



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Infermieristica

**L'efficacia della crioterapia nella prevenzione
della mucosite orale chemio-indotta in
pazienti con neoplasia: una revisione
sistematica**

Relatore: Chiar.mo
Liberati Stefania

Tesi di Laurea di:
Palmieri Valeria

A.A. 2021/2022

INDICE

ABSTRACT

INTRODUZIONE.....	Pag 1.
CAPITOLO 1: QUADRO TEORICO.....	Pag 3.
1.1 Definizione di mucosite orale.....	Pag 3.
1.2 Incidenza.....	Pag 4.
1.3 Fattori di rischio favorevoli allo sviluppo.....	Pag 4.
1.3.1 Il ruolo delle citochine.....	Pag 6.
1.4 Fisiopatologia.....	Pag 6.
1.4.1 Le fasi della mucosite orale.....	Pag 7.
1.5 Caratteristiche cliniche	Pag 8.
1.6 Complicanze della mucosite orale e trattamenti associati.....	Pag 9.
1.6.1 Il dolore	Pag 9.
1.6.2 Complicanze infettive	Pag 10.
1.6.3 Perdita di peso e malnutrizione	Pag 10.
1.7 Trattamento	Pag 11.
1.7.1 Cure di base della cavità orale	Pag 11.
1.7.2 Agenti antiossidanti	Pag 12.
1.7.3 Farmaci	Pag 12.
1.7.4 Trattamenti naturali	Pag 12.
1.7.5 Strategie fisiche	Pag 13.
CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI	Pag 14.
2.1 Obiettivo	Pag 14.
2.2 Disegno dello studio	Pag 14.
2.3 Domande di ricerca	Pag 14.
2.4 Risorse dei dati e strategia di ricerca	Pag 14.
2.5 Selezione degli studi	Pag 14.
2.5.1 Criteri di inclusione	Pag 14.
2.5.2 Criteri di esclusione	Pag 14.
2.6 Diagramma di flusso di selezione della letteratura	Pag 15.
CAPITOLO 3: RISULTATI.....	Pag 16.
3.1 Tavole di estrazione dati	Pag 16.

3.2 Caratteristiche degli studi.....	Pag 20
CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	Pag 21.
CAPITOLO 5: CONCLUSIONI	Pag 24.
BIBLIOGRAFIA	Pag 25.
RINGRAZIAMENTI.....	Pag 31.

ABSTRACT

Introduzione: La mucosite orale è una condizione infiammatoria della cavità orale secondaria a trattamenti antitumorali non chirurgici: chemioterapia e radioterapia. Ad oggi è la complicanza più debilitante per i pazienti con neoplasia. È responsabile della compromissione della qualità della vita e, oltre a causare forti dolori, provoca alterazioni ai bisogni fisiologici come mangiare e deglutire. Attualmente sono disponibili numerosi interventi per la prevenzione ed il trattamento di questa problematica.

Obiettivo: L'obiettivo della revisione è quello di valutare l'efficacia della crioterapia nella prevenzione della mucosite orale chemio- indotta in pazienti con neoplasia e la capacità di ridurre la durata e la severità.

Materiale e metodi: È stata effettuata una revisione della letteratura consultando due banche dati (PubMed e Scopus) selezionando articoli in base a criteri di inclusione ed esclusione.

Risultati: Sono stati selezionati in totale 9 studi per condurre la revisione sistematica, per un totale di 799 pazienti, tutti studi controllati randomizzati (RCT). In tutti gli studi i pazienti trattati con crioterapia, con diagnosi di tumore solido o ematologico, hanno presentato un rischio minore di sviluppare mucosite orale rispetto agli altri interventi attuati.

Conclusioni: A seguito dell'analisi di tutti gli studi è possibile confermare che la crioterapia orale è efficace nella prevenzione, nella riduzione della severità e delle complicanze della mucosite orale in pazienti sottoposti a regimi chemioterapici per la gestione di tumori solidi e ematologici.

Parole chiave: Oral Mucositis; Oral Cryotherapy; cancer head and neck;

INTRODUZIONE

Secondo la Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro: “Il cancro è ancora la seconda causa di morte (29% di tutti i decessi) dopo le malattie cardiovascolari”. Sulle pagine della rivista CA: A Cancer Journal for Clinicians è stato pubblicato un documento in cui è enunciato che nel 2020 i nuovi casi di tumore nel mondo sono stati circa 19,3 milioni e i decessi a causa della malattia circa 10 milioni.

Si stima che nel 2021 in Italia sono stati diagnosticati circa 377.000 nuovi casi di tumore maligno (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) di cui circa 195.000 negli uomini e circa 182.000 nelle donne (ISS, 2021).

Per quanto riguarda la mortalità: sono stati registrati, dall'ISTAT, 181.330 decessi nel 2021 con un calo di 1.870 morti rispetto al 2020. In Italia si muore di cancro meno rispetto alla media europea (-13% negli uomini e 10% nelle donne). Negli ultimi sei anni, infatti, si è osservato un calo complessivo della mortalità per cancro del 10% negli uomini e dell'8% nelle donne. (ISS, 2021).

Il National Cancer Institute (NIH) ha stimato che nel 2030 i casi di tumore saranno 23.6 Milioni. La decisione di trattare questo argomento nell'elaborato di tesi finale è maturata durante lo svolgimento del tirocinio clinico presso l'unità operativa di Ematologia, dell'ospedale di Civitanova Marche; l'alta incidenza e il dolore provato da questi pazienti (che non solo devono lottare contro il cancro ma anche contro le complicanze relative alle cure che svolgono) sono stati motivi validi per accendere una curiosità verso questo argomento. In particolar modo l'obiettivo è comprendere come prevenire questa complicanza o comunque come tentare di alleviare, il più possibile, il grado di dolore e altresì la gravità della mucosite orale. Gli effetti collaterali delle terapie antitumorali a carico della mucosa orale sono noti fin dai tempi della scoperta del radio da parte di Madame Curie nel 1897 e dalle prime applicazioni della radioterapia ancor prima del primo conflitto mondiale (Sonis, 2012). Con l'applicazione della chemioterapia nel 1940 l'eziologia della mucosite si è ampliata (Sonis, 2012). Se con il tempo la comprensione della fisiopatologia sta diventando più chiara, dall'altra parte la frustrazione da parte del mondo medico di fronte alla sofferenza dei pazienti e dei pochi interventi preventivi e terapeutici conosciuti ed efficaci per il trattamento di questa condizione clinica è sempre uguale (Sonis, 2012). Il Professore Paolo Bossi della Nutritional Academy afferma:” La mucosite è una problematica molto importante in

seguito a trattamenti radioterapici del distretto testa-collo o nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo. In realtà però, diverse terapie mediche per i tumori solidi, particolarmente i farmaci chemioterapici, possono causare mucosite.” In particolar modo: per la radioterapia di testa e collo l’incidenza di sviluppare mucosite orale va dall’85 al 100 per cento; nel trapianto di cellule staminali l’incidenza va dal 75 al 100 per cento e per i tumori solidi dal 5 al 40 per cento. Come si può notare i tumori più colpiti da questa problematica sono quelli denominati testa e collo; ne fanno parte tutti i tumori che coinvolgono le strutture del tratto aerodigestivo superiore che comprende: cavità orale, seni paranasali, faringe, laringe, esofago cervicale, tiroide con i linfonodi associati, tessuti molli e ossa (Taxy, 2019). Colpiscono annualmente 560mila persone e causano 380mila vittime ogni anno, negli U.S.A rappresenta circa 63’000 casi e 13’000 decessi ogni anno (Taxy, 2019). Una donna ha riferito riguardo la sua esperienza di mucosite che “La mia bocca si è ulcerata e non riuscivo più ad ingoiare la saliva. Ogni giorno di trattamento si presentavano nuovi terrificanti cambiamenti nel mio corpo” (Thomson et al., 2015). È quindi dovere infermieristico informarsi, avvalendosi di evidenze scientifiche, e trovare interventi per prevenire e/o alleviare questo effetto collaterale riguardante le terapie antitumorali.

