocollo terapeutico può prevedere la chemioterapia complementare, somministrata in anticipo (neo-adiuvante) per tentare di ridurre la massa neoplastica prima dell'asportazione oppure dopo l'intervento (adiuvante) per ridurre il rischio che la malattia si ripresenti sia localmente che a distanza. Le neoplasie in stadio metastatico e le neoplasie ematologiche, in genere, sono gestite con la chemioterapia, spesso in associazione alla radioterapia e alla chirurgia per asportare i residui tumorali (Finley & Balmer, 2002).

1.3.1 Chirurgia

Lo scopo della chirurgia oncologica è l'asportazione totale del tumore dalla sede di formazione.

La chirurgia antitumorale può essere ostacolata da:

- una diagnosi tardiva e quindi i tumori maligni hanno raggiunto dimensioni tali per cui l'asportazione non è possibile;
- una posizione scomoda che impedisce la rimozione della massa tumorale;
- la delicatezza dell'organo coinvolto per cui l'intervento può apportare più danni che benefici.

La chirurgia è quindi il trattamento d'elezione per tumori negli stadi iniziali; essa è tanto più efficace, quanto più la diagnosi è precoce e quanto più il tumore è in una posizione accessibile (Mazzeo, 2001).

1.3.2 Farmaci chemioterapici

I farmaci chemioterapici impediscono la crescita e la divisione delle cellule tumorali con l'obiettivo di eliminare il tumore. La maggior parte dei farmaci antineoplastici agisce specificamente in processi come la sintesi del DNA o l'assemblaggio del fuso mitotico, altri bloccano la sintesi dei precursori del DNA o danneggiano l'integrità del DNA e ne impediscono la trascrizione.

L'attività dei farmaci chemioterapici è:

- sistemica: ovvero diffondendo attraverso il sangue possono raggiungere le cellule tumorali in quasi tutte le sedi anatomiche;
- poco selettiva: in quanto coinvolge anche la cellula sana;
- sinergica fra i diversi agenti terapeutici e con la radioterapia: in quanto per molte neoplasie la simultanea somministrazione prevede migliori risultati;
- istotipo specifica: in quanto tumori ad uno stesso organo possono essere trattati con farmaci differenti;
- organo aspecifica: in quanto alcuni farmaci sono attivi in tumori di organi diversi;
- eterogenea nel tipo e nell'incidenza di effetti collaterali.

(Finley & Balmer, 2002)

Considerate le caratteristiche generiche d'azione dei farmaci chemioterapici è possibile intuire la notevole tossicità della chemioterapia, soprattutto verso i tessuti a rapida crescita, con possibili effetti collaterali che, in molti casi, ne limitano l'impiego. Tuttavia, le cellule normali subiscono un danno solitamente temporaneo, ne consegue quindi che la maggior parte degli effetti collaterali cessano alla conclusione del trattamento chemioterapico.

La chemioterapia è la base del trattamento nei tumori in fasi avanzate, metastatica e nei tumori ematologici; ha invece un ruolo limitato nella terapia del cancro localizzato.

La chemioterapia può essere:

- Curativa: alcuni tipi di tumore rispondono a trattamenti chemioterapici con la completa guarigione;
- Neo-adiuvante: è impiegata come trattamento iniziale sistemico nei pazienti che presentano un tumore localizzato particolarmente esteso, con l'obiettivo di ridurre la massa per favorirne l'asportazione e di conseguenza favorendo il controllo precoce delle metastasi a distanza;

- Aduvante: si effettua dopo rimozione chirurgica del tumore o la radioterapia per distruggere eventuali cellule maligne residue e quindi diminuendo il rischio di recidiva;
- Palliativa: è utilizzata come trattamento primario sistemico con l'obiettivo di ridurre i sintomi per i pazienti che presentano una malattia avanzata e per i quali non siano presenti trattamenti alternativi.

(Comu, 2018)

1.3.3 Radioterapia

La radioterapia tumorale prevede l'esposizione diretta dei tumori a una certa dose di radiazioni ionizzanti, al fine di distruggere le cellule neoplastiche generando radicali liberi, i quali provocano la rottura delle catene di DNA. L'azione della radioterapia si evidenzia soprattutto nelle cellule in rapida fase di crescita e quindi maggiormente nelle cellule tumorali rispetto a quelle sane.

La radioterapia può essere curativa, complementare o palliativa. L'efficacia dipende dalle dimensioni, dalla localizzazione, dal tipo e dalla radiosensibilità del tumore.

La radioterapia curativa si limita generalmente ai tumori localizzati senza diffusione; la radioterapia palliativa si associa alla chirurgia e/o alla chemioterapia con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita del paziente.

(Rotta, 1992)

1.3.4 Altri farmaci

Tra gli altri farmaci antitumorali sono presenti gli immunoterapici che sono derivati di cellule o proteine del sistema immunitario umano, capaci quindi di riconoscere le cellule tumorali e aggredirle. Le cellule tumorali presentano all'esterno della membrana cellulare delle specifiche molecole di riconoscimento, assenti nelle cellule sane.

L'immunoterapia oncologica può essere attiva o passiva.

L'immunoterapia attiva prevede la somministrazione al paziente di vaccini o farmaci inibitori con l'obiettivo di attivare la risposta immunitaria.

L'immunoterapia passiva ha l'obiettivo di supportare il sistema immunitario e prevede tre possibili meccanismi d'azione:

- Somministrazione di farmaci sottoforma di anticorpo monoclonale che contrastano ciò che favorisce lo sviluppo delle cellule tumorali;

- Infusione di Linfociti T “natural killer” modificati affinché colpiscano solo le cellule tumorali;
- Infusione di virus oncolitici.

Esistono inoltre farmaci per la terapia ormonale antitumorale che utilizzano ormoni o antagonisti ormonali in grado di interrompere i meccanismi ormonali necessari alla crescita tumorale.

(Finley & Balmer, 2002)

1.4 Effetti avversi della terapia antitumorale

Le terapie non chirurgiche utilizzate per il trattamento dei tumori maligni, quali la chemioterapia, la radioterapia o la combinazione di entrambe sono sempre più diffuse ed efficaci, ma sono spesso associate a effetti avversi a breve e lungo termine.

Gli effetti citotossici di queste terapie non si limitano alle cellule tumorali, ma agiscono anche sui tessuti sani con un alto turnover cellulare come quelli della mucosa orale, del rivestimento del tratto gastrointestinale e del midollo osseo (Parulekar , Mackenzie, Bjarnason, & Jordan, 1998).

Infatti, gli agenti chemioterapici possiedono una bassa selettività e la radioterapia può determinare la distruzione non solo del tessuto neoplastico, ma di tutti i tessuti compresi nell'area irradiata, questi trattamenti possono causare effetti collaterali gravi, a breve e a lungo termine, che interessano diversi distretti, incluso il cavo orale (Ministero della salute, 2014).

Le conseguenze negative delle cure oncologiche per il cavo orale sono diverse, e possono compromettere in modo rilevante la salute, il benessere e l'esito delle terapie durante la fase di cura. Gli effetti negativi possono essere persistenti e compromettere le funzioni orali e la qualità della vita anche al termine delle cure antitumorali.

L'incidenza dei problemi orali varia a seconda del tipo di trattamento antitumorale: dal 30 al 100% dei pazienti oncologici possono soffrire di complicazioni orali con implicazioni rilevanti per la sopravvivenza e il benessere durante e dopo la terapia. La loro comparsa richiede frequentemente terapia di supporto e può, nei casi più gravi, compromettere o ostacolare la terapia (Ministero della salute, 2014).

Le stime per la stomatite indotta da chemioterapia vanno dal 40 al 76% per i pazienti trattati rispettivamente con dosi standard ed alte dosi. Quasi il 100% dei pazienti che

ricevono radioterapia al distretto testa-collo sviluppano mucosite di grado più o meno grave, sulla base di fattori correlati al trattamento e al paziente stesso (Parulekar , Mackenzie, Bjarnason, & Jordan, 1998).

1.4.1 Stomatotossicità orale della chemioterapia

Nella chemioterapia la stomatotossicità diretta è causata dalla riduzione, indotta dal trattamento, del rinnovo delle cellule basali, con conseguente atrofia della mucosa.

Inoltre, gli effetti sistemici della chemioterapia, come la soppressione del midollo osseo, possono avere un effetto additivo sulla gravità delle complicanze orali predisponendo il paziente al sanguinamento e allo sviluppo di infezioni (Parulekar , Mackenzie, Bjarnason, & Jordan, 1998).

I principali effetti avversi orali della chemioterapia sono le mucositi, le modificazioni del gusto, la secchezza orale, la disfagia, le infezioni opportunistiche e le conseguenze a lungo termine come l'osteonecrosi dei mascellari da farmaci, le compromissioni dentali e parodontali. Questi eventi provocano in misura maggiore o minore la compromissione delle funzioni orali di deglutizione, masticazione e fonazione (Ministero della salute, 2014).

I sintomi di mucosite orale si manifestano da 5 a 10 giorni dopo la somministrazione della chemioterapia progredendo da eritema, ulcerazione, infiammazione, dolore e sanguinamento (Thomsen & Vitetta, 2018).

1.4.2 Stomatotossicità orale della radioterapia

La radioterapia è una modalità terapeutica richiesta da circa il 60% dei pazienti oncologici e basata sull'uso di radiazioni ionizzanti e sul loro effetto sui tessuti biologici. Viene somministrata una precisa dose di radiazione, in base al tipo di tessuto "bersaglio", al suo grado di assorbimento e alla localizzazione del tumore, prospettando di ottenere l'eradicazione del tumore, o, in alternativa, il miglioramento della qualità della vita e il prolungamento della sopravvivenza dell'individuo, con il minor danno possibile ai tessuti normali circostanti (Hall, Rudrawar, Zunk, Bernaitis, & Arora, 2016).

