



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
Scuola di Medicina e Chirurgia  
Corso di Laurea in Infermieristica  
sede formativa di Mestre (VE)

**TESI DI LAUREA**

**IL MIELE COME STRATEGIA ALTERNATIVA PER LA PREVENZIONE  
DELLA MUCOSITE NEL PAZIENTE SOTTOPOSTO A RADIOTERAPIA.  
Uno Studio Simil Caso-Controllo**

Relatore:

Dott.ssa Bottacin Marina

Laureanda:

Bidello Nicole

Correlatore:

Dott. Antonello Michele



## INDICE GENERALE

### ABSTRACT

**INTRODUZIONE** pag. 1

### CAPITOLO 1: BACKGROUND

1.1. Neoplasie nei distretti capo-collo: revisione della letteratura pag. 3

1.2. Dalla diagnosi alla radioterapia pag. 4

1.3. Radioterapia e tossicità associate pag. 5

1.4. La mucosite orale pag. 6

1.5. Scale di valutazione pag. 7

1.6. Studi presenti in letteratura sull'utilizzo del miele in radioterapia pag. 11

### CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

2.1. Obiettivo dello studio pag. 13

2.2. Disegno di studio pag. 13

2.3. Campione e setting pag. 13

2.4. Strumenti utilizzati pag. 14

2.5. Fasi dello studio pag. 16

### CAPITOLO 3: RISULTATI

3.1. Descrizione del campione pag. 17

3.2. Analisi descrittiva dei risultati pag. 18

### CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

4.1. Discussione dei risultati pag. 23

4.2. Conclusioni pag. 25

4.3. Limiti dello studio pag. 25

4.4. Implicazioni per la pratica pag. 26

### BIBLIOGRAFIA

## **TABELLE**

Tabella I : Gradi di mucosite e parametri di valutazione delle scale più utilizzate	pag. 8
Tabella II: Scala OAG (Oral Assessment Guide)	pag. 9
Tabella III : Caratteristiche socio-demografiche del gruppo A (controlli)	pag. 17
Tabella IV: Caratteristiche cliniche del gruppo A (controlli)	pag. 17
Tabella V : Caratteristiche socio-demografiche del gruppo B (casi)	pag. 18
Tabella VI: Caratteristiche cliniche del gruppo B (casi)	pag. 18
Tabella VII : Grado di mucosite per settimana nei pazienti del gruppo A	pag. 19
Tabella VIII : Grado di mucosite per settimana nei pazienti del gruppo B	pag. 19
Tabella IX : Numero di pazienti per grado di mucosite sviluppato	pag. 20
Tabella X : Frequenza dei gradi di mucosite orale nelle sei settimane per gruppo	pag. 21
Tabella XI : Frequenza di calo ponderale per gruppo	pag. 21

## **IMMAGINI**

Immagine 1 : (NCI) Mucosite di grado 1	pag. 10
Immagine 2 : (NCI) Mucosite di grado 2	pag. 10
Immagine 3 : (NCI) Mucosite di grado 3	pag. 10
Immagine 4 : (NCI) Mucosite di grado 4	pag. 10
Immagine 5 : Indicazioni per un'adeguata alimentazione	pag. 15
Immagine 6 : Indicazioni per una corretta igiene orale	pag. 15
Immagine 7 : Indicazioni per l'uso del miele	pag. 16

## **ALLEGATI**

Allegato 1 : Caratteristiche specifiche del gruppo A (controlli)
Allegato 2 : Caratteristiche specifiche del gruppo B (casi)
Allegato 3 : Opuscolo informativo per il paziente

## ABSTRACT

**Background.** La mucosite orale è una delle complicanze più frequenti e potenzialmente più severe associate al trattamento radio-chemioterapico. Recenti studi presenti in letteratura indicano il miele come una delle possibili sostanze utilizzabili nella prevenzione di questa complicanza.

**Obiettivo.** Valutazione degli effetti del miele associato ad un intervento educativo come strategia alternativa di prevenzione della mucosite orale in pazienti con patologia neoplastica nei distretti del capo-collo.