CAPITOLO 1: QUADRO TEORICO

1.1 Definizione di mucosite orale

La mucosite è una condizione infiammatoria, caratterizzata da ulcerazioni, secondaria a numerose tipologie di trattamenti anti-tumorali, delle cellule epiteliali che rivestono il tratto gastrointestinale dalla bocca all'ano (Milazzo-Kiedaisch, Itano, & Dutta, 2016; Yarbrow, 2011). Per questo motivo la mucosite viene suddivisa in mucosite orale e mucosite gastro-intestinale (Yarbrow, 2011). La mucosite orale riguarda esclusivamente la mucosa della membrana della cavità orale, che include gengive, mucosa della bocca, lingua e labbra (Milazzo-Kiedaisch et al., 2016). In condizioni normali la mucosa orale e la normale attività salivare sono due importanti barriere che impediscono l'invasione da parte dei microrganismi. (Eren et al., 2007). Tuttavia durante la chemioterapia la mucosa è influenzata da molti agenti chemioterapici a causa della sua elevata attività mitotica. (Bensinger et al., 2008; Eren et al., 2007; Svanberg et al., 2007; Naidu et al., 2004). I pazienti che soffrono di questa condizione possono presentare ulcerazioni, dolore a livello orale, difficoltà ad alimentarsi, disfagia, odinofagia, xerostomia e difficoltà a parlare, rendendo questo sintomo uno tra i più dolorosi, debilitanti e minacciosi per il trattamento antineoplastico (Yarbrow, 2011). L'OMS classifica le mucositi in più gradi per fornire una classificazione oggettiva agli operatori che assistono pazienti in terapia chemioterapica e radioterapica e valutare così sia il grado di affezione (dall'arrossamento sino all'ulcerazione) sia la capacità di mangiare.

Grado	Descrizione
0	Nessun problema
1	Ulcere indolori, eritema o lieve fastidio in assenza di lesioni
2	Eritema doloroso, edema o ulcere, ma i pazienti possono mangiare e deglutire
3	Eritema doloroso, edema o ulcere che richiedono idratazione intravenosa
4	Ulcerazione severa o che richiede supporto nutrizionale parenterale o enterale o intubazione profilattica

Figura 1: Scala di valutazione OMS

Le scale di valutazione presenti sono molte ed ognuna è indirizzata ad una particolare popolazione: per esempio la scala Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) è possibile utilizzarla solo per la valutazione della mucosite orale causata da radiazioni (Sonis, 2012).

1.2 Incidenza

Il rischio di sviluppare mucosite orale è presente in quasi tutte le tipologie di tumore; malgrado la diagnosi ed il trattamento possano assomigliarsi o essere identici non tutti i soggetti hanno lo stesso rischio di sviluppare questa condizione. L'incidenza varia e dipende da numerosi fattori quali: età, sesso, diagnosi, livello di salute del cavo orale prima e durante il trattamento, tipo di trattamento e ovviamente la tipologia di tumore (Sonis, 2012). La mucosite orale si riscontra nel 15-40% dei pazienti trattati con chemioterapia convenzionale, nel 70-90% dei pazienti sottoposti a Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE), con condizionamento mieloablativo (Cawley MM, Benson LM, 2005), nell'80% dei pazienti in trattamento radioterapico per neoplasie della testa e del collo, con una percentuale di ospedalizzazione, per conseguenze relative alla mucosite, variabile tra il 16% e il 32% (Trotti A et al, 2003). Secondo il The United Kingdom Oral Mucositis in Cancer Care Group (UKOMiC) il 97% di tutti i pazienti sottoposti a radioterapia (con o senza chemioterapia) per tumori della testa e del collo soffrono di mucosite orale (Thomson et al., 2015). L'incidenza per la mucosite di grado 3 o 4 è di circa il 34% in soggetti sottoposti ad un trattamento radioterapico standard che può crescere fino al 56% in pazienti che ricevono invece radioterapia con frazionamento alterato (come da schema o per la gravità della mucosite) (Mallick et al., 2016). In particolari casi l'incidenza può aumentare, come ad esempio nel caso di trattamento radioterapico sia frazionato e/o concomitante con la chemioterapia (Mallick, Benson, & Rath, 2016). Età e sesso sono due fattori che giocano, seppur non sia ancora chiaro come, un ruolo fondamentale nella mucosite orale (Yarbro, 2011).

1.3 Fattori di rischio favorevoli allo sviluppo

I fattori di rischio che predispongono alla mucosite orale possono essere suddivisi in categorie correlate al trattamento e al paziente. Tuttavia anche il tipo di tumore può essere molto significativo. I fattori correlati al trattamento sono associati al tipo, il dosaggio, il programma della radioterapia o chemioterapia e la selezione dei farmaci (Sonis, 2009). Legati al paziente intervengono: l'età, la salute della cavità orale, la funzione secretoria delle ghiandole salivari, la microflora orale, l'indice di massa corporea (BMI), la funzionalità renale, il tabagismo, pregressi trattamenti oncologici, comorbidità pre-esistenti, infiammazione e sesso (Maria, Eliopoulos, & Muanza, 2017;

Yarbro, 2011). La salute e l'igiene della cavità orale, la funzione secretoria delle ghiandole salivari e la microflora orale sono fattori di rischio consistenti per quanto riguarda lo sviluppo della mucosite orale (Yarbro, 2011). Inoltre una scarsa cura della bocca è associata ad un aumento del rischio di sviluppare mucosite orale e infezioni con conseguente compromissione del trattamento e riduzione della qualità di vita (Yarbro, 2011). Diversi studi hanno dimostrato che il trattamento anti-tumorale altera la funzione delle ghiandole salivari, causando alterazioni sia nella produzione che nella qualità della saliva (Bomfin et al., 2017; Maria et al., 2017). Bossi et al. (2016) affermano che il trattamento dei pazienti affetti da tumori testa-collo con radioterapia induce un aumento significativo dei livelli salivari di interleuchina beta-1 (IL-1 β), interleuchina-6 (IL-6) e del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), tutti associati ad un aumento della gravità della tossicità della mucosa orale. Come già indicato Maria et al (2017) affermano che anche il BMI gioca un ruolo fondamentale nell'aumentare il rischio di sviluppare mucosite orale; infatti è enunciato che uno stato nutrizionale inadeguato è associato a ritardo nella guarigione e al peggioramento delle condizioni generali del paziente, soprattutto se gli effetti collaterali a livello orale sono tali da compromettere ulteriormente l'apporto calorico. Raber-Durlacher et al. (2000) affermano che un BMI <20 negli uomini e <19 nelle donne è un fattore significativo per lo sviluppo della mucosite orale. La funzionalità renale gioca un ruolo importante nell'aumento del rischio (Maria et al., 2017). Uno studio giapponese evidenzia che una funzionalità renale compromessa è associata a ridotta clearance renale dei farmaci; ciò porterebbe ad un aumento dell'incidenza e della gravità degli eventi avversi (Mizuno et al., 2019). La componente genetica è un fattore di rischio molto importante da prendere in considerazione. È chiaro il ruolo che hanno i geni nella predisposizione alla mucosite per due motivi: uno è la non capacità degli enzimi di metabolizzare i farmaci chemioterapici, l'altro riguarda le differenze nell'espressione dei geni associati alla patogenesi della mucosite orale con maggiori probabilità di avere un impatto sul rischio (Sonis, 2007). Un'altra componente genetica ad avere un ruolo, secondo Sonis e Fey (2002), sono le citochine, per cui alcuni soggetti sono naturalmente più predisposti a produrne un'elevata quantità esponendoli quindi ad un rischio aumentato. Inoltre, spesso, ci si dimentica che il tumore è anch'esso attivo biologicamente, incide sul

rischio di tossicità essendo le molecole una fonte che influenzano la condotta delle altre cellule. (Sonis, 2007).

1.3.1 Il ruolo delle citochine

Lo sviluppo della mucosite passa attraverso l'attivazione del nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) che promuove la sovraregolazione di citochine pro-infiammatorie chiave, come il TNF, l'IL-1 β e l'IL-6, che hanno un importante ruolo nella mediazione del danno e nelle vie di segnalazione cellulare (Sonis, 2007; Stringer & Logan, 2015). Già prima del danno tissutale si riscontrano aumentati livelli di fattore di necrosi tumorale pro-infiammatoria delle citochine, IL-6 e IL-1 β (Sonis, 2007). L'espressione di questo complesso proteico aumenta dopo la chemioterapia nella mucosa orale (Stringer & Logan, 2015).

1.4 Fisiopatologia della mucosite

Il primo modello fisiopatologico presentato dall'OMS spiega le diverse fasi che si susseguono durante l'instaurarsi della mucosite orale: fase vascolare (1°-3° giorno), fase epiteliale (4°-5° giorno), fase ulcerativa (6°-12° giorno), fase della guarigione (dopo 12° giorno); questo modello è stato riconsiderato dagli stessi autori e sostituito da un modello patobiologico a 5 fasi (Sonis et al., 2004): Inizio, iperegolazione e generazione del messaggio, amplificazione del segnale, ulcerazione, guarigione (figura 2).