Gli effetti collaterali negativi delle radiazioni sul cavo orale sono:

- Immediati: xerostomia, mucosite, infezioni batteriche, disgeusia e disfagia;

- Tardivi: iposcialia, processi cariosi, fragilità della mucosa, infezioni, trisma, fibrosi muscolare, diminuzione della vascolarizzazione, necrosi dei tessuti molli, osteoradionecrosi e malformazioni dentali e facciali

Gli effetti precoci si verificano durante il trattamento o subito dopo e di solito di risolvono entro 4-6 settimane. Gli effetti avversi tardivi si verificano diversi mesi o anni dopo il completamento del trattamento e possono essere permanenti. (Rotta, 1992).

Le linee guida Ministeriali forniscono indicazioni basate su prove scientifiche per l'implementazione di percorsi clinico-assistenziali adeguati per la prevenzione e la cura delle complicanze orali nei pazienti affetti da tumori maligni che vengono trattati con terapie oncologiche. Un ruolo fondamentale ha l'adozione di un protocollo adeguato e corretto con opportuni percorsi, tecniche e modalità di igiene dentale professionale con l'obiettivo di ridurre al minimo la presenza di agenti e fattori irritanti locali orali prima dell'inizio delle fasi della terapia oncologica.

2 LA MUCOSITE ORALE

2.1 Mucosite orale indotta da radio e chemioterapia

La mucosite orale è la conseguenza dell'effetto sistemico citotossico degli agenti della chemioterapia e di quello locale delle radiazioni.

La mucosite è il danno delle barriere mucose associato alle terapie non chirurgiche del cancro e può interessare la mucosa di rivestimento del tratto gastrointestinale e delle vie aeree superiori. La mucosite orale è una delle complicanze più frequenti e potenzialmente più severe associate al trattamento radio-chemioterapico (Ministero della salute, 2014).

2.1.1 Epidemiologia delle mucositi orali indotte da radio e chemioterapia

La mucosite è la più frequente complicanza del trattamento chemio e radioterapico e la sua comparsa è strettamente associata alla tipologia di farmaci utilizzati e al numero di cicli effettuati.

La frequenza della mucosite orale oscilla tra il 30% e il 40% nei pazienti che ricevono chemioterapia a dosi standard. Tuttavia, i pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi, come per esempio nel caso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche, hanno un 76% di probabilità di sviluppare la mucosite orale (Lalla & Peterson, 2005), mentre i pazienti trattati con radiazioni ionizzanti, soprattutto per i tumori della testa e del collo, hanno un 80-90% di probabilità di essere affetti da questa complicanza (Elting, Cooksley, & Chambers, 2007).

Lo sviluppo e l'estensione della mucosite dipende dal protocollo terapeutico, ma anche da fattori individuali quali età, sesso, razza, compromissione sistemica, igiene orale, caratteristiche dell'epitelio, stato nutrizionale, tipo di neoplasia, secchezza orale farmaco-indotta, precedenti danni alla cavità orale, scarsa igiene orale, tabagismo e predisposizione genetica (Ministero della salute, 2014).

La mucosite radio-indotta ha come fattori di rischio principali la dose, il frazionamento, il sito irradiato e la contemporanea somministrazione di chemioterapia.

La manifestazione clinica solitamente interessa i tessuti limitati al settore esposto e si presenta con eritema o pseudomembrane bianche delle mucose. La guarigione dei tessuti

orali avviene solitamente dopo 3-6 settimane dall'ultimo trattamento radioterapico (Rotta, 1992).

La mucosite chemio-indotta ha come fattori di rischio principali alcuni farmaci chemioterapici come metotrexate, fluorouracile (5-FU) ed etoposide sono particolarmente stomatotossici (Thomsen & Vitetta, 2018).

È caratterizzata da un eritema precoce che può verificarsi in qualsiasi regione della bocca, prevalentemente nelle aree non cheratinizzate, come le superfici interne delle guance e labbra, il palato molle, la superficie laterale e inferiore della lingua e il pavimento della bocca. La lesione orale, che compare dopo circa 4-5 giorni dall'infusione del chemioterapico, ha un picco 7-14 giorni dopo, con la manifestazione di lesioni ulcerative. Si risolve spontaneamente entro 3 settimane dalla fine della chemioterapia (Pignon, Bourhis, Dometge, & Designè, 2000).

Spesso la mucosite indotta da radio e chemioterapia può diventare più duratura con effetti devastanti sul recupero del paziente, con comparsa di ulcere e pseudo membrane che impediscono la normale deglutizione (Ministero della salute, 2014).

2.1.2 Manifestazione clinica

Clinicamente la mucosite può presentarsi secondo manifestazioni molto eterogenee che possono variare da un lieve bruciore del cavo orale ad un dolore severo, urente, che impedisce la normale alimentazione e la capacità di parola.

Inizialmente l'infiammazione orale si manifesta con eritema della mucosa e sensazione di bruciore e successiva comparsa di ulcerazioni. Il danno delle mucose si può estendere dal cavo orale fino al faringe e all'intero tratto gastro-intestinale (Baronciani, et al., 2008). A causa del dolore, nei casi più gravi i pazienti devono essere sottoposti a Nutrizione Parenterale Totale (NPT) e/o di terapia analgesica con oppiacei; a tale proposito è stato dimostrato che i pazienti con mucosite orale hanno una significativa maggiore probabilità di avere dolore grave e perdita di peso $\geq 5\%$ (Elting, Cooksley, & Chambers, 2007).

La rottura della barriera mucosa dovuta alle ulcerazioni è un fattore di rischio per infezioni secondarie che, nel paziente in condizione di immunosoppressione, possono causare sepsi sistemica (Elting L. S., et al., 2003).

In uno studio di Trotti et al., circa il 16% dei pazienti sottoposti a radioterapia per tumore della testa e del collo è stato ospedalizzato a causa della mucosite; l'11% dei pazienti

radio trattati ha dovuto interrompere il trattamento radioterapico per la gravità della mucosite (Trotti, et al., 2003)



Figura 4. Lesioni erosive ed ulcerative in corso di chemioterapia per leucemia mieloide cronica



Figura 5. Erosione del dorso linguale in paziente sottoposto a radioterapia

2.2 Patobiologia

La mucosite orale è un processo biologico complesso, chiarito solo di recente. Inizialmente si pensava che l'insorgenza della mucosite si basasse sull'azione tossica dei farmaci sulle cellule in attiva replicazione come quelle tumorali, determinando al contempo anche un danno su altre linee cellulari come l'epitelio del cavo orale. Si pensava quindi che i danni della chemio e radioterapia coinvolgessero solo le cellule basali epiteliali causando la perdita della capacità di rinnovamento dell'epitelio, con conseguente assottigliamento del tessuto, atrofia e ulcerazione (Baronciani, et al., 2008).

Nuove evidenze rivelano il verificarsi di un più complicato quadro di eventi intorno alla mucosite che inquadrano il principio del danno epiteliale nella sottomucosa.

È stato sviluppato dal dr. St. Sonis un nuovo modello di cinque fasi, in cui si evidenzia che non solo l'epitelio, ma l'interazione di tutti gli elementi della mucosa, compresa la matrice extracellulare, contribuiscono a creare il danno lesivo (Sonis, et al., 2000).

L'ulcerazione dell'epitelio si verifica clinicamente alcuni giorni dopo il trattamento; infatti, il danno microscopico si attua più precocemente nella sottomucosa, nell'endotelio piuttosto che nell'epitelio. Sono quindi i segnali provenienti dalla sottomucosa a determinare il danno epiteliale: l'incremento delle citochine pro-infiammatorie è associato allo sviluppo della mucosite e gioca un ruolo importante nel determinare il

danno. I livelli delle citochine pro-infiammatorie, del fattore di necrosi tumorale (tumor necrosis factor, TNF), dell'interleuchina-6 (IL-6) e dell'interleuchina-1 β (IL-1 β) aumentano prima del danno clinicamente visibile. La severità della mucosite orale è correlata con l'intensità della produzione delle citochine. Molto del danno tissutale che si osserva nella mucosite è conseguenza dell'apoptosi (Sonis , et al., 2000).

Questo complesso processo biologico alla base del danno della mucosa orale può essere sintetizzato in queste fasi principali:

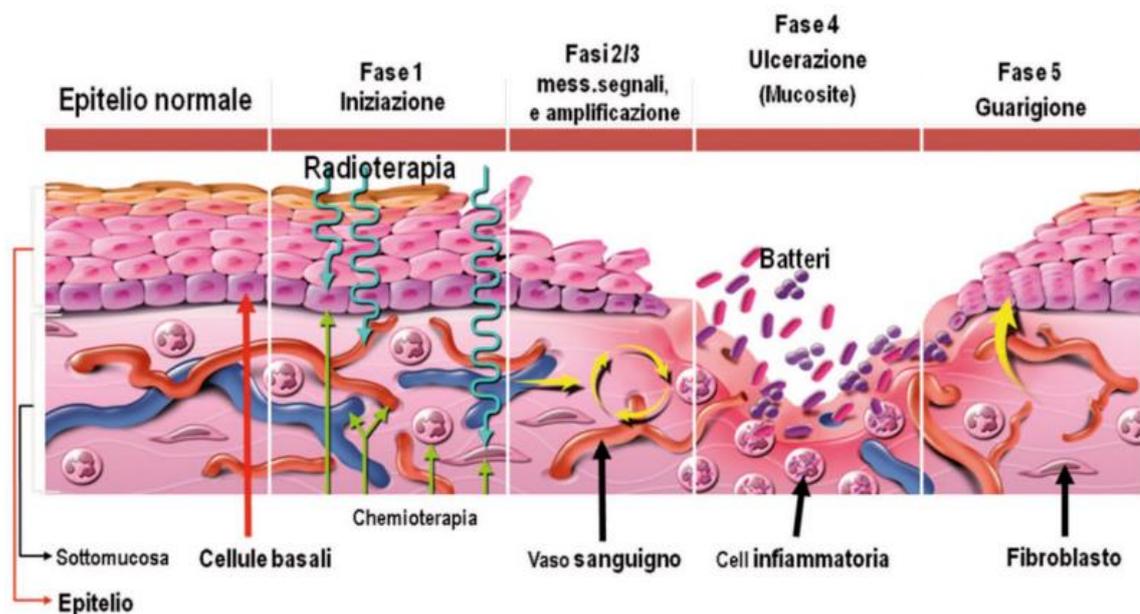


Figura 6. Le cinque fasi di sviluppo della mucosite orale

1. La chemio-radioterapia danneggia il DNA, sia con meccanismo diretto che attraverso la formazione di ROS (reactive oxigen species);
2. Produzione molecole segnale: il danno iniziale attiva la trascrizione di un fattore nucleare k-B che induce la produzione di proteine biologicamente attive fra cui le citochine pro-infiammatorie;
3. Amplificazione del segnale: le citochine pro-infiammatorie si accumulano e danneggiano i tessuti direttamente e indirettamente. Questa fase precede la mucosite clinica;
4. Ulcerazione: perdita della integrità mucosa con comparsa di lesioni clinicamente dolenti e possibilità di colonizzazione batterica;
5. Guarigione: la cicatrizzazione inizia quando l'insulto è superato.