**Disegno di studio.** Studio simil caso-controllo.

**Materiali e metodi.** Sono stati selezionati complessivamente 20 pazienti. Il gruppo di controllo include 10 pazienti già sottoposti a trattamento radiante o chemio/radiante e i rispettivi dati sono stati ricavati mediante consultazione delle cartelle cliniche. Il gruppo dei casi è rappresentato da 10 pazienti con patologia otoiatica di nuova insorgenza afferenti nell'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale dell'Angelo a Mestre da luglio a ottobre 2015. I pazienti appartenenti a questo gruppo sono stati educati alle norme comportamentali di base relative all'alimentazione, all'igiene orale e alle modalità di assunzione del miele. Sono stati valutati settimanalmente e sono state compilate le scale di valutazione OAG (Oral Assessment Guide) e WHO (World Health Organization).

**Risultati.** Dai risultati è emerso che i pazienti del gruppo di controllo hanno sviluppato gradi più severi di mucosite e in tempi più brevi rispetto al gruppo dei casi. Si ottiene la significatività statistica dello studio per i gradi di mucosite orale, mentre per il calo ponderale non sono stati ricavati dati statisticamente significativi.

**Discussione e conclusioni.** Nonostante la valutazione, la prevenzione ed il trattamento della mucosite orale nella pratica clinica risultano ancora non definiti in modo chiaro e univoco, si può concludere che l'uso del miele, unito ad una adeguata educazione alimentare e igienica, sembra essere efficace come supporto nella prevenzione di questa problematica. Dal punto di vista assistenziale si ritiene fondamentale il ruolo educativo e relazionale dell'infermiere in sinergia con l'*équipe*, al fine di promuovere la salute ed il benessere del paziente e della sua famiglia. L'educazione alla prevenzione deve essere considerata come il primo passo del percorso di terapia, permettendo al paziente di contribuire con il proprio comportamento al buon esito dei trattamenti.

**Parole chiave.** Head and neck cancer, radiotherapy, chemotherapy, oral mucositis, patient's education, honey, prevention



## INTRODUZIONE

Le neoplasie nei distretti capo-collo rappresentano circa il 4-5% delle neoplasie, più comuni negli uomini (4,1%) che nelle donne (1,1%) e nei soggetti di età superiore ai 40 anni.<sup>29</sup> Stili di vita corretti, diagnosi più precise, ottenute mediante uso di nuove tecnologie e campagne di prevenzione adeguate, rappresentano solo alcune delle strategie che permettono una diminuzione di tale percentuale. Nella maggior parte dei casi, al momento della diagnosi, la neoplasia si presenta già ad uno stadio avanzato, richiedendo modalità di trattamento combinate. Le scelte terapeutiche per il controllo di tali neoplasie sono rappresentate da chirurgia, radioterapia e chemioterapia, utilizzate secondo diverse combinazioni. Un ruolo importante nella strategia terapeutica è svolto dalla radioterapia, che è comunque gravata da una serie di effetti collaterali più o meno intensi quali mucosite, candidosi, xerostomia (soggettiva sensazione di secchezza delle fauci), disgeusia (distorsione del senso al gusto), disfagia.

La mucosite orale rappresenta la complicanza più frequente.<sup>8</sup> Si manifesta con infiammazione, eritema, ulcerazione della cavità orale e dolore, provocando in molti casi l'impossibilità da parte del paziente di nutrirsi regolarmente, portando a malnutrizione e calo ponderale.

La valutazione, la prevenzione ed il trattamento della mucosite orale nella pratica clinica risultano ancora poco soddisfacenti e limitati molte volte al solo esame obiettivo medico e alla terapia farmacologica e/o nutrizionale, al fine di gestire le complicanze.

Negli ultimi anni sembrerebbe diffondersi l'uso di strategie alternative per la prevenzione e trattamento della mucosite, tra le quali l'uso del miele, una delle più antiche terapie naturali conosciute. Il miele sembrerebbe ridurre, infatti, l'infiammazione e l'edema, stimolando la rigenerazione dei tessuti.

Una meta-analisi di recente pubblicazione ha analizzato nove studi sperimentali comprendenti 476 pazienti.<sup>2</sup> Come risultato, l'incidenza di mucosite di grado da moderato a severo durante le prime tre settimane di terapia sembra essere significativamente più bassa nei gruppi ai quali è stato proposto il miele come alternativa, rispetto ai gruppi di controllo con prevenzione standard. Inoltre, si riporta che l'insorgenza della mucosite è

significativamente più tardiva nei gruppi che hanno assunto il miele rispetto ai gruppi di controllo. Nonostante non ci siano differenze significative riguardo la colonizzazione batterica e il dolore, l'incidenza di calo ponderale o perdita di peso è risultata minore nei gruppi che hanno fatto uso di miele rispetto ai gruppi di controllo.