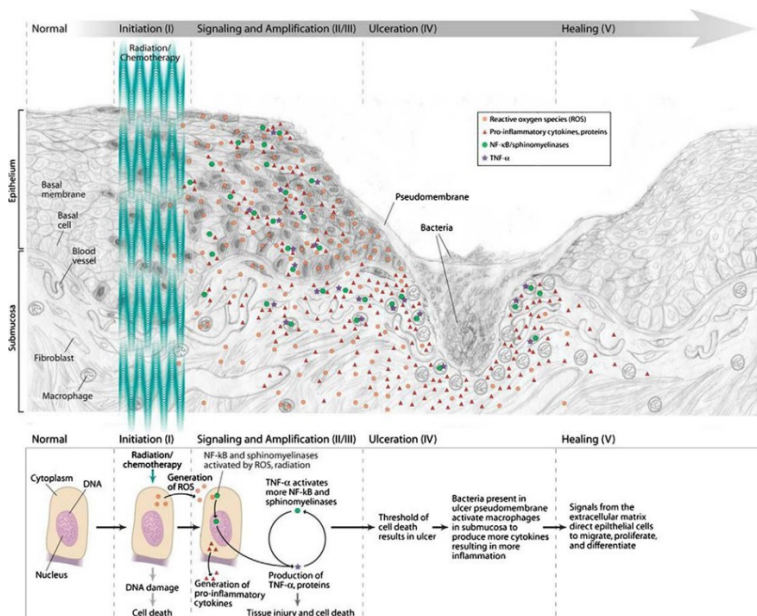


Figura 2

1.4.1 Le fasi della mucosite orale (Adattato da Sonis ST, 2009)

INIZIO La fase iniziale del danno tissutale si instaura poco dopo la somministrazione della radioterapia o della chemioterapia, dando inizio sia al danno a carico del DNA sia al danno non interessante il DNA. La rottura dei filamenti del DNA comporta un danno tissutale diretto a carico delle cellule dell'epitelio basale e all'interno della sottomucosa. Nello stesso tempo, vengono prodotti ROS da parte dei mitocondri che sono mediatori cruciali di eventi biologici a valle. I ROS (specie reattive dell'ossigeno) sono radicali liberi, cioè un qualsiasi atomo o molecola che contenga uno o più elettroni spaiati. Questa caratteristica li rende una specie particolarmente reattiva in senso ossidante. In particolare i ROS presentano un doppio ruolo: benefico, se presenti in concentrazioni fisiologiche, deleterio in caso di sovrapproduzione. (1). Quindi, l'esito della fase iniziale della mucosite comprende: formazione intracellulare di ROS; danno diretto a carico di cellule, tessuti e vasi sanguigni; inizio di altri eventi biologici.

INDUZIONE E GENERAZIONE DI MESSAGGERI In risposta a radioterapia, chemioterapia e ROS si attivano varie vie di trasduzione che stimolano fattori di trascrizione. Durante la perossidazione lipidica vengono rilasciate molecole legate alle membrane cellulari con conseguente induzione di geni a risposta immediata. Tutti questi cambiamenti avvengono non solo nell'epitelio, ma in tutte le cellule e gli strati della mucosa. Questa fase comporta l'induzione di morte delle cellule clonogeniche, apoptosi e danno tissutale.

AMPLIFICAZIONE DEL SEGNALE Le citochine pro-infiammatorie danneggiano il tessuto e stabiliscono un circuito a retroazione positiva (feedback positivo) che amplifica il danno primario iniziato dalla radioterapia e chemioterapia. Benché durante questi stadi possa esservi un certo eritema delle mucose, i tessuti sono per lo più integri, e i pazienti accusano pochi sintomi. La situazione cambia con lo sviluppo di ulcerazioni. I risultati di questa fase sono: gli agenti lesivi si concentrano sull'epitelio sottomucoso e basale; avviene l'alterazione generalizzata dell'ambiente della mucosa e l'alterazione delle caratteristiche biologiche del tessuto, anche se l'aspetto può restare invariato.

ULCERAZIONE Questa fase è la più significativa sia per i pazienti sia per chi li assiste. La perdita dell'integrità della mucosa porta allo sviluppo di lesioni estremamente dolorose e suscettibili di colonizzazione batterica superficiale. I prodotti

della parete batterica possono penetrare nella sottomucosa, dove stimolano i monociti a produrre e liberare altre citochine pro-infiammatorie. Questo favorisce l'espressione di geni proapoptotici e potenzia il danno tissutale. Le cellule dell'infiammazione migrano alla base della lesione, per chemiotassi, dove producono enzimi con azione lesiva sui tessuti. I risultati di questa fase sono quindi: amplificazione delle citochine; infiammazione; dolore e rischio di batteriemia e/o sepsi.

GUARIGIONE Questa fase inizia con un segnale proveniente dalla matrice extracellulare, questo porta a una ripresa della proliferazione epiteliale e al ristabilirsi della flora microbica locale. Dopo la fase di guarigione la mucosa orale ha un aspetto normale nonostante abbia subito delle alterazioni significative. I risultati di questa fase sono: epitelio integro; aspetto normale del tessuto; angiogenesi residua e accresciuto rischio di altri episodi di mucosite.

1.5 Caratteristiche cliniche

La mucosite orale si manifesta come eritema, edema o ulcerazione della mucosa orale che può essere accompagnato da alterazioni che vanno da lievi sensazioni di bruciore a ulcere grandi e dolorose che peggiorano la qualità della vita del paziente e limitano le funzioni orali di base come: parola, deglutizione della saliva o mangiare. (Scully C et al., 2006; Chaveli-López B., 2014). La mucosite tende a svilupparsi prima nei soggetti trattati con chemioterapia rispetto alla radioterapia; inizia dopo 3-4 giorni e, la sua massima espressione, avviene 7-10 giorni dopo la somministrazione della chemioterapia quando l'eritema progredisce verso l'ulcerazione. Questo è il periodo di massimo disagio e dolore per il paziente e in molti casi richiede la somministrazione di oppioidi e di cambiamenti nella dieta (Scully C et al., 2006). Le lesioni solitamente colpiscono la superficie non cheratinizzata del palato molle, la mucosa della bocca e la parte laterale e/o ventrale della lingua (Yarbro, 2011). La mucosite diminuisce gradualmente, senza lasciare cicatrici, in circa 2-3 settimane dopo l'infusione del farmaco, a condizione che il paziente non presenti soppressione del midollo osseo. Tra i vari chemioterapici il 5-fluorouracile, il metotrexato e la citarabina sono associati ad un'incidenza maggiore, 40-60%, di sviluppare mucosite orale (Chaveli-López & Bagán-Sebastián, 2016). La mucosite orale indotta da radioterapia ha un decorso clinico più graduale, si manifesta più lentamente in quanto la radioterapia viene somministrata in piccole frazioni (Al-

Ansari et al., 2015). La durata solitamente è più lunga rispetto alla chemioterapia, da 2 a 4 settimane, inoltre è dose dipendente, ciò significa che una volta conclusa l'irradiazione si può già notare un parziale inizio di guarigione (Sonis, 2012; Yarbro, 2011). Le radiazioni sono solitamente somministrate giornalmente per una media di 5-7 settimane. Dopo la terza settimana di trattamento, o una dose cumulativa pari a 25-30Gy, è visibile il danno alla mucosa (Milazzo-Kiedaisch et al., 2016). La gravità e la durata della mucosite orale dipende da: fonte di radiazione, dose cumulativa, intensità della dose e volume della zona irradiata (Yarbro, 2011). Nel caso della mucosite indotta da radioterapia diventa utile utilizzare la classificazione RTOG: uno degli strumenti di riferimento per descrivere i sintomi e prevederne la possibile insorgenza a livello temporale (Mallick et al., 2016). La mucosite orale peggiora con il proseguire della terapia ed è legata specialmente alla zona irradiata, le zone colpite dalle radiazioni sono quelle che corrispondono al danno, quelle non interessate dal fascio di radiazioni solitamente non si danneggiano, quindi sono risparmiate (Yarbro, 2011).