(Baronciani, et al., 2008)

2.3 Decorso clinico della mucosite orale

Inizialmente la mucosa appare atrofica ed insorge un intenso eritema.

L'atrofia evolve in ulcerazioni che tendono ad aggravarsi 7-11 giorni dopo l'inizio della terapia. Le ulcere si localizzano prevalentemente a livello della mucosa non cheratinizzata: il pavimento orale, le mucose geniene, le mucose labiali e la lingua sono le sedi più frequentemente colpite (Moslemi, et al., 2016).

Le ulcerazioni sono in genere coperte da fibrina a formare pseudomembrane bianche. Le lesioni di solito guariscono in circa 2-4 settimane dopo l'ultima dose di chemioterapia o radioterapia.

Il decorso clinico della mucosite orale può a volte essere complicato da infezioni locali, in particolare nei pazienti immunodepressi, come infezioni virali da riattivazione del virus dell'herpes simplex (herpes simplex virus, HSV) e infezioni fungine come la candidosi. Anche se le infezioni da HSV non causano mucosite orale, possono complicarne la diagnosi e la gestione (Mariani & Pacini).



Figura 7. *Mucosite a fine trattamento con radioterapia.*



Figura 8. *Mucosite dopo 45 giorni dall'interruzione della terapia radiante.*

2.4 Diagnosi di mucosite orale

Un sistema di valutazione deve rispondere ad almeno due criteri:

- Validità: cioè la capacità di valutare il fenomeno per cui è stato predisposto;
- Riproducibilità: cioè la possibilità che tutti gli utilizzatori valutino lo stesso fenomeno in modo univoco.

Per la valutazione della mucosite sono comunemente usate delle scale per descrivere la stomatotossicità risultante dai differenti trattamenti antitumorali. Questi strumenti

comprendono quattro o cinque punti per descrivere lo stato della bocca rispetto alle mucose, la capacità funzionale rispetto all'alimentazione e la severità del dolore.

Tali scale di valutazione permettono quindi di rilevare severità e complicanze associate alla mucosite orale; quindi, risultano essere indispensabili nella scelta del trattamento a cui sottoporre il paziente (Lalla RV, 2014).

Le scale di valutazione più utilizzate a livello internazionale sono la scala WHO (World Health Organization) e la scala NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) che si basano su una scala numerica in ordine crescente di gravità (Tabella I).

La scala WHO prende in considerazione i vari gradi di sintomatologia; la NCI-CTC correla la sintomatologia con l'obiettività clinica (Gussgard, Jokstad, Hope, Legno, & Tenenbaum, 2015).

Una seconda categoria di scale di classificazione valuta sintomi oggettivi e funzionali utilizzando un numero maggiore di parametri relativi alle lesioni orali, alla funzionalità della bocca e alle complicazioni correlate, come ad esempio la OAG rappresentata nella Tabella II (D'Angelo, Vellone, Salvatori, De Marinis, & Alvaro, 2013).

Sulla scorta delle valutazioni effettuate e in base al grado di intensità della mucosite, vengono impostate le terapie più idonee.

GRADO DI MUCOSITE	PARAMETRI	
	SCALA DI VALUTAZIONE WHO	SCALA DI VALUTAZIONE NCI-CTC
Grado 0	Nessun sintomo	Nessun sintomo
Grado 1	Lieve fastidio, eritema, nessuna ulcerazione	Eritema della mucosa; pochi sintomi, dieta normale
Grado 2	Eritema, edema o ulcere dolorose ma i cibi solidi sono tollerati	Ulcere sparse o pseudomembrana; fase sintomatica ma la deglutizione e l'alimentazione è ancora possibile
Grado 3	Eritema, edema o ulcere; non è possibile alimentarsi con cibi solidi	Ulcere confluenti o pseudomembrane; sanguinamenti al minimo trauma; fase sintomatica, incapacità ad un'adeguata alimentazione e idratazione orale
Grado 4	La mucosite è così estesa che l'alimentazione orale è impossibile (necessità di supporto parenterale o entrale)	Severe ulcerazioni, necrosi tissutale, sanguinamenti spontanei, sintomi associati a conseguenze minacciose per la vita
Grado 5	-	Morte relativa a tossicità

Tabella I. Scale di valutazione della mucosite orale WHO e NCI-CTC.

CATEGORIA	VALUTAZIONE	CLASSIFICAZIONE NUMERICA E DESCRITTIVA		
		1	2	3
Voce	Uditiva	Normale	Bassa o rauca	Difficoltà o dolore a parlare
Deglutizione	Osservazionale	Normale	Dolore alla deglutizione	Impossibilità a deglutire
Labbra	Visivo-palpatoria	Mucosa liscia, idratata e di colorito roseo	Secche e screpolate	Ulcerate o sanguinanti
Lingua	Visivo-palpatoria	Colorito roseo, mucosa idratata e papille presenti	Papille assenti o ricoperte da aree biancastre. Presenza o meno di eritema	Presenza di vesciche o mucosa screpolata
Saliva	Visiva	Normale	Densa o vischiosa	Assente
Mucosa orale	Visiva	Colorito roseo e idratata	Arrossata o ricoperta da aree biancastre. Ulcere assenti	Ulcere, presenza o meno di sanguinamento
Gengiva	Visiva	Colorito roseo e compatta	Edematosa, presenza o meno di eritema	Sanguinamento spontaneo o alla pressione
Denti e protesi	Visiva	Puliti	Placca dentale localizzata	Placca dentale generalizzata
<p><u>Viene eseguita la somma di tutti i punteggi acquisiti:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 8 punti: nessuna mucosite - 9 - 16 punti: mucosite moderata - 17 – 24 punti: mucosite grave 				

Tabella II. *Scala di valutazione della mucosite orale OAG.*

2.5 Disturbi orali associati a mucosite

2.5.1 Xerostomia

La xerostomia può essere definita come una sensazione di anormale secchezza della bocca dovuta a un'insufficiente produzione di saliva. La saliva, composta per il 99% da acqua e per il restante 1% da sali inorganici e composti organici, svolge un ruolo fondamentale nel mantenere sia la corretta igiene sia l'appropriato funzionamento del cavo orale (Kaluzny & et al., 2013). Ha un ruolo importante nella preparazione del bolo alimentare, la modulazione del gusto e partecipa alla iniziale digestione del bolo tramite le amilasi e maltasi. Inoltre, la saliva gioca un ruolo vitale nel mantenimento del pH orale tra 6,8 e 7,2, nella conservazione della integrità della mucosa orale e come battericida per la presenza di lattoferrina e lisozima.

La xerostomia è uno degli effetti collaterali più debilitanti della radio-chemioterapia (Di Liberto, et al., 2007).

La radioterapia, specialmente con irradiazione diretta delle ghiandole salivari, causa secchezza orale in tutti i pazienti trattati, con effetto dose-dipendente. L'irradiazione provoca alterazioni infiammatorie e rapida degenerazione del parenchima ghiandolare con successiva atrofia e sostituzione fibrosa dei tessuti (Ministero della salute, 2014). L'iposcialia da irradiazione è reversibile con dosi medie inferiori a 25 Gy; dosi superiori causano una progressiva e irreversibile riduzione del flusso salivare fino a circa il 95% (Tribius, et al., 2013). L'effetto gravemente xerostomizzante, con riduzione o addirittura azzeramento della secrezione salivare e della lubrificazione orale, di molti protocolli di terapia oncologica aggrava la condizione determinando una grave compromissione dello stato di salute generale dei pazienti. Tutto ciò provoca rilevanti ostacoli alle funzioni elementari e complesse orali, lo sviluppo di lesioni traumatiche alle mucose, l'aumento del rischio di infezione locale e sistemica e un grave scadimento della qualità della vita. (Ministero della salute, 2014).

La xerostomia indotta da chemioterapia è solitamente transitoria, si autolimita e, generalmente, si risolve entro le 48 ore. Il diminuito flusso salivare provoca notevoli modificazioni al trofismo dei tessuti orali e alterazione della flora batterica orale, favorendo la microflora responsabile della carie (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*) e

lo sviluppo eccessivo dei miceti (*Candida* spp.) La gestione della secchezza orale rimane essenzialmente sintomatica (Di Liberto, et al., 2007).

2.5.1.1 Valutazione del grado di xerostomia

La xerostomia si associa a “oral discomfort”, sintomatologia algica, un incremento delle carie dentali, infezioni del cavo orale e difficoltà nel parlare e nella deglutizione: il tutto è traducibile con un peggioramento della qualità della vita (Genovesi, 2018).

Per una valutazione della xerostomia si utilizzano:

- Esame clinico;
- Misurazione obiettiva del flusso salivare;
- Scale di valutazione operator-rated outcomes;
- Scale di valutazione patient-rated outcomes.

Tra le scale di valutazione operator-rated outcomes una delle più utilizzate è la NCI-CTCAE riportata in Tabella III (CTCAE, 2009).

	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Xerostomia	Sintomatico (es. saliva secca o densa) senza alterazioni dietetiche significative; flusso di saliva non stimolato 0,2 ml/min	Sintomi moderati; alterazioni dell’assunzione orale (ad es. acqua, altri liquidi, dieta limitata); saliva non stimolata 0,1-0,2 ml/min	Incapacità di nutrirsi adeguatamente per via orale; sondino nasogastrico o TPN; flusso di saliva non stimolato 0,1 ml/min

Tabella III. Scala di valutazione NCI-CTCAE della xerostomia.