Questo lavoro di tesi ha come scopo la sperimentazione dell'uso del miele associato ad un intervento educativo per la prevenzione della mucosite orale in pazienti con patologia neoplastica otiatrica afferenti all'Unità Operativa di Radioterapia presso l'Ospedale dell'Angelo a Mestre.

Il quadro teorico della tesi comprende una ricerca bibliografica di studi presenti in letteratura, nazionale ed internazionale, sul tema della mucosite orale e sull'uso del miele quale metodo di prevenzione. Vengono inoltre indagate l'alimentazione e l'igiene orale, i tempi di insorgenza della mucosite, l'impatto che può avere sulla salute e sul risultato della terapia radiante, mettendo in evidenza il ruolo dell'infermiere all'interno dell'*équipe* nella gestione del paziente durante il suo percorso di terapia.

In base alle più recenti evidenze scientifiche, è stato redatto un opuscolo informativo da consegnare al paziente durante un colloquio all'inizio della terapia, in modo da fornirgli tutte le informazioni necessarie riguardo la prevenzione della mucosite orale.

Nell'ultima parte, viene presentata la ricerca con la rappresentazione dei risultati e le rispettive analisi statistiche. Lo studio si conclude con la discussione dei risultati emersi e con la possibile integrazione di questa strategia di prevenzione nella pratica clinica.



## CAPITOLO 1 - BACKGROUND

### 1.1. Neoplasie nei distretti capo-collo: revisione della letteratura

I tumori maligni del capo-collo rappresentano in Italia circa il 5% di tutti i tumori maligni e si trovano al quinto posto come frequenza. Ogni anno si diagnosticano circa 12.000 nuovi casi. Il tasso di incidenza (standardizzato alla popolazione europea) è di 16 casi per 100.000 italiani all'anno, mentre in Europa è pari a 18 casi per 100.000.<sup>29,34</sup>

Di tutte le sedi del distretto cervico-cefalico (laringe, cavo orale, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, ghiandole salivari e seni paranasali), la laringe rappresenta la sede più frequente di insorgenza tumorale, seguita dalla cavità orale, dall'orofaringe e dal rinofaringe.<sup>27, 34, 38</sup>

Queste neoplasie colonizzano precocemente e molto frequentemente le stazioni linfonodali latero-cervicali, al punto tale che questo segno rappresenta in molti casi il primo segnale della malattia. Più tardivamente possono manifestarsi metastasi a distanza a carico di polmoni, ossa, fegato e cute.<sup>24</sup>

Nel 75% dei pazienti che contraggono questa tipologia di tumore, abitudini voluttuarie quali fumo ed alcool sono sicuramente concause importanti (con sinergismo positivo qualora essi siano associati), così come fattori razziali (prevalenza dei tumori rinofaringei nella popolazione di razza asiatica), genetici (associazione con la sindrome di Plummer-Vinson) ed il contatto cronico con sostanze irritanti le mucose (esposizione professionali, cattiva igiene oro-dentale). Queste neoplasie sono spesso associate a condizioni varie di precancerosi, le più frequenti delle quali sono la leucoplachia e la eritroplasia.

L'esposizione prolungata ai fattori di rischio è correlata in modo direttamente proporzionale con il rischio di sviluppare una neoplasia nel distretto cervico-facciale.

Recentemente, sono stati correlati, più come fattori prognostici che come cause scatenanti, la presenza di virus quali HPV (Papilloma Virus Umano) e infezione da EBV (Epstein Barr Virus), relativamente alle neoplasie di orofaringe e rinofaringe.<sup>29</sup>

Anche il diabete mellito sembra rappresentare un importante fattore di rischio per le possibili alterazioni microvascolari ad esso correlate.

Esiste, infine, una piccola quota di pazienti per i quali non è possibile identificare una concausa ben precisa.

## 1.2 Dalla diagnosi alla radioterapia

I sintomi sono direttamente correlati alla sede di insorgenza della malattia. Talora si manifesta attraverso la comparsa di un nodulo o di un gonfiore al collo, altre volte con alterazioni della voce (disfonia), difficoltà e/o dolore alla deglutizione, otalgie, perdita dell'olfatto, cefalea, secrezioni nasali e sensazione di naso chiuso, mancanza di respiro, nausea e sensazione di avere un corpo estraneo in gola.<sup>21</sup>

La diagnosi si avvale della clinica e di esami strumentali quali ecografia, TC, RMN, PET/CT, endoscopia, e cito-istologiche attraverso biopsia e ago-aspirato, che permettono di confermare o meno la presenza della malattia sospettata e definirne l'estensione e la sua natura istopatologica. Una volta definita, è fondamentale la formulazione del trattamento più idoneo.