1.6 Complicanze della mucosite orale e trattamenti associati

1.6.1 Il dolore

La complicanza più fastidiosa, debilitante e complessa della mucosite orale è il dolore (Nonzee et al., 2008; Thomson et al., 2015; Trotti et al., 2003). Il dolore è protagonista di un circolo vizioso costituito da disfagia, malnutrizione, riduzione della compliance al trattamento, riduzione della dose o interruzione del trattamento; in definitiva con una possibile interferenza sul controllo del tumore con conseguente diminuzione della qualità di vita (Blanchard et al., 2014). Il dolore causato dalla mucosite orale radio-indotta interferisce con le attività quotidiane e con le attività sociali dei pazienti; queste conseguenze influenzano notevolmente la qualità della vita complessiva del paziente e possono portare a gravi disabilità, incluse assenze dal lavoro o perdita di occupazione attiva (Mirabile et al., 2016; Sonis, 2007). Studi recenti hanno dimostrato che i pazienti con tumori testa-collo sperimentano dolore sia nocicettivo che neuropatico (Milazzo-Kiedaisch et al., 2016). Danni a neuroni somatici comunemente associati a dolore nocicettivo possono causare dolore neuropatico; questa disfunzione del sistema nervoso può essere peggiorata dal persistente dolore nocicettivo associato alla radiazione, producendo ulteriore dolore neuropatico. L'alterazione nell'elaborazione del dolore nel

sito periferico (mucosite) e nei livelli centrali (che può verificarsi quando il dolore alla mucosite è persistente) produce anomalie sensoriali come l'iperalgia e l'allodinia (Kataoka et al., 2016).

Trattamento del dolore

La gestione del dolore svolge un ruolo cruciale nel miglioramento della qualità di vita del paziente; attualmente la gestione del dolore indotto da mucosite orale si basa sull'utilizzo di anestetici topici e analgesici sistemici (morfina, fentanyl). Sono anche disponibili agenti di rivestimento che potrebbero avere un effetto palliativo sul dolore (Cinausero et al., 2017).

1.6.2 Complicanze infettive

La presenza di una mucosa danneggiata a livello orale permette la proliferazione di un ambiente ricco di batteri, funghi, virus che dispongono di una via di accesso privilegiata all'interno dell'organismo; questo fenomeno è ancor più grave e pericoloso nei pazienti neutropenici. Il rischio per i pazienti che soffrono di questa situazione è di sviluppare una batteriemia e la sepsi; infatti fino al 50% dei casi di setticemia in pazienti trattati con chemioterapici sono riconducibili a microrganismi orali (Chaveli-López & Bagán-Sebastián, 2016).

Antibiotici, antimicotici e antivirali

Possono essere prescritti sia come prevenzione dei pazienti a rischio immunodepressivo che come trattamento di infezioni occorse durante il trattamento antineoplastico (Thomson et al., 2015). Un obiettivo degli antibiotici è anche la decontaminazione orale selettiva che si basa sul concetto che alcuni bacilli gram-negativi svolgono un ruolo molto importante nello sviluppo della mucosite e l'eliminazione di questi microrganismi può essere utile per ridurre la gravità (Mallick et al., 2016).

1.6.3 Perdita di peso e malnutrizione

Fino all'85% dei pazienti in trattamento possono incorrere in perdita di peso e malnutrizione, le quali possono evolvere fino a cachessia neoplastica (specifica forma di malnutrizione). I pazienti con tumori polmonari, testa-collo, stomaco, colon-retto, fegato e pancreas sono più a rischio di sviluppare problemi a livello nutrizionale. Questo implica esiti negativi per il paziente, diminuzione della qualità di vita, complicazioni più frequenti fino all'interruzione del trattamento (Sauer, 2013). Sintomi acuti che hanno un impatto sull'assunzione orale, sulla perdita di peso e sulla

disidratazione durante e immediatamente dopo la radio e/o chemioterapia sono principalmente mucositi, disfagia, xerostomia, disgeusia, disosmia, dolore, trisma, osteoradionecrosi e malattie dentali. Tali effetti sono comuni e influenzano la capacità del paziente di mangiare e bere, per questi motivi i pazienti trattati con radioterapia spesso richiedono vari metodi di supporto nutrizionale orale, enterale e parenterale (Bressan et al., 2016).

L'aumento delle ospedalizzazioni e dei consulti medici per far fronte alle complicanze si rendono necessari per: la gestione del dolore attraverso terapie analgesiche, la gestione delle infezioni e delle complicazioni ad esse correlate, l'impiego di ausili per la nutrizione e per l'idratazione con lo scopo di migliorare le condizioni generali del paziente e permettere quindi la continuazione del trattamento (Mirabile et al., 2016). Un aspetto significativo per i pazienti che soffrono di mucosite orale e delle complicanze ad essa associate è l'impatto economico; un aumento del 52% dei costi è stato riscontrato nei pazienti in trattamento con radioterapia che hanno sviluppato mucosite orale rispetto ai pazienti che non l'hanno sviluppata durante il trattamento (Milazzo-Kiedaisch et al., 2016). Questi costi maggiori sono dovuti alle terapie di supporto e alle ospedalizzazioni per far fronte al peggioramento della mucosite orale e delle condizioni generali del paziente (Lalla et al., 2014).

1.7 Trattamento

Ad oggi, per il trattamento di questa problematica, sono presenti numerosi interventi. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) e International Society of Oral Oncology (ISOO), le due organizzazioni più autorevoli su questo argomento, hanno sviluppato linee guida che offrono strategie di gestione per la mucosite orale (Cinausero et al., 2017; Lalla et al., 2014). Diventano utili per capire meglio quali interventi sono raccomandati per le varie tipologie di pazienti in base anche ai trattamenti ai quali sono sottoposti.

1.7.1 Cure di base della cavità orale

Sebbene non ci siano prove evidenti della sua efficacia per la prevenzione della mucosite orale, le linee guida MASCC/ ISOO suggeriscono una standardizzazione dell'igiene orale (Elad S et al., 2020). Una sana igiene orale porta benefici positivi sia

per le infezioni che per gli eventi di sepsi durante l'ulcerazione della mucosa (Peterson DE et al., 2015). Quattro punti chiave sono alla base di una buona strategia di trattamento volto a migliorare la cura della bocca: una valutazione accurata, un piano di cura individualizzato, l'inizio tempestivo delle strategie di prevenzione ed un trattamento adeguato alla situazione del paziente; l'infermiere deve aiutare ad educare il paziente sull'importanza del monitoraggio, della prevenzione, e delle complicazioni anche in relazione alla qualità di vita. Numerosi articoli della UKOMiC raccomandano interventi generali indirizzati a tutti i pazienti a rischio quali per esempio l'utilizzo di spazzolini morbidi o spugne, dentifrici con fluoro, utilizzo regolare del filo interdentale, l'utilizzo di risciacqui con bicarbonato e/o acqua salata, un'adeguata assunzione di liquidi e una dieta equilibrata evitando cibi irritanti per la mucosa, la riduzione dell'assunzione dell'alcol, l'astensione totale dal fumo e la valutazione precoce dello stato nutrizionale e delle possibili complicazioni (Thomson et al., 2015).

1.7.2 Agenti antiossidanti

I ROS svolgono un ruolo significativo nella patogenesi della mucosite orale, di conseguenza, ridurre la loro produzione, attraverso la soppressione o l'aumento della produzione endogena di enzimi antiossidanti, è una potenziale strategia interventistica. Tra gli agenti antiossidanti si possono trovare l'amifostina, la glutammina, lo zinco, la Vitamina E e l'acetilcisteina (Cinausero et al., 2017).

1.7.3 Farmaci

Altre categorie di farmaci sono gli antinfiammatori e inibitori della produzione di citochine (benzidamina, pentossifillina, l'acido salicilico e inibitori dell'interleuchina), gli agenti citoprotettivi (analoghi delle prostaglandine e il sucralfato), i fattori di crescita (Palifermin e ad altri) e gli agenti anti-apoptosi (Cinausero et al., 2017).

1.7.4 Trattamenti naturali

Infine sono presenti diversi tipi di trattamenti naturali quali per esempio il miele, l'aloe vera, la camomilla, la Vitamina A, la curcuma ed altri estratti (Cinausero et al., 2017).

1.7.5 Strategie fisiche

Sono conosciute ad oggi due possibili interventi a livello fisico che sono la crioterapia e la low level laser therapy (LLLT) (Cinausero et al., 2017). Il principio della crioterapia si basa sulla vasocostrizione e quindi sulla diminuzione di farmaco chemioterapico che arriva alle cellule orali con conseguente diminuzione del danno; l'applicazione può essere eseguita con acqua ghiacciata, cubetti di ghiaccio o lecca-lecca di ghiaccio durante l'infusione (Eilers et al., 2014).