2.5.2 Disgeusia

La terapia antineoplastica può causare frequentemente perdita della percezione del gusto o alterazione del senso dello stesso: sono interessati dolce, acido, amaro e salato. Il fenomeno può essere correlato all’effetto diretto dei farmaci, della radioterapia e alla diminuzione del flusso salivare. Ciò può causare gravi disagi ai pazienti, riducendo l’apporto alimentare e interferendo con la qualità della vita. In linea generale il senso del gusto viene recuperato tra 1 e 3 mesi dal termine della terapia (Bressan, et al., 2016).

2.5.2.1 Valutazione del grado di disgeusia

È possibile valutare il grado di gravità di disgeusia attraverso la scala di valutazione degli eventi avversi rappresentata nella Tabella IV (CTCAE, 2009).

	Grado 1	Grado 2
Disgeusia	Alterazione del gusto senza modificazioni nella dieta	Alterazione del gusto con modificazioni nella dieta (es. supplementazioni orali); sapore nocivo o sgradevole; perdita del gusto

Tabella IV. Scala di valutazione NCI-CTCAE della disgeusia.

2.5.3 Disfagia

La disfagia radio indotta è definita come la difficoltà nella deglutizione di solidi e liquidi e può manifestarsi nella fase orale, faringea o esofagea della deglutizione. I disordini della deglutizione possono essere già presenti prima del trattamento radiante a causa della neoplasia e ciò rende difficile determinare se la disfagia è dovuta esclusivamente alla radioterapia (Genovesi, 2018).

Nei pazienti trattati con radioterapia la disfagia è secondaria ad un danno dei tessuti molli e nervosi ed è associata ad una serie di fattori di rischio: chirurgia pregressa, associazione alla chemioterapia, fattori genetici, malnutrizione, abitudine al fumo (Maurer, Hipp, Schäfer, & Kölbl, 2011).

La disfagia si può manifestare:

- Durante il trattamento associata ad infiammazione dei tessuti molli, edema, dolore e xerostomia;
- Come effetto tardivo associato a fibrosi dei tessuti molli, linfedema e alterazioni neurologiche causando conseguenze sulla dieta responsabili della malnutrizione post-trattamento;
- Associata ad aspirazione e polmonite ab ingestis, aumentando il rischio del passaggio del bolo dentro e sotto il vestibolo laringeo e, in assenza del riflesso della tosse, aggravando il rischio di morbidità e mortalità in questi pazienti.

(Genovesi, 2018)

2.5.3.1 Valutazione del grado di disfagia

La valutazione del paziente disfagico deve essere multidisciplinare e prevede una valutazione clinico-strumentale complessa.

La disfagia radio indotta può essere quantificata da un punto di vista clinico mediante:

- Valutazione della perdita di peso durante il trattamento. La riduzione dell'introito di cibo potrebbe tuttavia essere dovuta a ragioni diverse dalla disfagia, come ad esempio anoressia, disgeusia e dolore del cavo orale dovuto alla mucosite;
- Questionari sulla qualità di vita: MDADI (M.D. Anderson Dysphagia Inventory);
- Sulla base del colloquio clinico con il paziente possibilmente utilizzando una scala di valutazione.

La scala di valutazione maggiormente utilizzata nella pratica clinica è la NCI-CTCAE riportata nella Tabella V (CTCAE, 2009).

	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Disfagia	Sintomatico, capacità di mangiare normalmente	Sintomatico, con alterazione nell'alimentarsi e nella deglutizione	Severa alterazione nell'alimentarsi e nella deglutizione; indicazione al sondino nasogastrico o TPN	Pericolo di vita; indicazione a trattamenti urgenti	Morte

Tabella V. *Scala di valutazione NCI-CTCAE della disfagia.*

2.5.4 Infezioni orali

Il danno diretto ed indiretto ai tessuti da parte dei farmaci o della radioterapia con compromissione del sistema immunitario e interruzione delle barriere mucose, le modificazioni dei biofilm orali, la disfunzione delle ghiandole salivari con conseguente riduzione del flusso salivare, lo scadimento delle condizioni generali aumentano il rischio di infezioni da microrganismi residenti, opportunisti o acquisiti con facilitazione di tutte le condizioni infettive orali e rischio di diffusione sistemica (Ministero della salute, 2014).

3 TRATTAMENTO DELLE MUCOSITI ORALI INDOTTE DALLE TERAPIE ONCOLOGICHE

3.1 Zinco-L-carnosina

La molecola zinco-L-carnosina, chiamata anche Polaprezinco, è un composto chelato che contiene L-carnosina e zinco (Choi, Kim, Keum, Chun, & Sung, 2015).

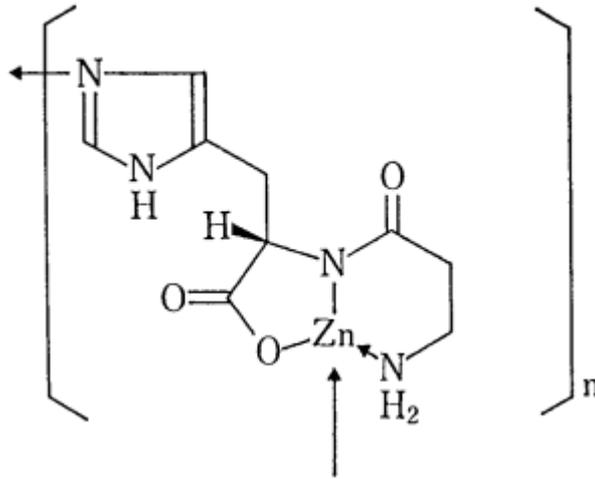


Figura 9. Struttura chimica di zinco-L-carnosina.

3.1.1 Proprietà dello zinco

Lo zinco è un minerale essenziale per molti enzimi necessari alla proliferazione cellulare, soprattutto durante la riparazione di cellule epiteliali ed epidermiche danneggiate (Hewlings & Kalman, 2020).

Connell et al. hanno dimostrato che, nelle cellule endoteliali, lo zinco protegge dall'attivazione di NF-kB mediata da citochine proinfiammatorie. Pertanto, risulta essere necessario per la guarigione delle ferite epiteliali e connettivali (Connell, et al., 1997).

La carenza di zinco può essere dovuta ad uno scarso introito dell'alimentazione oppure per cause ereditarie. Un'insufficienza di zinco porta a condizioni patologiche come ritardo della crescita, sintomi cutanei e disturbi del gusto (Vallee & Falchuk, 1993).

3.1.2 Proprietà della carnosina

La L-carnosina è un dipeptide, che si trova nei muscoli, chelante gli ioni metallici.

È stato dimostrato che tale molecola gioca un ruolo protettivo nella guarigione delle ferite, nella funzione immunitaria, nell'insorgenza del diabete e nella perdita della vista.

L-carnosina ha proprietà antiossidante (Xing, Chee, Zhang, Zhang, & Mine, 2019).

La combinazione di zinco e L-carnosina possiede proprietà benefiche superiori ai due composti presi singolarmente, in quanto la carnosina migliora l'assorbimento dello zinco grazie alla sua solubilità e poiché prolunga il rilascio nel tempo di zinco ai tessuti (Hewlings & Kalman, 2020).

Diversi studi confermano l'efficacia di tale molecola nel ripristinare l'epitelio gastrico, ma anche il suo ruolo nella gestione dei disturbi del gusto, della pelle e nelle mucositi indotte da radio-chemioterapia (Odashima, et al., 2002).

3.1.3 Meccanismo d'azione

I principali meccanismi d'azione sono dovuti alla funzione antinfiammatoria ed antiossidante di tale composto (Hewlings & Kalman, 2020).

L'effetto dello zinco-L-carnosina si esplica sull'espressione di IL-8 indotta da citochine proinfiammatorie nelle cellule epiteliali.

Zinco-L-carnosina, infatti sopprime l'espressione e la secrezione dell'mRNA dell'IL-8 indotta dalle citochine proinfiammatorie nelle cellule dell'epitelio gastrico (Tadahito, et al., 1999).

Poiché l'espressione di IL-8 è principalmente regolata dal fattore di trascrizione NF-kB, sono stati eseguiti esperimenti per esaminare l'effetto dello zinco-L-carnosina sull'attivazione di NF-kB indotto da citochine proinfiammatorie.

È emerso che lo zinco-L-carnosina riduce l'attivazione di NF-kB indotta da citochine proinfiammatorie e da radicali dell'ossigeno (Hewlings & Kalman, 2020).

Il fattore di trascrizione NF-kB è responsabile della regolazione dell'espressione di un'ampia gamma di geni coinvolti nella risposta immunitaria, nell'infiammazione e nella risposta di fase acuta, per questo motivo la disregolazione di questo fattore di trascrizione può essere associata a diverse condizioni patologiche. Quindi NF-kB è un potenziale bersaglio per il trattamento delle malattie infiammatorie.

L'effetto inibitorio di zinco-L-carnosina sull'attivazione di NF-kB e sull'espressione di IL-8 conferma le proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie di tale composto (Tadahito, et al., 1999).

A conferma dell'effetto riparativo di tale composto, è stato inoltre dimostrato che zinco-L-carnosina stimola la migrazione e la proliferazione delle cellule del tratto intestinale in modo dose-dipendente, causando un aumento di circa tre volte (Mahmood, et al., 2006).

La stessa azione esplicata sulle cellule intestinali è riproducibile in altre cellule epiteliali (Hewlings & Kalman, 2020).

3.2 Hepilor

Hepilor collutorio è un dispositivo medico contenente 37,5 mg di zinco-L-carnosina ogni 10 ml di prodotto.

3.2.1 Indicazioni terapeutiche

Il collutorio Hepilor, grazie al composto di zinco-L-carnosina, possiede proprietà specifiche di protezione e riparazione della mucosa buccale nei seguenti casi:

- Afte
- Stomatiti aftose, stomatiti da nicotina o di altro genere
- Mucositi iatrogene in oncologia
- Mucositi iatrogene non oncologiche
- Xerostomia
- Disturbi del gusto
- Sindrome della bocca urente

4 STUDIO CLINICO

La mucosite orale è uno degli effetti collaterali più tormentanti durante le terapie del cancro, in particolare in pazienti con tumore della testa e del collo sottoposti a radio e chemioterapia e in pazienti trattati con alte dosi di chemioterapia come, per esempio, a seguito di un trapianto di cellule staminali emopoietiche (Berger & Kilroy, 1997). La mucosite orale è però un disturbo che può affliggere anche pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici con dosaggi standard (Sonis, De Vita, Hellman, & Rosenberg, 1993).