La stadiazione viene comunemente effettuata utilizzando il sistema TNM dell'AJCC (American Joint Committee on Cancer) in cui *T* rappresenta le dimensioni del tumore primario, *N* rappresenta l'interessamento dei linfonodi regionali e juxtaregionali e *M* rappresenta l'assenza o la presenza di metastasi.

Sono numerose le figure professionali impegnate nella diagnosi:

- medico di base, per la prevenzione secondaria e l'individuazione dei soggetti a rischio;
- otorinolaringoiatra per la diagnosi e la terapia di competenza;
- radioterapista per la stadiazione e la terapia di competenza;
- oncologo medico per la terapia di competenza.

E' ormai indiscutibile la necessità di una struttura a carattere dipartimentale che coinvolga le varie figure professionali specialistiche impiegate nella cura di queste neoplasie.<sup>34</sup>

In questo team entrano di diritto altre figure professionali quali l'infermiere, il nutrizionista, il logopedista, il dentista, lo psicologo ed eventualmente un assistente sociale per la gestione di tutte le problematiche psico-sociosanitarie correlate al trattamento e al vissuto del paziente. Si formula così un piano di assistenza personalizzato al singolo paziente, che coinvolge l'intera *équipe*.

### **1.3. Radioterapia e tossicità associate**

L'uso della radioterapia nel trattamento dei tumori ha aumentato significativamente la possibilità di remissione, migliorando anche la qualità di vita dei pazienti. Questo tipo di trattamento nasce grazie alla scoperta dei raggi X e consiste nella somministrazione di dosi ben definite di radiazioni ad alta energia, le quali interrompono la crescita cellulare interferendo nei processi riproduttivi. Dopo una grande e continua evoluzione nel miglioramento della tecnologia, oggi le tecniche più utilizzate sono la 3D-CRT (radioterapia a fasci esterni conformata sulla lesione) e la IMRT nelle sue variabili (radioterapia ad intensità modulata che consente di differenziare le dosi nel volume neoplastico limitando il danno agli organi a rischio circostanti).<sup>24</sup>

Il trattamento standard di radioterapia per i tumori nei distretti del capo-collo prevede un frazionamento convenzionale di 200 cGy al giorno, per 5 giorni a settimana, per una durata complessiva che varia dalle 5 alle 7 settimane (dose totale 60-70 Gy), spesso associato a chemioterapia.

La radioterapia nei distretti del capo-collo ha effetti collaterali ben definiti. Nonostante le tecniche di radioterapia siano diventate molto sofisticate, il rischio di insorgenza di effetti collaterali nei vari distretti radianti, pur essendo ridotto, è sicuramente ancora presente.

La comparsa degli effetti collaterali è strettamente correlata ai trattamenti e ai volumi coinvolti. Terapie associate radio-chemioterapiche manifestano un rischio maggiore di effetti collaterali, correlato al loro sinergismo di azione.<sup>13</sup> Gli effetti collaterali più comuni sono i seguenti:<sup>13</sup>

- Mucosite Orale: uno degli effetti collaterali più frequenti; la sua insorgenza e la sua intensità può incidere profondamente sulla qualità di vita (QoL) (Par. 1.4.);
- Xerostomia: strettamente correlata alla mucosite orale, si manifesta con una sensazione di secchezza delle fauci; si verifica a causa della riduzione della quantità di saliva prodotta e del suo cambiamento in composizione, in seguito all'irradiazione delle ghiandole maggiori;
- Disfagia: può essere presente ab initio per estensione di malattia e si manifesta come effetto collaterale in circa il 65% dei pazienti; è strettamente correlata alla comparsa di

mucosite e xerostomia e determina l'impossibilità ad una corretta alimentazione sia per cause meccaniche, sia per sintomatologia dolorosa;

- Dermatite cutanea: determinata da un danno cutaneo causato dalle radiazioni, è spesso complicata dall'associazione con farmaci chemioterapici; si presenta con un quadro clinico multiforme con secchezza della cute, eritema, eruzione cutanea, follicolite, eventuali soluzioni di continuo e, raramente, con quadri di sovrapposizione batterica.