L'effetto della LLLT a livello fisiologico è multifattoriale; l'effetto non farmacologico è attribuito all'assorbimento dell'energia luminosa da parte dei cromofori cellulari endogeni che avviano reazioni biochimiche biologiche portando così a cambiamenti fisiologici. La LLLT aumenta la sintesi di ATP e riduce la produzione di specie reattive dell'ossigeno e citochine pro-infiammatorie; inoltre stimola anche la capacità di proliferazione e migrazione dei fibroblasti, la sintesi del collagene e l'angiogenesi, favorendo così la riparazione dei tessuti e mitigando la risposta infiammatoria (Guedes et al., 2018). La LLLT viene solitamente effettuata da laser a diodi, comprese le lunghezze d'onda del rosso e dell'infrarosso (Mallick et al., 2016).

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

2.1 Obiettivo

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'efficacia della crioterapia nella prevenzione della mucosite orale indotta da chemioterapia nei pazienti neoplastici.

2.2 Disegno dello studio

È stata condotta una revisione della letteratura.

2.3 Domande di ricerca

- La crioterapia può prevenire la mucosite orale?
- Inoltre può ridurre la durata e la severità quando la mucosite si è già sviluppata?

2.4 Risorse di dati e strategia di ricerca

Sono stati selezionati diversi studi utilizzando le banche dati PubMed e Scopus analizzando gli studi pubblicati dal 2000 al 2022. La strategia di ricerca si è basata sulla combinazione delle seguenti parole chiave: “Oral Mucositis” AND “Oral Cryotherapy” AND “Cancer Head and Neck”; “Stomatitis” AND “Therapeutics” AND “Neoplasms”;

2.5 Selezione degli studi

2.5.1 Criteri di inclusione

Gli studi selezionati sono revisioni sistematiche o trial clinici randomizzati (RCT) che soddisfano i seguenti criteri di inclusione:

P: pazienti che ricevono chemioterapia.

I: crioterapia orale.

C: i gruppi di controllo hanno ricevuto placebo, nessun trattamento o altri interventi attivi.

O: efficacia nella prevenzione e/o rallentamento della mucosite orale.

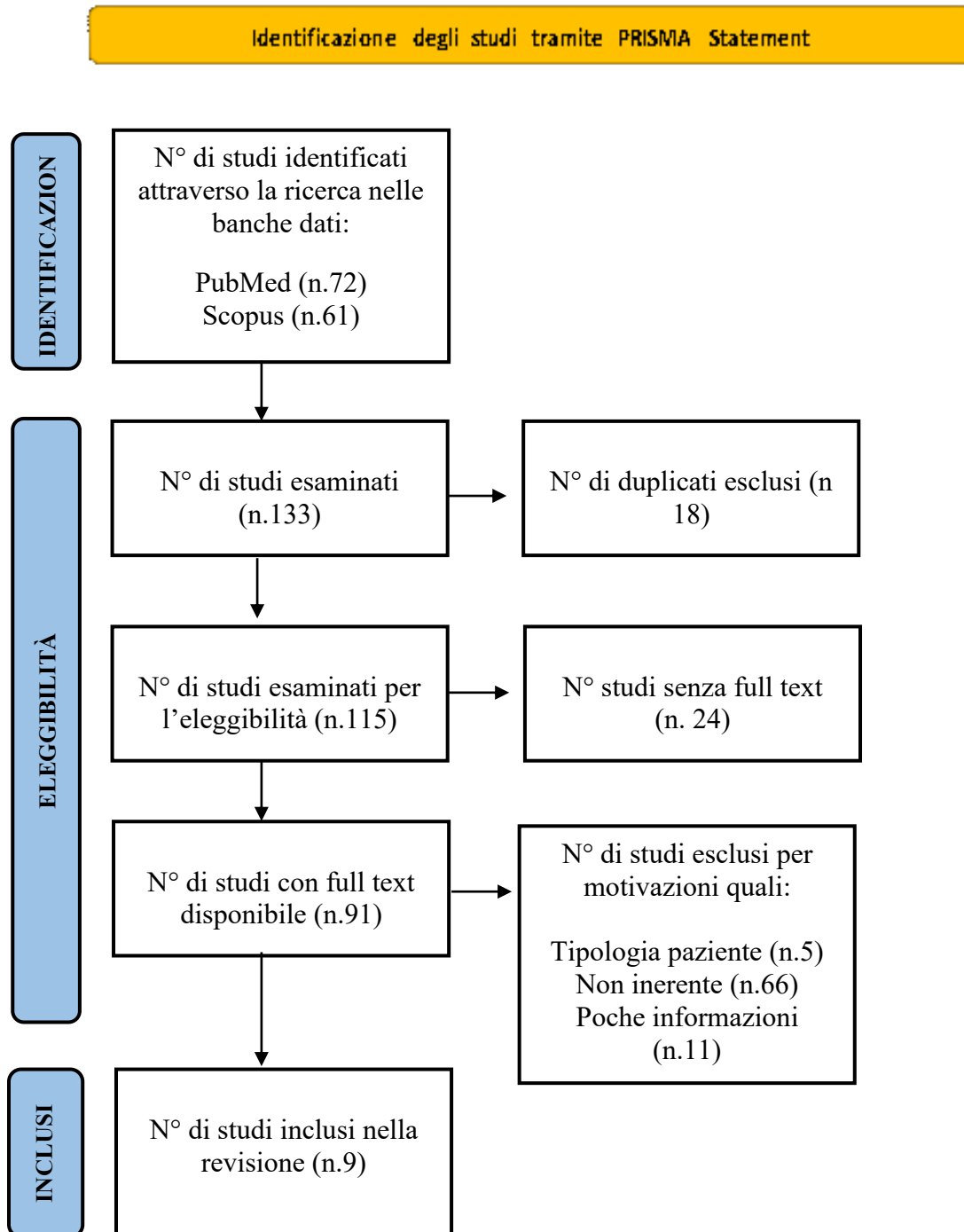
2.5.2 Criteri di esclusione

Sono stati esclusi gli studi:

- Non pertinenti al quesito di ricerca (PICO)
- Studi riferiti a pazienti pediatrici

- Non in lingua inglese
- Non in full text
- Non RCT o revisioni sistematiche

2.6 Diagramma di flusso di selezione della letteratura



CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1 Tavole di estrazione dati

Autori	Pese	Periodo	Tipo di studio	Outcome primario	N ^ pazienti	Condizioni pazienti	Gruppo studio (A)	Gruppo controllo (B)	Mucosite
Marzieh Askarifar et al. (2015) I.	Iran	Aprile 2013/ Settembre 2013	RCT	Effetti della crioterapia locale sull'incidenza della mucosite orale	29	Pz adulti sottoposti a trapianto di cellule staminali	N=13 Crioterapia	N=16 Soluzione salina normale	A incidenza minore di sviluppare mucosite rispetto a B;
F Marchesi et al. (2017) II.	Italia	Ottobre 2013/ Gennaio 2016	RCT	Crioterapia utile per ridurre l'insorgenza di mucosite di grado 3-4	72	Pz adulti con mieloma multiplo, sottoposti a trapianto di cellule staminali	N=36 crioterapia	N=36 Nessun intervento	Incidenza di sviluppare mucosite di 3-4grado= A 5.6% vs B 44.4%;

Nilgün Katrancı et al (2012) III.	Turchia	2012	RCT	Effetto della crioterapia sullo sviluppo di mucosite	60	Pz neoplastici in trattamento con 5-fluorouracile	N=30 Crioterapia	N=30 Igiene orale di routine	7°/14° giorno= A no mucosite; incidenza A < B (P<0,05)
Prisco Salvador et al. (2012) IV.	Canada	Maggio/ Dicembre 2007	RCT	Efficacia crioterapia per ridurre la gravità della mucosite orale	46	Pz adulti con diagnosi di mieloma multiplo in trattamento con Melphalan	N=23 Crioterapia	N=23 Igiene orale di routine	Gravità mucosite orale gruppo A < rispetto a gruppo B (0.43 vs 1.14);
Anncarin Svanberg et al. (2007) V.	Svezia	Gennaio 2002/ Maggio 2004	RCT	Efficacia crioterapia per ridurre o ritardare insorgenza della mucosite e quindi l'utilizzo di oppioidi	78	Pz adulti, neoplastici trattati con terapia mieloablattiva prima del trapianto osseo	N=39 crioterapia	N=39 Igiene orale di routine	A ha presentato mucosite in maniera più leggera rispetto a B; A ha avuto una somministrazione minore di oppioidi rispetto a B;