La mucosite orale risulta essere spesso dolorosa obbligando all'utilizzo di oppioidi analgesici (Coda, et al., 1997).

Nei casi più gravi è necessaria l'ospedalizzazione per il trattamento delle complicanze; inoltre, le severe mucositi possono rendere inabile il paziente nell'assunzione di cibi e bevande rendendo necessaria la nutrizione parenterale totale oppure la riduzione del dosaggio del farmaco antitumorale con un possibile impatto negativo nel controllo del tumore e quindi nella sopravvivenza del paziente (Parulekar, Mackenzie, Bjarnason, & Jordan, 1998).

È noto che l'effetto ossidativo, a seguito della produzione di citochine proinfiammatorie, è implicato nell'eziologia della mucosite orale. A riguardo è stato definito che vi è una correlazione positiva tra la severità della mucosite e i livelli sierici di citochine proinfiammatorie come TNF-alfa, IL-1 e IL-6 (HAYASHI, et al., 2014).

Il composto di zinco-L-carnosina è da anni utilizzato per la terapia delle ulcere gastriche (Kato, et al., 2006), è stata quindi successivamente supportata l'efficacia di tale molecola anche nella prevenzione e nel trattamento delle ulcere del cavo orale e degli effetti conseguenti ad essa come dolore, xerostomia, disfagia, disturbi del gusto (HAYASHI, et al., 2014) (Watanabe, Ishihara, Matsuura, Mizuta, & Itoh, 2010).

Il presente studio interventistico non farmacologico di fase 4 si pone l'obiettivo di valutare l'efficacia del collutorio Hepilor, contenente 37,5 mg di zinco-L-carnosina in 10 ml di prodotto, nel trattamento delle mucositi orali indotte dalle terapie oncologiche presso il reparto di Oncologia medica dell'ospedale di Ancona Torrette.

4.1 Materiali e metodi

4.1.1 Pazienti

Sulla base dei criteri di inclusione riportati nella Tabella VI, sono stati arruolati a tale studio 32 pazienti sottoposti a trattamento oncologico, i quali presentavano almeno un grado 1 di mucosite valutata attraverso la scala di valutazione NCI-CTC.

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none">- Età \geq 18 anni- Diagnosi di mucosite- Trattamento oncologico radio o/e chemioterapico- Aspettativa di vita > 3 mesi- Consenso informato scritto- Condizioni fisiche e mentali che consentono l'attuazione del protocollo	<ul style="list-style-type: none">- Scarsa collaborazione- Condizioni di salute che impediscono lo svolgimento del protocollo

Tabella VI. *Criteri di inclusione ed esclusione.*

4.1.2 Modello di studio

I pazienti arruolati (Tabella VII) sono stati suddivisi sulla base della propria volontà in un gruppo test (n = 22) ed un gruppo controllo (n = 10).

	Gruppo test	Gruppo controllo
Numero di pazienti	22	10
Genere (uomo/donna)	6/16	8/2
Età	47-80	55-80
Diagnosi:		
Tumore testa-collo	7	3
Altro	15	7
Terapia:		
Radioterapia	0	0
Chemioterapia	13	8
Immunoterapia	4	0
Radio/chemioterapia	5	2

Tabella VII. *Dati demografici dei pazienti.*

Ai pazienti del gruppo test (n = 22) è stato consegnato il collutorio Hepilor da utilizzare puro, in un misurino da 10 ml, in uno sciacquo di 3 minuti, per 4 volte al giorno. A questi pazienti è stato indicato di agitare bene il flacone prima dell'utilizzo in modo da evitare il deposito del principio attivo sul fondo del flacone, ed è stato detto loro di evitare l'assunzione di cibi e bevande per almeno 30 minuti dopo lo sciacquo. È stato indicato inoltre l'utilizzo di un dentifricio quotidiano neutro come Elmex sensitive professional, se tollerato, associato ad uno spazzolino a setole morbide in un'accurata igiene orale almeno due volte al giorno.

Ai pazienti del gruppo controllo (n = 10) è stato indicato l'utilizzo di una soluzione di acqua e bicarbonato, già prevista dal protocollo per la prevenzione delle mucositi orali dell'ospedale di Ancona Torrette. La soluzione è stata preparata dal paziente stesso con mezzo bicchiere di acqua e un cucchiaino raso di bicarbonato di sodio, da utilizzare in uno sciacquo almeno due volte al giorno. È stato indicato anche ai pazienti del gruppo di controllo di effettuare le manovre di igiene orale almeno due volte al giorno con l'utilizzo di un dentifricio neutro come Elmex sensitive professional, se tollerato, e di uno spazzolino a setole morbide.

4.1.3 Obiettivi dello studio

Il primo obiettivo dello studio consiste nella valutazione del grado di mucosite a 15 e 30 giorni dall'utilizzo del collutorio Hepilor o della soluzione di acqua e bicarbonato di sodio, rispetto al grado di mucosite valutata secondo le scale NCI-CTC e WHO durante l'arruolamento allo studio osservazionale.

Il secondo obiettivo prevede la valutazione dell'incidenza e della gravità dei disturbi associati alla mucosite quali, dolore, xerostomia, disfagia e disturbi del gusto, a 15 e 30 giorni dall'inizio dello studio, attraverso l'utilizzo delle scale di valutazione NCI-CTCAE.

Il terzo obiettivo si pone di valutare la frequenza di utilizzo di farmaci analgesici per il controllo del dolore comparandola tra il gruppo controllo e il gruppo test a 15 e 30 giorni dall'inizio dello studio.

4.1.4 Analisi dei dati

I dati sono stati analizzati e comparati effettuando la media percentuale con l'ausilio di Excel.

4.2 Risultati

Come mostrato nella Tabella VII non sono presenti significative differenze tra i due gruppi per quanto riguarda l'età, la diagnosi e la tipologia di trattamento.

Nella Tabella VIII è riportata la percentuale di pazienti del gruppo test e del gruppo controllo in relazione alla gravità della mucosite orale presente al momento dell'arruolamento allo studio clinico, quindi a T_0 .

Si evince che non sono presenti sostanziali differenze nel grado di mucosite orale nei due gruppi a T_0 . Nessun paziente presenta grado di mucosite = 4.

GRADO DI MUCOSITE a T_0	Gruppo test	Gruppo controllo
1	41%	30%
2	36%	60%
3	23%	10%

Tabella VIII. *Grado di mucosite al tempo T_0 nei due gruppi.*

Un paziente del gruppo test ha deciso, a T_1 , di interrompere la partecipazione allo studio osservazionale a causa del mancato soddisfacimento riguardo il collutorio datole in uso.

Un paziente del gruppo controllo è stato eliminato dallo studio poiché poco collaborante.

La Tabella IX mostra il grado di mucosite, di dolore, xerostomia, disfagia e disturbi del gusto valutati ai tempi T_0 , T_1 e T_2 , rispettivamente 0, 15 e 30 giorni dall'inizio della sperimentazione. L'incidenza e la severità di mucosite orale, dolore, xerostomia, disfagia e disturbi del gusto sono stati valutati in accordo con i Criteri di terminologia comuni per eventi avversi (CTCAE).

	T ₀				T ₁				T ₂			
	Test (n = 21)		Controllo (n = 9)		Test (n = 21)		Controllo (n = 9)		Test (n = 21)		Controllo (n = 9)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mucosite												
Grado 0	0	0	0	0	4	19	0	0	11	52	0	0
Grado 1	8	38	3	33	11	52	2	22	7	33	1	11
Grado 2	8	38	5	56	5	24	5	56	3	15	5	56
Grado 3	5	24	1	11	1	5	2	22	0	0	3	33
Grado ≥ 2	13	62	6	67	6	28	7	78	3	14	8	89
Dolore												
Grado 0	0	0	0	0	8	38	0	0	12	57	0	0
Grado 1	9	43	4	44	10	48	1	11	8	38	2	22
Grado 2	11	52	5	56	3	14	7	78	1	5	6	67
Grado 3	1	5	0	0	0	0	1	11	0	0	1	11
Grado ≥ 2	12	57	5	56	3	14	8	89	1	5	7	78
Xerostomia												
Grado 0	15	71	5	56	18	86	4	44	19	90	5	56
Grado 1	5	24	4	44	3	14	4	44	2	10	3	33
Grado 2	1	5	0	0	0	0	1	11	0	0	1	11
Grado 3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grado ≥ 2	1	5	0	0	0	0	1	11	0	0	1	11
Disfagia												
Grado 0	13	62	4	44	15	71	3	33	17	81	4	45
Grado 1	4	19	2	22	5	24	3	33	3	14	1	11
Grado 2	3	14	3	34	1	5	2	22	1	5	3	33
Grado 3	1	5	0	0	0	0	1	11	0	0	1	11
Grado ≥ 2	4	19	3	34	1	5	3	33	1	5	4	44
Disturbi del gusto												
Grado 0	12	57	5	56	20	95	6	67	21	100	6	67
Grado 1	7	33	4	44	1	5	2	22	0	0	2	22
Grado 2	2	10	0	0	0	0	1	11	0	0	1	11
Grado = 2	2	10	0	0	0	0	1	11	0	0	1	11

Tabella IX. *Effetto di zinco-L-carnosina sull'incidenza di mucosite orale, dolore, xerostomia, disfagia e disturbi del gusto in pazienti sottoposti a terapie oncologiche.*

4.2.1 Incidenza e severità delle mucositi orali

Si considerano i pazienti che presentano mucosite di grado 2 o superiore, verificata grazie all'ausilio delle scale di valutazione NCI-CTCAE e WHO, i quali segni e sintomi clinici relativi sono elencati nella Tabella X.