#### **1.4. La mucosite orale**

La mucosa del distretto otoiatico è composta da epitelio squamoso non stratificato e tessuto connettivo. Ha un alto tasso di turnover cellulare che si completa in circa 3-5 giorni, con conseguente sostituzione orale del rivestimento della mucosa ogni 7-14 giorni. Per mucosite si intende il danno delle barriere mucose associato a terapie non chirurgiche 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. Si sviluppa nel 40% circa dei pazienti sottoposti a chemioterapia a dosi standard e nel 75% dei pazienti che ricevono chemioterapia ad alte dosi. Nei pazienti sottoposti a radioterapia nel distretto capo-collo, la prevalenza di mucosite orale è stimata al 100%.<sup>34,36</sup>

Si manifesta con infiammazione, eritema, ulcerazione della cavità orale e dolore. Di conseguenza, il dolore provoca in molti casi l'impossibilità da parte del paziente di nutrirsi regolarmente, portando al rischio di malnutrizione e di calo ponderale. Nei casi più gravi, possono manifestarsi delle infezioni batteriche o fungine a carico dei distretti coinvolti. Oltre al disagio per il paziente e all'eventuale necessità di ospedalizzazione, la sua comparsa può determinare l'interruzione anche prolungata del trattamento in corso, con conseguente riduzione/compromissione del risultato terapeutico.<sup>13, 38</sup>

I meccanismi che portano all'insorgenza della mucosite sono complessi e secondari non solo all'azione delle radiazioni ionizzanti e dei farmaci citotossici, ma anche al cambiamento dell'ecologia della flora microbica e della salivazione, con conseguente riduzione della risposta immunitaria locale. L'unione di questi fattori porta alla compromissione della funzionalità e della struttura delle cellule epiteliali che ricoprono il

cavo orale, mettendo in atto un vero e proprio processo infiammatorio e portando ad un ulteriore danno tissutale.<sup>36,50</sup> Lo sviluppo di mucosite orale dipende non solo dallo specifico protocollo terapeutico, ma anche da fattori individuali quali età, sesso, razza, compromissione sistemica, igiene orale, caratteristiche dell'epitelio, stato nutrizionale, tipo di neoplasie, secchezza orale, precedenti problematiche alla cavità orale, tabagismo e predisposizione genetica.<sup>34</sup>

Negli ultimi anni è emerso che l'estensione e la gravità della mucosite dipendono non solo dal danno diretto sul DNA, ma sono anche conseguenza di una complessa cascata di eventi biologici come risposta immunitaria innata e adattiva.

L'autore Sonis (Department of Oral Medicine, Harvard Medical School Boston), in una revisione sistematica recente<sup>53</sup>, descrive le cinque fasi della mucosite:<sup>54</sup>

- Fase 1: iniziazione, morte cellulare;
- Fase 2: segnalazione, danno genetico indotto dai radicali liberi dell'ossigeno con successiva trascrizione di fattori che inducono all'apoptosi cellulare;
- Fase 3: amplificazione, rilascio di citochine pro-infiammatorie che inducono danno tissutale;
- Fase 4: ulcerazione, lesioni di continuo con elevato rischio di sovra-infezioni;
- Fase 5: guarigione.

In radioterapia, gli studi mostrano un'incidenza di mucosite orale di alto grado compresa tra il 56% e l'85%. L'incidenza è elevata soprattutto in pazienti con tumori che richiedono volumi di trattamento più ampi (cavità orale, nell'orofaringe e rinofaringe). Tale differenza di incidenza può dipendere dalla frequente presentazione della neoplasia in stadio avanzato e dal necessario approccio terapeutico multimodale.

### **1.5. Scale di valutazione**

La valutazione del grado di mucosite orale si può ricavare mediante l'uso di numerose scale, che permettono di rilevare la severità della complicanza e quindi risultano indispensabili nella scelta del trattamento a cui sottoporre il paziente. Un sistema di valutazione, per risultare affidabile, deve rispondere a dei criteri predefiniti: <sup>11, 20, 21,27</sup>

- Validità: capacità di valutare il fenomeno per cui è stato predisposto e quindi possedere una buona validità di contenuto;
- Riproducibilità: possibilità che tutti gli utilizzatori valutino lo stesso fenomeno in modo univoco, con la stessa oggettività.