Yin Lu et al (2019) VI.	Cina	Gennaio 2018/ Aprile 2018	RCT, 4	Esplorare il miglior programma di crioterapia per la prevenzione di mucosite orale	145	Pz adulti che ricevono terapia mieloablattiva prima del trapianto di cellule staminali	N=38 Crioterapia	N= 35 Igiene orale senza crioterapia N= 36 Crioterapia da metà trattamento fino alla fine N= 36 Crioterapia 15 minuti 2 volte al giorno	Incidenza mucosite A < B; P=0,001
K Lilleby et al. (2006) VII.	USA	Agosto 2003/ Giugno 2005	RCT	Efficacia della crioterapia per ridurre la gravità e la durata della mucosite	41	Pz adulti con mieloma multiplo e in terapia con Melphalan	N= 21 crioterapia	N=19 soluzione salina normale	A incidenza mucosite 3-4 grado= 14% vs B 74% P=0,0005;

E. Gori et al (2007) VIII.	Italia	Ottobre 2004/ Gennaio 2006	RCT	Efficacia crioterapia nella prevenzione della mucosite	122	Pz adulti in terapia con Metotrexato dopo trapianto di cellule staminali	N=62 Crioterapia	N=60 Nessun intervento	No differenza di incidenza di mucosite orale nei due gruppi
Jens Benn Sorensen et al (2007) IX.	Danimarca	2001/2005	RCT, 3	Prevenzione della mucosite utilizzando Clorexidina VS Placebo e crioterapia	206	Pz adulti con diagnosi di neoplasia gastrointestinale	N= 67 Crioterapia	N=73 Collutorio base clorexidina N= 66 Placebo	L'incidenza di sviluppare mucosite orale è minore nel gruppo A rispetto agli altri due gruppi

3.2 Caratteristiche degli studi

Le caratteristiche degli studi sono state riportate nelle tabelle precedenti. Sono stati selezionati in totale 9 studi per condurre la revisione sistematica, per un totale di 799 pazienti, tutti studi controllati randomizzati (RCT). È stato scelto un range di anno di pubblicazione: dal 2000 al 2022. In due studi (I; VII;) è stata utilizzata per il gruppo di controllo la soluzione salina, mentre in altri tre (III; IV; V;) è stata utilizzata l'igiene ordinaria del cavo orale. In due studi (II; VIII) il gruppo di controllo non ha ricevuto nessun intervento. Gli studi VI e IX sono costituiti rispettivamente da 4 gruppi (gruppo A riceve crioterapia, gruppo B riceve igiene orale senza crioterapia, gruppo C riceve crioterapia dalla metà del trattamento in poi e gruppo D riceve crioterapia quindici minuti al giorno per due volte al giorno) e 3 gruppi (gruppo A riceve crioterapia, gruppo B riceve un collutorio a base di Clorexidina e il gruppo C riceve un trattamento placebo).

Tra gli studi selezionati due riguardano pazienti con tumore solido (III e IX), tutti gli altri riguardano pazienti ematologici.

Tutti gli studi hanno valutato l'incidenza di mucosite, e la sua gravità, come esito primario; gli esiti secondari sono quelli che differenziano i diversi studi.

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

Il primo obiettivo di questa revisione è valutare l'efficacia della crioterapia nella prevenzione della mucosite orale. Per valutarlo sono stati analizzati gli studi ed in particolar modo si è posta l'attenzione sul primo, secondo, terzo, sesto e nono studio perché costituiti da obiettivi validi di discussione.

Nel primo studio (Marzieh Askarifar et al., 2015) sono stati selezionati pazienti ematologici con diagnosi di linfoma di Hodgkin, non Hodgkin o mieloma multiplo sottoposti a trapianto di cellule staminali. Nei pazienti coinvolti si sono valutati gli effetti collaterali a seguito del primo ciclo di somministrazione di chemioterapia utilizzando il farmaco Melphalan. Il gruppo di intervento (costituito da 13 pazienti) ha ricevuto la crioterapia orale 5 minuti prima di iniziare la somministrazione di chemioterapia, durante e dopo la somministrazione ed il ghiaccio era sottoforma di cubetti di piccole dimensioni. Il gruppo di controllo (costituito da 16 pazienti), invece, ha ricevuto 30-50 cc di collutorio salino 30 minuti prima della somministrazione di chemioterapia e nelle successive sei ore dal termine ogni mezz'ora.

Il grado di mucosite è stato valutato con la scala WHO. I risultati ottenuti sono stati espressi come media tramite l'applicazione dell'ANOVA TEST (analisi della varianza, dall'inglese Analysis of Variance) e valutati in tre momenti diversi. Si evince che al ventunesimo giorno, dopo il ciclo di trattamento, non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi. Al settimo giorno l'incidenza di sviluppare mucosite nel gruppo di intervento, A, è nettamente inferiore rispetto al gruppo di controllo, B, (1.81 A rispetto a 2.54 B) e questa differenza viene mantenuta fino al quattordicesimo giorno (0.13 A rispetto a 0.92 B).

Nel secondo studio (F Marchesi et al., 2017) l'obiettivo è quello di valutare l'efficacia della crioterapia locale per ridurre l'insorgenza di mucosite orale di 3° e 4° grado. Gli interventi attuati per i due gruppi sono gli stessi dello studio precedente (studio I). I risultati confermano, anche in questo caso, che il gruppo di intervento, A, presenta una minore incidenza nello sviluppo di mucosite di 3° e 4° grado rispetto al gruppo di controllo, B, (5.6 % A rispetto a 44.4% B). Gli obiettivi secondari di questo studio sono la valutazione di utilizzo di oppioidi, necessità di nutrizione parenterale totale e di

terapia antibiotica endovenosa per picchi febbrili. In particolar modo si è posta l'attenzione sulla somministrazione di oppioidi e si è rilevato che nel gruppo di intervento la necessità di somministrazione è pari a 2.8% (A) mentre nel gruppo di controllo è di 33.3% (B). Per quanto riguarda la necessità di nutrizione parenterale totale è valutata la differenza tra i due gruppi: nel gruppo di intervento la percentuale è dell'8.3%, nel gruppo di controllo è del 38.9%. L'ultimo obiettivo preso in analisi riguarda la somministrazione di terapia antibiotica endovenosa per picchi febbrili e si evince che nel gruppo A la percentuale è del 25% e nel gruppo B è del 55.6%.

Nel terzo studio (Nilgün Katrancı et al., 2012) viene analizzata l'efficacia della crioterapia nella prevenzione di mucosite orale in pazienti con tumore solido, e in trattamento con 5-fluorouracile. Anche in questo caso sono stati costituiti, in maniera casuale, due gruppi in cui, nel gruppo di intervento (A) è stata somministrata crioterapia mentre nel gruppo di controllo (B) è stata erogata igiene di routine del cavo orale. Il ghiaccio è stato somministrato cinque minuti prima del trattamento, durante il trattamento e quindici minuti dopo la fine per un totale di trenta minuti di applicazione. Anche in questo caso la gravità di mucosite è stata valutata tramite la scala WHO e i risultati sono stati analizzati in diversi momenti: 7°, 14° e 21° giorno dopo la somministrazione di chemioterapia. Nella maggior parte dei pazienti sottoposti a crioterapia, la mucosite orale (di grado 0) non è stata osservata al 7° e al 14° giorno. Allo stesso modo, l'incidenza di mucosite orale di grado 1°, 2° e 3° nel gruppo di intervento è più bassa rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,05$). Il 21° giorno, non è stata determinata alcuna differenza statisticamente significativa tra il gruppo sperimentale e quello di controllo sulla base dello sviluppo di mucosite orale ($p > 0,05$).

Particolare attenzione è stata posta sullo studio Yin Lu et al., 2019; in questo caso è stato condotto uno studio controllato randomizzato su 4 gruppi di pazienti. L'obiettivo è quello di esplorare il miglior programma di crioterapia per la prevenzione della mucosite orale in pazienti adulti che ricevono terapia mieloablativa prima del trapianto di cellule staminali. Per questo motivo i gruppi costituiti ricevono la crioterapia in momenti diversi; il gruppo A (preso in considerazione come gruppo di intervento) riceve la crioterapia durante tutta la durata della terapia, al gruppo B (considerato come gruppo di controllo) viene fatta l'igiene del cavo orale, senza utilizzare la crioterapia; nel gruppo C viene utilizzata la crioterapia da metà trattamento fino alla fine e nel

gruppo D i pazienti utilizzano i cubetti di ghiaccio quindici minuti per due volte al giorno. Da questo studio evince che la crioterapia, con certa durata e tempistica, riduce l'incidenza di mucosite orale. La probabilità di sviluppare mucosite di 3° e 4° grado nel gruppo A è del 5%, nel gruppo B è del 13%, nel gruppo C è del 7% e nel gruppo D è del 15%. In questo studio sono state misurate anche le complicanze correlate alla mucosite orale come, ad esempio, la limitazione dell'apertura della bocca ed in questo caso è emerso che il gruppo con maggiore probabilità di presentare questa complicanza è il gruppo D (27.78%) mentre quello con minore probabilità è il gruppo A.