GRADO DI MUCOSITE	PARAMETRI	
	SCALA DI VALUTAZIONE WHO	SCALA DI VALUTAZIONE NCI-CTC
Grado 2	Eritema, edema o ulcere dolorose ma i cibi solidi sono tollerati	Ulcere sparse o pseudomembrana; fase sintomatica ma la deglutizione e l'alimentazione è ancora possibile
Grado 3	Eritema, edema o ulcere; non è possibile alimentarsi con cibi solidi	Ulcere confluenti o pseudomembrane; sanguinamenti al minimo trauma; fase sintomatica, incapacità ad un'adeguata alimentazione e idratazione orale

Tabella X. Grado 2 e 3 della mucosite orale secondo le scale NCI-CTC e WHO.

Il Grafico I mostra il grado di mucosite orale ≥ 2 nei due gruppi della sperimentazione. A T₀ la presenza di mucosite orale di grado ≥ 2 interessa il 62% dei pazienti del gruppo test e il 67% dei pazienti del gruppo controllo. Questo a conferma che non vi sono sostanziali differenze nelle condizioni di partenza dei due gruppi.

A distanza di 15 giorni, a T₁, la presenza di mucosite orale di grado ≥ 2 è diminuita fino al 28% nel gruppo test e incrementata fino al 78% nel gruppo controllo.

Dopo ulteriori 15 giorni, a T₂, la mucosite orale di grado ≥ 2 è ulteriormente diminuita fino al 14% (n = 3) per il gruppo test, mentre per il gruppo controllo è aumentata all'89% (n = 8).

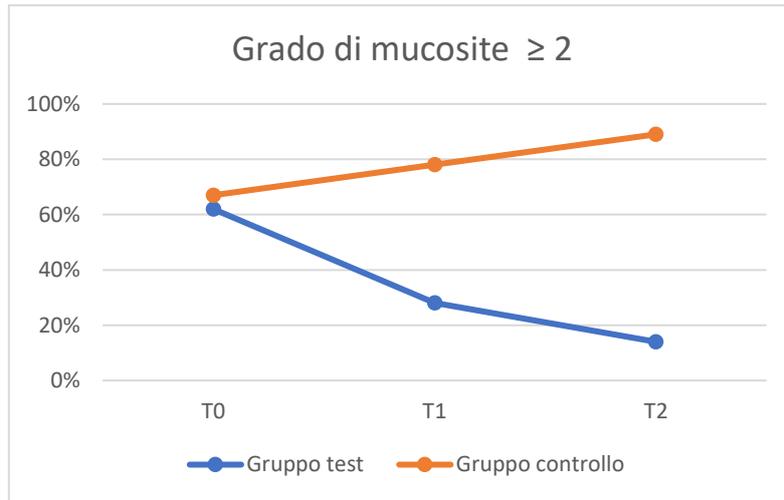


Grafico I. Grado di mucosite ≥ 2 nel gruppo test e nel gruppo controllo a T_0 , T_1 e T_2 .

In particolare, nel Grafico II/A e II/B si evidenzia un rapido incremento di mucositi orali di grado 3 nei pazienti del gruppo controllo (da 10% a T_0 fino ad un 33% a T_2) e una linearità nella rappresentazione grafica della mucosite orale di grado 2; al contrario, il gruppo test mostra una netta diminuzione del grado di mucosite orale, fino a 0% per il grado 3 e 15% per il grado 2 al tempo T_2 .

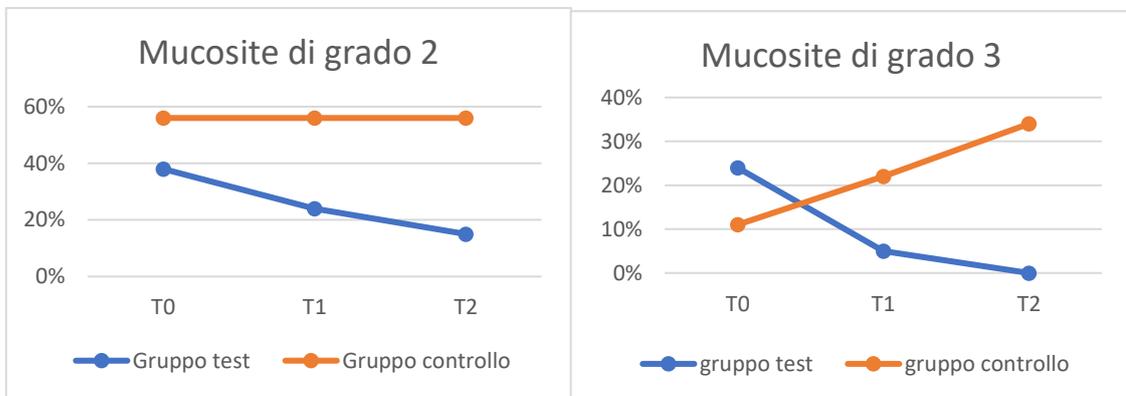


Grafico II/A. Mucosite di grado 2.

Grafico II/B. Mucosite di grado 3.

4.2.2 Incidenza e severità dei disturbi associati a mucosite orale

Per quanto riguarda i disturbi associati alla mucosite orale quali dolore, xerostomia, disfagia e disgeusia si può osservare rispettivamente, nei Grafici III, IV, V e VI, come, nel gruppo test, l'incidenza e la gravità venga ridotta gradualmente nei tempi T₁ e T₂.

Il grado di severità di tali disturbi associati alla mucosite orale è stato valutato attraverso l'ausilio delle scale di valutazione CTCAE riportate nelle Tabelle III, IV e V.

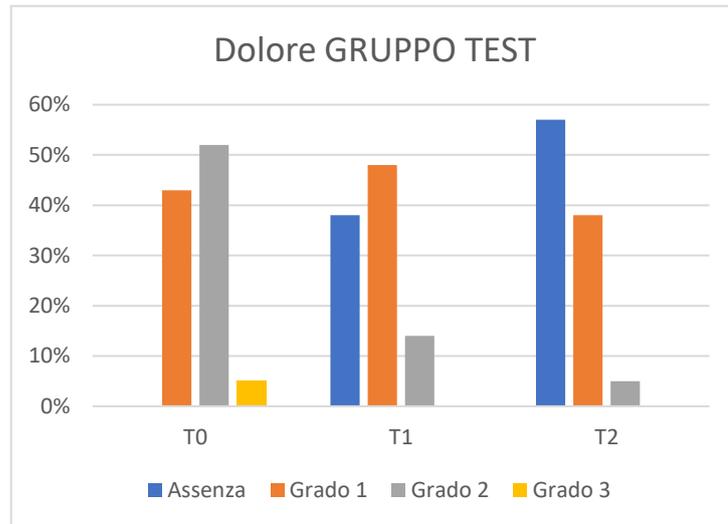


Grafico III. Incidenza del dolore nel gruppo test a T₀, T₁ e T₂.

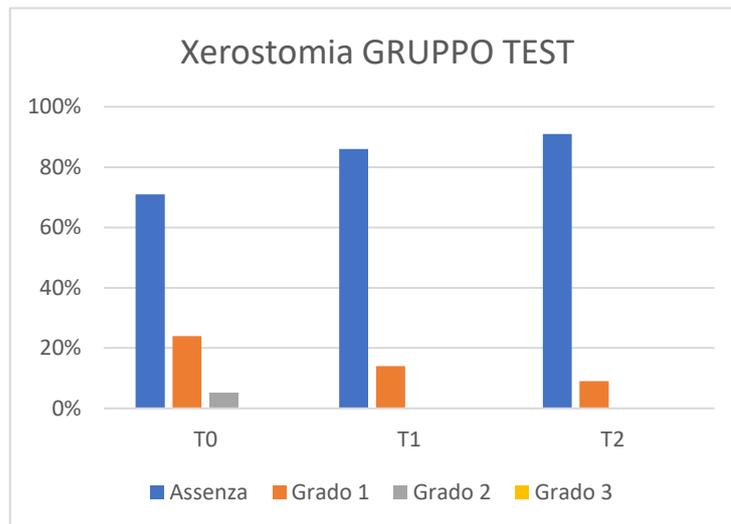


Grafico IV. Incidenza della xerostomia nel gruppo test a T₀, T₁ e T₂.

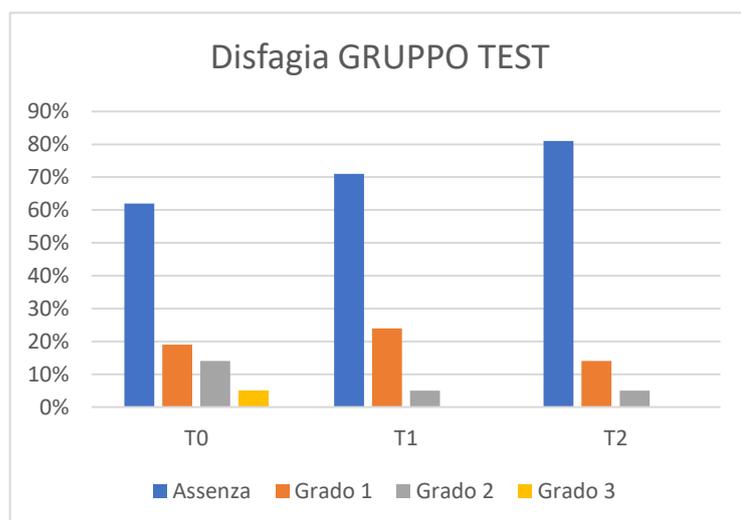


Grafico V. Incidenza della disfagia nel gruppo test a T_0 , T_1 e T_2 .