Le scale di valutazione più usate a livello internazionale sono la scala WHO (World Health Organization), la scala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), la scala OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale), la scala NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) e la scala OAG (Oral Assessment Guide) (TabellaII). Come riportato nella Tabella I, le scale citate si basano su una scala numerica in ordine crescente di gravità. <sup>11, 20, 27</sup>

**Tabella I : Gradi di mucosite e parametri di valutazione delle scale più utilizzate**

		WHO	RTOG	OMAS	NCI-CTCAE
<b>Gradi di mucosite e parametri di valutazione</b>	0	Nessun sintomo	Mucosa integra	Nessun cambiamento di colore della mucosa e nessuna lesione	/
	1	Dolore senza ulcere	Eritema della mucosa	Aumento intensità del colorito della mucosa e lesioni < 1cm <sup>2</sup>	Asintomatica o sintomi lievi, intervento non indicato
	2	Dolore alla mucosa con ulcere, alimentazione normale	Placche e aree di lesione < 1,5cm	Mucosa di color sangue vivo e lesioni > 1cm <sup>2</sup> e < 3cm <sup>2</sup>	Dolore moderato, non interferenza con l'assunzione orale di cibo, indicata modifica dietetica
	3	Il paziente riesce ad assumere solo dieta liquida	Aree di lesione confluenti > 1,5cm	Superficie delle lesioni > 3cm <sup>2</sup>	Dolore severo, interferenza con l'assunzione orale di cibo
	4	Il paziente non riesce né a mangiare né a bere	Necrosi o ulcerazioni profonde, +/- sanguinamento	/	Conseguenze che mettono a rischio la vita, intervento urgente indicato
	5	/	/	/	Morte

**Tabella II: Scala OAG (Oral Assessment Guide)**

CATEGORIA	VALUTAZIONE	MISURAZIONE	CLASSIFICAZIONE NUMERICA E DESCRITTIVA		
			1	2	3
<b>Voce</b>	Uditiva	Conversare con il paziente	Normale	Bassa o rauca (disfonia)	Difficoltà o dolore a parlare
<b>Deglutizione</b>	Osservazione	Chiedere al paziente di deglutire. Valutare il riflesso faringeo: premere delicatamente con l'abbassalingua la base della lingua	Deglutizione normale	Dolore alla deglutizione (Odinofagia)	Impossibilità a deglutire
<b>Labbra</b>	Visivo- Palpatoria	Palpare e osservare l'aspetto dei tessuti	Mucosa liscia, idratata e colorito roseo	Secche e screpolate	Ulcerate o sanguinanti
<b>Lingua</b>	Visivo- Palpatoria	Palpare e osservare l'aspetto dei tessuti	Colorito roseo, mucosa idratata e papille presenti	Papille assenti o ricoperte di aree biancastre. Presenza o meno di eritema	Presenza di vesciche o mucosa screpolata
<b>Saliva</b>	Abbassalingua	Toccare il centro della lingua e il pavimento del cavo orale	Normale	Densa o vischiosa	Assente
<b>Mucosa orale</b>	Visiva	Osservare l'aspetto dei tessuti	Colorito roseo e idratata	Arrossata o ricoperta da aree biancastre. Ulcere assenti	Ulcere, presenza o meno di sanguinamento
<b>Gengiva</b>	Abbassalingua - visiva	Premere delicatamente le gengive con la punta dell'abbassalingua	Colorito roseo e compatta	Edematosa, presenza o meno di eritema	Sanguinamento spontaneo o successivo alla pressione
<b>Denti o protesi</b>	Visiva	Osservare i denti o l'area che sostiene la protesi	Puliti	Placca dentaria localizzata	Placca dentaria generalizzata (gengive e denti)

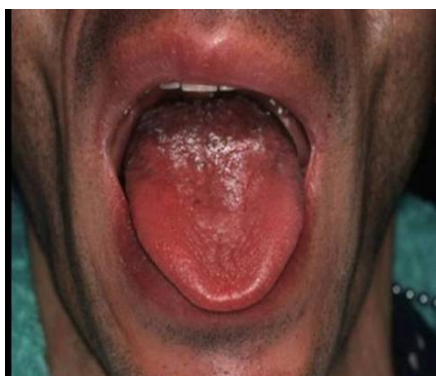
Viene eseguita la somma di tutti i punti:

- fino a 8 punti: nessuna mucosite;
- 9 - 16 punti: mucosite moderata;
- 17 - 24 punti: mucosite grave

Le scale attualmente più utilizzate in Italia sono la NCI-CTCAE, la WHO e la OAG, recentemente validata.<sup>11</sup> La scala WHO prende in considerazione i vari gradi di sintomatologia. Le scale RTOG e OMAS valutano il dato obiettivo. La NCI-CTCAE correla la sintomatologia con l'obiettività clinica (Immagini 1-4).