L'ultimo studio che verrà analizzato è il nono (IX) in cui lo scopo è quello di valutare la prevenzione di mucosite orale utilizzando Clorexidina rispetto al Placebo e alla crioterapia orale, in pazienti con diagnosi di cancro gastrointestinale. In questo studio controllato randomizzato vengono costituiti tre gruppi: il primo gruppo in cui viene somministrato un collutorio a base di Clorexidina (C), il secondo gruppo il cui intervento è dato da un effetto placebo (B) e il terzo gruppo in cui viene utilizzata la crioterapia (A). Questo studio indica che l'incidenza e la durata della mucosite orale sono state migliorate con l'utilizzo del collutorio a base di Clorexidina e della crioterapia. La mucosite orale di 3° e 4° grado si è sviluppata maggiormente nel gruppo Placebo (33%) rispetto agli altri due (gruppo che ha ricevuto il collutorio a base di Clorexidina: 13%; gruppo che ha ricevuto la crioterapia: 11%). Inoltre la durata è stata significativamente più lunga nel medesimo gruppo rispetto agli altri due.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

Alla luce di quanto emerso dall'analisi di questi articoli va segnalato che gli interventi indagati in questo lavoro non sono, ad oggi, in grado di prevenire completamente l'insorgenza di mucosite orale, lasciando ancora irrisolto questo problema. Grazie ai dati raccolti e alla letteratura scientifica, l'efficacia della crioterapia è motivabile dalla sua capacità di produrre vasocostrizione nella cavità orale con successiva riduzione di apporto di farmaco chemioterapico a livello della mucosa. Si può quindi concludere che la crioterapia orale è efficace nella prevenzione, nella riduzione della severità e delle complicanze della mucosite orale in pazienti sottoposti a regimi chemioterapici per la gestione di tumori solidi e ematologici.

BIBLIOGRAFIA

(1) <https://www.naturaquad.it/radicali-liberi-cura-mediatori-chimici/>

Sonis, S. T. (2012). Oral mucositis. London: Springer Healthcare.

Taxy, J. B. (2019). Pathology of head and neck neoplasms. In UpToDate (Brockstein B., Fried M., Brizel D. & Posner M.). Recuperato da www.uptodate.com

Thomson, M., Quinn Lead, B., Horn, J., Treleaven, J., Houghton, D., Fulman, L., ... Campbell, F. K. (2015, maggio). Mouth care guidance and support in cancer and palliative care. UK Oral Mucositis in Cancer Group. Disponibile http://www.ukomic.co.uk/documents/UK_OM_Guidelines.pdf

Milazzo-Kiedaisch, C. A., Itano, J., & Dutta, P. R. (2016). The novel role of gabapentin in managing mucositis pain in patients undergoing radiation therapy to the head and neck. *Clinical journal of oncology nursing*, 20, 623–628. doi.org/10.1188/16.CJON.623-628

Yarbro, C. H. (2011). *Cancer nursing: Principles and practice (7th ed.)*. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett.

Eren, M., Akyüz, C., Yalçın, B., (2007). Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi ile ilis, kili mukozit tedavisinde granülosit makrofaj koloni stimülan faktörün ağız bakımındaki yeri. *Uluslar arası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2, 70-78.

Bensinger, W., Schubert, M., Ang, K.K., Brizel, D., Brown, E., Eilers, J.G., Elting, L., Mittal, B.B., Schattner, M.A., Spielberger, R., Treister, N.S., Trotti, A.M., (2008) 3rd. NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *Journal of National Comprehensive Cancer Network* 6.

Svanberg, A., Birgegard, G., Ohrn, K., (2007). Oral cryotherapy reduces mucositis and opioid use after myeloablative therapy a randomized controlled trial.

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.

Cawley MM, Benson LM “Current trends in managing oral mucositis”. Clin J Oncol
Nurs. (2005).

Trotti A et al. “Mucositis incidences, severity and associated outcome in patients with
head and neck cancer received radiotherapy with or without chemotherapy: a sistematic
literature review” (2003).

Mallick, S., Benson, R., & Rath, G. K. (2016). Radiation induced oral mucositis: A
review of current literature on prevention and management. European Archives of Oto-
Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino
Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-
Laryngology - Head and Neck Surgery, 273, 2285–2293. doi.org/10.1007/s00405-015
3694-6

Sonis, S.T. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral
mucositis. Oral Oncol. (2009).

Maria, O. M., Eliopoulos, N., & Muanza, T. (2017). Radiation-Induced Oral Mucositis.
Frontiers in Oncology, 7. doi.org/10.3389/fonc.2017.00089

Raber-Durlacher, J. E., Weijl, N. I., Abu Saris, M., de Koning, B., Zwinderman, A. H.,
& Osanto, S. (2000). Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid
tumors: A retrospective analysis of 150 cases. Supportive Care in Cancer: Official
Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 8(5), 366–371.
doi. 10.1007/s005209900127.

Mizuno, H., Miyai, H., Yokoi, A., Kobayashi, T., Inabu, C., Maruyama T., Morita, M.
(2019). Relationship Between Renal Dysfunction and Oral Mucositis in Patients

Undergoing Concurrent Chemoradiotherapy for Pharyngeal Cancer: A Retrospective Cohort Study. *In Vivo*, 33, 183–189. doi.org/10.21873/invivo.11457

Sonis, S. T. (2007). Pathobiology of oral mucositis: Novel insights and opportunities. *The Journal of Supportive Oncology*, 5, 3–11. Disponibile da https://www.researchgate.net/publication/8382574_Sonis_S_T_A_biological_approach_to_mucositis_J_Support_Oncol_2_21-32

Sonis, S. T., & Fey, E. G. (2002). Oral complications of cancer therapy. *Oncology* (Williston Park, N.Y.). Disponibile da <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12108892>

Sonis ST “The pathobiology of mucositis”. *Nat Rev Cancer*. (2004).

Istituto Superiore di Sanità, 20 ottobre 2021:” I numeri del cancro in Italia 2021”. Disponibile da: <https://www.epicentro.iss.it/tumori/aggiornamenti>

The Cancer Atlas, Third Edition. Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F, (2019) Disponibile da <https://www.epicentro.iss.it/tumori/cancer-atlas-third-edition>

Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. (2006)

Chaveli-López B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*. (2014)

Chaveli-López, B., & Bagán-Sebastián, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. doi.org/10.4317/jced.52917

Al-Ansari, S., Zecharia, J. A. E. M., Barasch, A., De Lange, J., Rozema, F. R., & Raber-Durlacher, J. E. (2015). Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Current Oral Health Reports*. doi.org/10.1007/s40496-015-0069-4

Cinausero, M., Aprile, G., Ermacora, P., Basile, D., Vitale, M. G., Fanotto, V., ... Sonis, S. T. (2017). New Frontiers in the Pathobiology and Treatment of Cancer Regimen-Related Mucosal Injury. *Frontiers in Pharmacology*, 8. doi.org/10.3389/fphar.2017.00354

Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M., ... Elad, S. (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120, 1453–1461. doi.org/10.1002/cncr.28592

Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al. Linee guida di pratica clinica MASCC/ISOO per la gestione della mucosite secondaria a terapia oncologica (2020);

Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Gestione del danno della mucosa orale e gastrointestinale: linee guida ESMO per la pratica clinica per la diagnosi, il trattamento e il follow-up. *Anna Oncol.* (2015). doi: 10.1093/annonc/mdv202

Stringer, A. M., & Logan, R. M. (2015). The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. doi.org/10.1111/jop.12152

Nonzee, N. J., Dandade, N. A., Markossian, T., Agulnik, M., Argiris, A., Patel, J. D., ... Bennett, C. L. (2008). Evaluating the supportive care costs of severe radiochemotherapy-induced mucositis and pharyngitis. doi.org/10.1002/cncr.23714

Blanchard, D., Bollet, M., Dreyer, C., Binczak, M., Calmels, P., Couturaud, C., ... Morinière, S. (2014). Management of somatic pain induced by head and neck cancer treatment: Pain following radiation therapy and chemotherapy. doi.org/10.1016/j.anorl.2014.07.001

Mirabile, A., Airoidi, M., Ripamonti, C., Bolner, A., Murphy, B., Russi, E., ... Bossi, P.