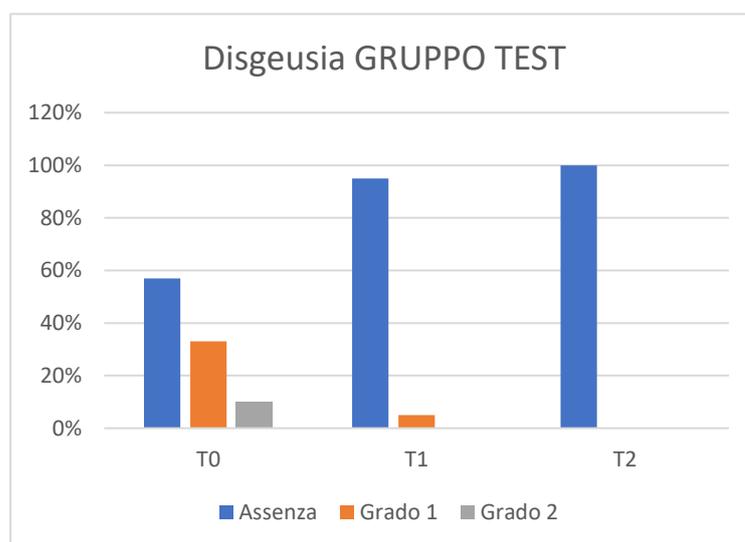


Grafico VI. Incidenza dei disturbi del gusto nel gruppo test a T_0 , T_1 e T_2 .

Considerando il grado ≥ 2 , come grado di moderata severità, si noti, nel Grafico VII, come si sviluppa la linea d'incidenza di tali sintomi associati alla mucosite orale nei pazienti del gruppo test (Grafico VII/A) e del gruppo controllo (Grafico VII/B).

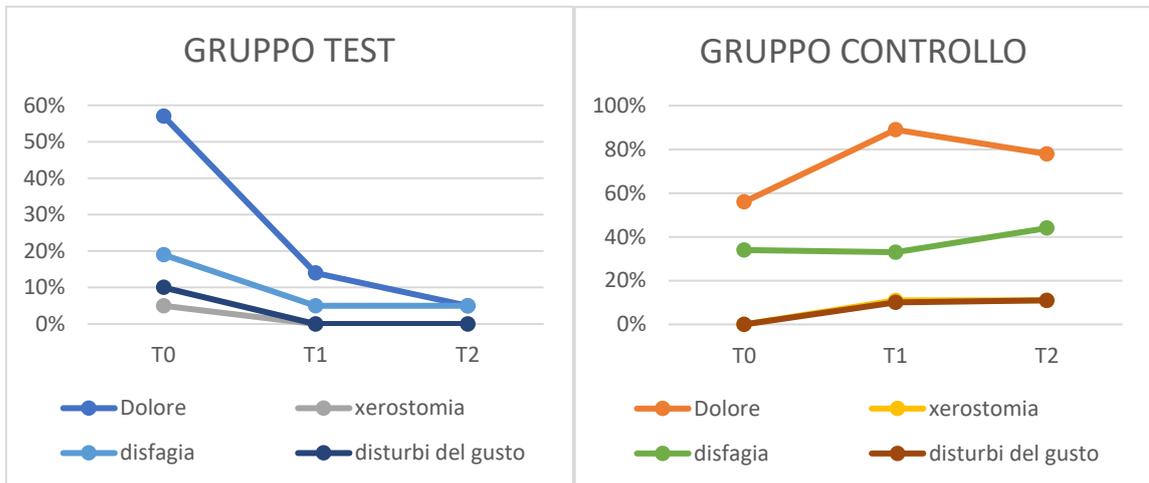


Grafico VII/A. Rappresentazione dei disturbi associati a mucosite orale nei pazienti del gruppo test a T_0 , T_1 e T_2 .

Grafico VII/B. Rappresentazione dei disturbi associati a mucosite orale nei pazienti del gruppo controllo a T_0 , T_1 e T_2 .

4.2.3 Utilizzo di analgesici per la terapia del dolore

Nella Tabella XI è riportato il numero e la percentuale dei pazienti facenti uso di farmaci analgesici per la terapia del dolore. Il grafico VIII schematizza e mette in relazione la percentuale di utilizzo di analgesici nei due gruppi nei vari tempi di valutazione.

L'utilizzo di analgesici per il controllo del dolore è nettamente diminuito a 15 giorni nel gruppo test, fino ad azzerarsi dopo soli 30 giorni ($T_0 = 62\%$, $T_1 = 14\%$, $T_2 = 0\%$).

Al contrario, per quanto riguarda il gruppo di controllo, si noti che dal 33% a T_0 vi è un incremento fino al 67% dopo soli 15 giorni, fino ad arrivare al 78% di pazienti del gruppo controllo facenti uso di analgesici per la terapia del dolore a T_2 .

	T₀		T₁		T₂					
	Test (n = 21)	Controllo (n = 9)	Test (n = 21)	Controllo (n = 9)	Test (n = 21)	Controllo (n = 9)				
	n	%	n	%	n	%				
Uso di analgesici	13	62	3	14	6	67	0	0	7	78

Tabella XI. Effetto di zinco-L-carnosina nella prevalenza di utilizzo di analgesici nel gruppo test e controllo.

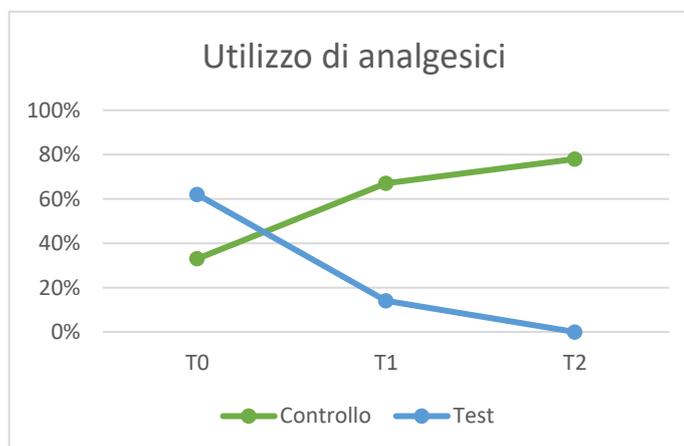


Grafico VIII. Utilizzo di analgesici nei due gruppi ai tempi T_0 , T_1 e T_2 .

4.3 Discussione

Sebbene siano necessarie radioterapia, chemioterapia o talvolta la combinazione di entrambe per il trattamento delle neoplasie maligne, spesso questi trattamenti sono la causa dello sviluppo di dolorose mucositi orali, che possono tradursi in compromissione

dell'introduzione di cibo per via orale, portando così a necessità di nutrizione parenterale totale o all'interruzione delle terapie.

Numerosi studi clinici hanno sperimentato l'efficacia del composto di zinco-L-carnosina nella prevenzione e nel trattamento delle mucositi orali indotte da radio e chemio terapia suggerendo che l'utilizzo di tale molecola riduce la gravità della mucosite orale e delle manifestazioni ad essa associate migliorando la qualità della vita del paziente, senza influire negativamente sugli esiti clinici della terapia (Choi, Kim, Keum, Chun, & Sung, 2015).

I risultati del presente studio risultano essere in linea con quanto riportato in letteratura, mostrando come il gruppo test, effettuando 4 sciacqui al giorno con il collutorio Hepilor, presenti una riduzione dell'incidenza delle mucositi orali, del dolore, della xerostomia, della disfagia e della disgeusia di grado ≥ 2 . Al contrario, i risultati evidenziano l'assenza di miglioramento della mucosite orale e dei disturbi associati ad essa nei pazienti che hanno utilizzato la soluzione di acqua e bicarbonato per gli sciacqui quotidiani.

Come conseguenza della diminuzione dell'incidenza e del grado del dolore nei pazienti del gruppo test, si evince, nel medesimo studio, che l'utilizzo di analgesici per il controllo del dolore è nettamente diminuito grazie all'utilizzo del collutorio Hepilor, fino ad azzerarsi dopo soli 30 giorni dall'impiego.

Il miglioramento della qualità della vita del paziente è associato al miglioramento della salute soprattutto grazie ad una normale alimentazione (HAYASHI, et al., 2014).

Pertanto, questo studio è volto anche a sottolineare il risultato ottenuto grazie al collutorio Hepilor nel controllo della disfagia associata a mucosite e quindi nel mantenimento e/o miglioramento della normale assunzione di cibo.

È stato riportato che zinco-L-carnosina esercita la sua azione attraverso una varietà di meccanismi citoprotettivi, inclusa la riduzione dei livelli di citochine proinfiammatorie e l'inibizione della generazione di superossido e promozione della conservazione dell'epitelio della mucosa orale. Inoltre, è stato recentemente segnalato che riduce i danni indotti dalle radiazioni e possiede effetti antinfiammatori (Doi, et al., 2014).

Lo zinco-L-carnosina, un composto chelato costituito da uno ione zinco e L-carnosina, è stato segnalato per essere più efficace in termini antiossidanti rispetto al solo solfato di

zinco poiché la carnosina, anch'essa molecola antiossidante, ne regola il rilascio nel tempo (Watanabe, Ishihara, Matsuura, Mizuta, & Itoh, 2010).

5 CONCLUSIONI

Si può quindi affermare che in questo studio il collutorio Hepilor, contenente zinco-L-carnosina, in associazione ad una adeguata igiene orale domiciliare quotidiana, riduce il rischio e la gravità delle mucositi orali ed i relativi sintomi e manifestazioni associati, nei pazienti sottoposti a trattamenti oncologici. Prevenendo e diminuendo l'incidenza e la severità delle mucositi, del dolore, della xerostomia e della disfagia, è possibile diminuire il rischio di ulteriori complicanze più gravi quali l'interruzione della terapia oncologica a causa della incapacità del paziente nel sostenerle o la malnutrizione derivante dall'impossibilità del paziente di alimentarsi.

Si rendono necessari ulteriori studi che prevedano una numerosità più significativa.

6 Bibliografia e sitografia

Abeloff, M. D., Armitage, J. O., & Niederhuber, J. E. (2004). *Clinical Oncology* 3rd Ed.