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

La scala di valutazione NCI-CTCAE, nella sua versione 4.0, suggerisce trattamenti specifici e adeguati al grado di mucosite presente.<sup>13</sup> I trattamenti più comuni per la mucosite orale prevedono l'uso di farmaci steroidei topici, antimicotici e collutori a base di clorexidina. In letteratura vengono recentemente riportate strategie alternative per la prevenzione e trattamento della mucosite, quali l'uso topico di aloe vera, calendula, sodio bicarbonato, camomilla, estratto di manuka e miele. Quest'ultimo, tra le terapie di origine naturale, è ritenuto il più efficace, considerando anche l'economicità e la facile reperibilità del prodotto.<sup>17, 58</sup>



**Immagine 1: (NCI) Mucosite di grado 1**



**Immagine 2: (NCI) Mucosite di grado 2**



**Immagine 3: (NCI) Mucosite di grado 3**



**Immagine 4: (NCI) Mucosite di grado 4**



## 1.6. Studi presenti in letteratura sull'utilizzo del miele in radioterapia

Il miele è una delle più antiche terapie naturali conosciute e risale al 3000 a.C. Oggi, nella medicina tradizionale, come citato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), il miele è usato per il trattamento dei segni e sintomi delle infezioni delle prime vie respiratorie, specialmente per la tosse.

La composizione del miele varia secondo la sorgente, la stagione, le piante dalle quali le api ricavano il nettare e le modalità di produzione. Mediamente è composto da un 80% di zuccheri (glucosio, fruttosio, saccarosio, maltosio), da un 17-20% di acqua e da un 4% di altre sostanze quali proteine, minerali, vitamine, acidi organici e antiossidanti (fenoli, enzimi, flavonoidi, amminoacidi), grazie alle quali esercita un'azione antinfiammatoria e antibiotica.<sup>17, 57</sup>

Le più comuni forme di contaminazione provengono da pesticidi, antibiotici e antiacari, usati dagli apicoltori e dalle aziende produttrici. Per questo motivo, il miele di origine biologica e non chimicamente trattato mantiene intatte le sue proprietà.

Sono stati effettuati numerosi studi sull'uso del miele in radioterapia. Tra i più evidenti si riportano:

- Bardy et al.<sup>3</sup> (2008): trial clinico randomizzato che aveva come scopo la sperimentazione del miele di manuka nel trattamento della mucosite indotta da radioterapia. Sono stati arruolati 131 pazienti, di cui 64 trattati preventivamente con 20ml di miele e i rimanenti con placebo, 4 volte al giorno per 6 settimane. Sono stati valutati mediante scala RTOG. L'analisi dei due bracci di studio non ha dimostrato dati statisticamente significativi in relazione alla prevenzione della mucosite orale;
- Motallebnejad et al.<sup>35</sup> (2008): trial clinico randomizzato a singolo cieco che aveva come obiettivo la sperimentazione del miele nella prevenzione della mucosite indotta da radioterapia. Sono stati arruolati 40 pazienti con neoplasia nei distretti del capo-collo di cui 20 hanno assunto il miele (20ml 15 minuti prima, 15 minuti dopo e 6 ore dopo la seduta di radioterapia) come prevenzione, mentre i rimanenti hanno seguito una prevenzione standard. I pazienti sono stati valutati settimanalmente mediante compilazione della scala OMAS. Sono stati ottenuti risultati statisticamente significativi

che dimostrano una riduzione dei casi di mucosite moderata/grave nel gruppo dei pazienti che hanno assunto miele come prevenzione;