(2016). Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy.

Kataoka, T., Kiyota, N., Shimada, T., Funakoshi, Y., Chayahara, N., Toyoda, M., ... Minami, H. (2016). Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer.

Sauer, A. C. (2013). Malnutrition in Patients With Cancer: An Often Overlooked and Undertreated Problem.

Bressan, V., Stevanin, S., Bianchi, M., Aleo, G., Bagnasco, A., & Sasso, L. (2016). The effects of swallowing disorders, dysgeusia, oral mucositis and xerostomia on nutritional status, oral intake and weight loss in head and neck cancer patients: A systematic review.

Eilers, J., Harris, D., Henry, K., & Johnson, L. A. (2014). Evidence-Based Interventions for Cancer Treatment-Related Mucositis: Putting Evidence Into Practice.

Guedes, C. do C. F. V., de Freitas Filho, S. A. J., de Faria, P. R., Loyola, A. M., Sabino-Silva, R., & Cardoso, S. V. (2018). Variation of Energy in Photobiomodulation for the Control of Radiotherapy-Induced Oral Mucositis.

Askarifar, M.; Lakdizaji, S.; Ramzi, M.; Rahmani, A.; Jabbarzadeh, F. The Effects of Oral Cryotherapy on Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Autologous Transplantation of Blood Stem Cells.

Marchesi, F.; Tendas, A.; Giannarelli, D.; Viggiani, C.; Gumenyuk, S.; Renzi, D.; Franceschini, L.; Caffarella, G.; Rizzo, M.; Palombi, F.; et al. Cryotherapy Reduces Oral Mucositis and Febrile Episodes in Myeloma Patients Treated with High-Dose Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant.

Katrancı, N.; Ovayolu, N.; Ovayolu, O.; Sevinc, A. Evaluation of the Effect of Cryotherapy in Preventing Oral Mucositis Associated with Chemotherapy.

Salvador, P.; Azusano, C.; Wang, L.; Howell, D. A Pilot Randomized Controlled Trial of an Oral Care Intervention to Reduce Mucositis Severity in Stem Cell Transplant Patients.

Lu, Y.; Zhu, X.; Ma, Q.; Wang, J.; Jiang, P.; Teng, S.; Zhou, L.; Wu, D.; Wang, H. Oral Cryotherapy for Oral Mucositis Management in Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Lilleby, K.; Garcia, P.; Gooley, T.; McDonnell, P.; Taber, R.; Holmberg, L.; Maloney, D.G.; Press, O.W.; Bensinger, W. A Prospective, Randomized Study of Cryotherapy during Administration of High-Dose Melphalan to Decrease the Severity and Duration of Oral Mucositis in Patients with Multiple Myeloma.

Gori, E.; Arpinati, M.; Bonifazi, F.; Errico, A.; Mega, A.; Alberani, F.; Sabbi, V.; Costazza, G.; Leanza, S.; Borrelli, C.; et al. Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis in Patients Receiving Low-Dose Methotrexate Following Myeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation.

Sorensen, J.B.; Skovsgaard, T.; Bork, E.; Damstrup, L.; Ingeberg, S. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study of Chlorhexidine Prophylaxis for 5-Fluorouracil-Based Chemotherapy-Induced Oral Mucositis with Nonblinded Randomized Comparison to Oral Cooling (Cryotherapy) in Gastrointestinal Malignancies.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la mia relatrice, la Dottoressa Stefania Liberati, per avermi seguita in questa ultima sfida. La ringrazio dal profondo del cuore per essere stata il filo conduttore di questo mio percorso dal primo anno fino alla fine.

A mamma e papà che non hanno mai smesso di credere in me. Mi avete dato una grande opportunità: quella di trovare me stessa; ve ne sarò per sempre grata. Grazie per avermi voluto bene anche quando ero difficile da capire e per avermi sostenuta nel bene e nel male. Avrei voluto raccontarvi tutte le volte in cui non mi sentivo abbastanza e tutti i momenti bui che ho passato ma voi mi conoscete e li sapete tutti, anche se non ve li ho mai detti per paura di deludervi.

Non avete mai dubitato, nemmeno un giorno, sulle mie capacità e ci avete creduto sempre, più di me stessa. Senza di voi tutto questo non sarebbe mai successo. Vi voglio bene.

A Cola, per essere il fratello maggiore che tutti vorrebbero; per essere così diverso da me ma per avermi insegnato tanto. Grazie per avermi protetta quando ne avevo bisogno. A te urlo il mio più grande ti voglio bene. Nessuno sarà mai come te.

A Simona per essere entrata nella mia vita con la dolcezza di chi ti vuole bene e sta sempre dalla tua parte. A te mi lega un affetto che non so nemmeno spiegare. Grazie per tutto quello che fai.

A zia Pina, zio Gennaro, Asia e Michele per essere il mio posto sicuro, quello in cui mi rifugio quando non mi capisce nessuno; so che voi, nonostante tutto, sarete sempre pronti ad accogliermi a braccia aperte per sostenere le mie idee. Vi voglio bene.

Alle amiche di una vita (In Download) quelle con cui si cresce e si fanno esperienze uniche. Vi ringrazio per tutte le volte che mi avete donato una speranza quando vedevo solo buio. Vi ringrazio per tutti i pianti, di gioia e di dolore; senza di voi non sarei quella che sono ora. Siete parte di ricordi indelebili, impressi nel mio cuore, che non dimenticherò mai. Fino a qualche anno fa eravamo le ragazze che il pomeriggio, quando avevano pochi compiti, prendevano le biciclette e facevano delle bellissime scampagnate ed ora, eccoci qui, ancora tutte unite. Vi ringrazio infinitamente per avermi

accompagnata in questo viaggio, per avermi aiutata a dare sempre il 100% di me stessa e per avermi spronata a continuare anche quando non mi sentivo all'altezza.

Alle mie Paperine. Non so come ringraziarvi perché per me basta guardarci per capire il bene che ci lega. Siete le uniche che mi conoscono veramente e che mi apprezzano per quella che sono. Siete state le persone che mi hanno presa e tirata su quando tutto andava a pezzi. Mi avete dato un motivo per andare avanti e per reagire. Grazie per avermi donato la capacità di non nascondermi mai e di dimostrare a tutti quanto valgo e chi sono. Grazie per avermi ascoltata anche quando non lo faceva nessuno e per avermi aiutata a crescere con i vostri consigli, a volte un po' pazzi, ma sempre preziosi. Grazie per essere la parte migliore di me. Grazie per le litigate, i pianti, le gioie, le sconfitte e le vittorie che abbiamo sempre raggiunto insieme, compresa questa. Non so cosa ci riserbi il futuro ma una cosa voglio dirvela: che grande figata la nostra amicizia. Non lasciatemi mai sola.

A Pierluca, una persona speciale e fondamentale che mi ha accompagnata in questo percorso così duro, rendendolo magnificamente possibile. Hai creduto in me fin dal primo giorno che ci siamo conosciuti, lo leggo dai tuoi occhi, così sinceri e buoni. Grazie per tutti i consigli, professionali e non, che mi dai ogni giorno. Meriti tutto il bene di questo mondo perché, in fondo, è quello che doni tu a tutte le persone che entrano a far parte della tua vita. Sei luce, amicizia e sincerità.

A Kristal; sei stata il regalo più bello che l'università potesse farmi. Abbiamo passato momenti magnifici insieme, dai pranzi scaldati ai giovedì universitari. Così uguali sotto tanti punti di vista mi sento di dirti: sii sempre fiera della persona che sei, senza mai dubitare di quanto vali. Grazie perché con un tuo semplice sorriso sei capace di rallegrarmi la giornata. Grazie per aver creduto in me quando non lo facevo io. Sono convinta che fosse tutto scritto tra di noi.

A Matilde, Valentina, Alessia e Viola; compagne fantastiche di viaggio. Dall'inizio alla fine, sempre insieme. Sono grata di avervi conosciute. Siete state le uniche a capirmi durante questo percorso perché condividevamo tutto lo stesso esaurimento. Grazie per avermi supportata ma soprattutto sopportata. Vi voglio bene e sono fiera di voi.

Ringrazio tutte le persone che ho incontrato in questi 3 anni, a chi è rimasto e a chi, purtroppo, ha deciso di restare indietro. So che mi guardate e che, nonostante tutto, gioite con me per questo traguardo.