AIOM. (2018). *Tratto da I numeri del cancro.*

AIRC. (2018). *Cancro: la cura.*

AIRC. (2018). *Le cause de cancro.*

AIRC. (2018). *Tumori benigni e maligni.*

AIRC. (2020). *Come nasce un tumore.* Tratto da *Cos'è il cancro.*

Baronciani, D., Depau, C., Pettinau, M., Zaccheddu, F., Pilo, F., Targhetta, C., . . .
Angelucci, E. (2008). *La mucosite orale. Hematology Meeting Reports.*

Berger, A., & Kilroy, T. (1997). *Oral complication. Principales and Practice of Oncology.*

Bressan, V., Stevanin, S., Bianchi, M., Aleo, G., Bagnasco, A., & Sasso, L. (2016). *Gli effetti dei disturbi della deglutizione, disgeusia, mucosite orale e zerostomia sullo stato nutrizionale, sull'assunzione orale e sulla perdita di peso nei pazienti con tumore della testa e del collo: una revisione sistematica. Cura del cancro.*

Choi, H., Kim, E., Keum, B., Chun, H., & Sung, M. (2015). *L-Carnosine and Zinc in Gastric Protection. In Betaine Chemistry, Analysis, Function and Effects. Royal Society of Chemistry.*

Coda, B., O'Sullivan, B., Donaldson, G., Bohl, S., Chapman, C., & Shen, D. (1997). *Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. Pain.*

Comu. (2018). *Manuale di oncologia. In Manuale di oncologia.*

- Connell, P., Young, V., Toborek, M., Cohen, D., Barve, S., McClain, C., & Henning, B. (1997). Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *J Am Coll Nutr*.
- CTCAE. (2009). Common Terminology Criteria for Adverse Events.
- Dajani, E. Z., & Klamut, M. J. (2000). Novel therapeutic approaches to gastric and duodenal ulcers: an update. *Expert Opin Investig Drugs*.
- D'Angelo, D., Vellone, E., Salvatori, C., De Marinis, M., & Alvaro, R. (2013). Validità e attendibilità della versione italia della guida alla valutazione orale. *Prof Inferme*.
- Di Liberto, C., Caroprese, M., Pizzo, G., Campilato, D., Fulfaro, F., Rinaldi, T., . . . Campisi, G. (2007). Le complicanze orali in pazienti con tumore della testa e del collo dopo radiochemioterapia. Mucosite e xerostomia. *Prog Med*.
- Doi, H., Fujiwara, M., Suzuki, H., Niwa, Y., Nakayama, M., Shikata, T., . . . Hirota, S. (2014). Polaprezinc reduces the severity of radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients. *Molecular and clinical oncology*.
- Elting, L. S., Cooksley, C., Chambers, M., Scott, B., Manzullo, E., & Rubenstein, E. (2003). The burdens of cancer therapy. *Cancro*.
- Elting, L., Cooksley, C., & Chambers, M. (2007). Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head and neck malignancies. *Int J Radiant Oncol Biol Phys*.
- Finley, R., & Balmer. (2002). Terapia oncologica.
- Gale, R. P. (2020). *Basi cellulari e molecolari dei tumori*. Tratto da MSD manuals.
- Genovesi, D. (2018). *Le terapie di supporto in radioterapia - una guida pratica*.
- Gerald N. Wogan, S. S. (2004). Cancerogenesi ambientale e chimica. *Seminari in biologia del cancro*.

- Gussgard, A., Jokstad, A., Hope, A., Legno, R., & Tenenbaum, H. (2015). Mucosite da radiazioni in pazienti con tumore della testa e del collo: si devono misurare i segni e i sintomi? *J Can Dent Assoc.*
- Hall, S., Rudrawar, S., Zunk, M., Bernaitis, N., & Arora, D. (2016). Protection against Radiotherapy-Induced Toxicity. *Antioxidant.*
- HAYASHI, H., KOBAYASHI, R., SUZUKI, A., ISHIHARA, M., NAKAMURA, N., KITAGAWA, J., . . . ITOH, Y. (2014). Polaprezinc Prevents Oral Mucositis in Patients Treated with High-dose Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Anticancer Research.*
- Hermanek, P., Hutter, R., & Sobin, L. (1998). *Atlante TNM. Guida illustrata alla classificazione TNM/pTNM dei tumori maligni.*
- Hewlings, S., & Kalman, D. (2020). A review of Zinc-L-Carnosine and its positive effects on oral mucositis, taste disorders and gastrointestinal disorders. *Nutrients.*
- Hewlings, S., & Kalman, D. (2020). A Review of Zinc-L-Carnosine and Its Positive Effects on Oral Mucositis, Taste Disorders, and Gastrointestinal Disorders. *Nutrients.*
- Humanitas. (s.d.). Tratto da Cancro e tumore.
- Kaluzny, J., & et al. (2013). Radiotherapy induced xerostomia: Mechanisms, diagnostics, prevention and treatment.
- Kato, S., Tanaka, A., Ogawa, Y., Kanatsu, K., Seto, K., Yoneda, T., & Takeuchi, K. (2006). Effect of polaprezinc on impaired healing of chronic gastric ulcers in adjuvant-induced arthritic rats - role of insulin-like growth factors. *Basic Research.*
- Lalla RV, B. J. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.*

- Lalla, R., & Peterson, D. (2005). Oral mucositis. *Dent Clin North.*
- Lombardo, V. (2015). *La diagnosi precoce del cancro.*
- Mahmood, A., FitzGerald, A., Marchbank, T., Ntatsaki, E., Ghosh, S., & Playford, R. (2006). Zinc carnosine, a health food supplement that stabilises small bowel integrity and stimulates gut repair processes. *Gut.*
- Mariani, U., & Pacini, V. (s.d.). *La mucosite orale da chemio-radioterapia ed altre relative complicanze.*
- Maurer, J., Hipp, M., Schäfer, C., & Kölbl, O. (2011). Dysphagia. *Strahlenther Onkologie.*
- Mazzeo. (2001). Trattato di clinica e terapia chirurgica.
- Ministero della salute. (2014). Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione. *Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione.*
- Moslemi, D., Nokhandani, A., Otaghsaraei, M., Moghadamnia, Y., Kazemi, S., & Moghadamnia, A. (2016). Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. *Radiotherapy and Oncology.*
- Naidu, M. U., Ramana, G. V., Rani, P. U., Mohan, I. K., Suman, A., & Roy, P. (2004). Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.*
- Odashima, M., Otaka, M., Jin, M., Konishi, N., Sato, T., Matsuhashi, T., . . . Watanabe, S. (2002). Induction of a 72-kDa heat-shock protein in cultured rat gastric mucosal cells and rat gastric mucosa by zinc L-carnosine. *Digestive Diseases and Sciences.*
- Parulekar, W., Mackenzie, R., Bjarnason, G., & Jordan, R. (1998). Scoring oral mucositis. *Oral Oncology.*
- Pecorino, L. (2010). Biologia molecolare del cancro.

- Pignon, J. P., Bourhis, J., Domenge, C., & Designè, L. (2000). Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *The Lancet*.
- Rotta. (1992). *Radioterapia Oncologica*.
- Sonis, S., Peterson, R., Edwards, L., Lucey, C., Wang, L., Yamakawa, M., . . . Dorner, A. (2000). Defining mechanisms of action of interleukin 11 on the progression of radiation-induced oral mucositis in hamsters. *Oral Oncology*.
- Sonis, S., De Vita, V., Hellman, S., & Rosenberg, S. (1993). Oral complication of cancer therapy. *Principles and Practice of Oncology*.
- Tadahito, S., Watnabe, N., Ohusuka, Y., Endoh, M., Kojima, K., Hiraishi, H., & Terano, A. (1999). Polaprezinc Down-Regulates Proinflammatory Cytokine-Induced Nuclear Factor- κ B Activation and Interleukin-8 Expression in Gastric Epithelial Cells. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*.
- Thomsen, M., & Vitetta, L. (2018). Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy- Induced Mucositis. *Cancer Therapies*.
- Tribius, S., Sommer, J., Prosch, C., Bajrovi, A., Muenscher, A., Blessmann, M., . . . Ten, P. (2013). Xerostomia after radiotherapy. *Strahlenther Onkol*.
- Trotti, A., Bellm, L. A., Epstein, J., Frame, D., Fuchs, H., Gwede, C., . . . Zilberberg, M. (2003). Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radioterapia e Oncologia*.
- Vallee, B., & Falchuk, K. (1993). The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol. Rev.*
- Watanabe, T., Ishihara, M., Matsuura, K., Mizuta, K., & Itoh, Y. (2010). Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *International Journal of Cancer*.

Weinberg, R. A., & Amadori, A. (2016). La biologia del cancro. In *La biologia del cancro*.

Xing, L., Chee, M., Zhang, H., Zhang, W., & Mine, Y. (2019). Carnosine—A natural bioactive dipeptide: Bioaccessibility, bioavailability and health benefits. *J. Food Bioact.*

“Ti invitiamo a sorridere, offriamo noi!”

È con questo aforisma, ad un congresso AIDI, che il mio percorso di studi ha iniziato a prendere consapevolezza.

Le prime persone che vorrei ringraziare sono loro, le mie amiche di corso.

Sono state per me come lanterne in una notte senza stelle.

In particolare, vorrei ringraziare la mia Lilli, compagna di tirocinio, di studio, di gioie e di sconfitte, ci siamo prese per mano e abbiamo camminato insieme fino al tanto desiderato traguardo.

Ringrazio la mia Mati, un pozzo di idee e conoscenza, l'amica collega che vorrei continuare ad avere, che ad ogni ora del giorno e della notte ha saputo regalarmi i confronti più utili ed interessanti.

Ringrazio la mia Sara, le sue sbobine, la sua dolcezza e la sua disponibilità, ma soprattutto grazie per avermi fatto conoscere la pizza Rossini!

Ringrazio la mia Luci, l'autista più spericolata di Pesaro, grazie per avermi fatto vivere con più leggerezza le lezioni con i tuoi “grattini”!

Desidero ringraziare la Prof.ssa Sparabombe per avermi trasmesso la curiosità e la voglia di imparare, di non soffermarmi al solo “studio per l'esame”, ma alla continua ricerca ed informazione.

Ringrazio la mia famiglia per avermi sostenuta, supportata, e aver brindato con me, non solo per i 30, ma anche, e soprattutto, per le sconfitte!

Ringrazio la mia super amica Vichi, la sola che sa capirmi e sostenermi, con la quale posso ridere, piangere e posso essere me stessa.

Ultimo, ma non meno importante, ringrazio il mio fidanzato Matteo, che ha saputo esserci nonostante ansie, tensioni e nervosismi, grazie di avermi spronata, aiutata e incoraggiata, ma soprattutto, grazie di non essere scappato!