- Rashad et al.<sup>42</sup> (2009): trial clinico randomizzato avente come scopo la valutazione dell'efficacia del miele come profilassi per la prevenzione della mucosite da radioterapia. Sono stati arruolati 40 pazienti con neoplasia al capo-collo divisi in due gruppi. Il primo gruppo ha assunto il miele come metodo di prevenzione, il secondo gruppo ha seguito un metodo di prevenzione standard. Si sono ottenuti risultati statisticamente significativi, che dimostrano l'efficacia del metodo di prevenzione a base di miele;
- Khanal et al.<sup>25</sup> (2010): trial clinico randomizzato e controllato, a singolo cieco, che ha come scopo il confronto tra l'applicazione di miele e l'uso di lidocaina come prevenzione della mucosite nei pazienti radiotrattati. Sono stati arruolati 40 pazienti divisi equamente in due gruppi. Solo 1 paziente su 20 nel gruppo avente il miele come prevenzione ha sviluppato un alto grado di mucosite. Lo studio è risultato statisticamente significativo e ha dimostrato i benefici del miele come metodo di prevenzione;
- Sadaksharam et al.<sup>46</sup> (2012): trial clinico randomizzato, che ha come scopo il confronto tra l'applicazione di vari metodi di prevenzione della mucosite orale. Sono stati arruolati 60 pazienti divisi in tre gruppi di cui il primo avente il miele come metodo di prevenzione, il secondo la benzidamina cloridrato, il terzo la soluzione salina al 0,9%. Il metodo di prevenzione a base di miele è risultato più efficace;
- Raessi et al.<sup>41</sup> (2014): trial clinico randomizzato e controllato, a doppio cieco, che ha come obiettivo la valutazione degli effetti terapeutici di diverse modalità di trattamento: steroidi topici, miele e miele addizionato a caffè. Sono stati arruolati 62 pazienti. Il metodo di prevenzione ritenuto più efficace è la combinazione di caffè e miele, nonostante tutti e tre i metodi abbiano dato buoni risultati;
- Hawley et al.<sup>22</sup> (2014): trial clinico randomizzato e controllato, a doppio cieco, che ha come obiettivo il confronto tra l'uso del miele di manuka e un placebo come prevenzione della mucosite orale da radioterapia. Sono state utilizzate le scale RTOG e WHO per la valutazione settimanale di 106 pazienti arruolati nello studio, di cui 54 con prevenzione con miele e 52 con prevenzione con placebo. Non sono stati raggiunti risultati significativi.

## CAPITOLO 2 - MATERIALI E METODI

### 2.1. Obiettivo dello studio

Valutare gli effetti del miele associato ad un intervento educativo come strategia alternativa di prevenzione per la mucosite orale causata da radioterapia o radioterapia associata a chemioterapia in pazienti con patologia neoplastica otoiatica.

### 2.2. Disegno di studio

E' stato condotto uno studio *simil* caso-controllo: sono stati identificati due gruppi di pazienti da una stessa tipologia di popolazione, appartenenti a due tempi distinti.

Il presente studio valuta come gruppo di controllo pazienti già sottoposti a trattamento radiante o chemio/radiante, mentre il gruppo dei casi è rappresentato da pazienti con patologia otoiatica afferenti all'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale dell'Angelo nel periodo 25 luglio/24 ottobre.

La scelta di questa tipologia di studio è determinata dal breve periodo di osservazione e dal conseguente numero ridotto di casi.

### 2.3. Campione e setting

Si è effettuata la selezione del campione mediante divisione dei pazienti in due gruppi:

- Gruppo A (controlli): pazienti maggiorenni, non diabetici, vigili e orientati, con capacità cognitive conservate, affetti da neoplasia capo-collo e già sottoposti a trattamento radiante o chemio/radiante presso l'U.O. di Radioterapia dell'Ospedale dell'Angelo a Mestre nel periodo novembre 2014/aprile 2015.
- Gruppo B (casi): pazienti maggiorenni, non diabetici, vigili e orientati, con capacità cognitive conservate, affetti da neoplasia capo-collo e afferenti alla U.O. di Radioterapia dell'Ospedale dell'Angelo a Mestre da Luglio 2015 a Ottobre 2015. I pazienti inclusi nel gruppo dei casi, al momento della selezione del campione, non sono mai stati sottoposti a radioterapia e non presentano segni e sintomi di mucosite orale.

Da entrambi i campioni sono stati esclusi:

- pazienti affetti da diabete (nonostante una recente pubblicazione abbia elencato le proprietà benefiche del miele in pazienti affetti da diabete mellito <sup>(18)</sup>, ma è ancora in fase di studio)
- pazienti intolleranti o allergici al miele
- pazienti con capacità cognitive compromesse
- pazienti che presentano condizioni cliniche complesse
- pazienti che non hanno dato il consenso alla partecipazione allo studio
- pazienti con neoplasia laringea limitata al piano cordale (pT1-stadio I)

#### **2.4. Strumenti utilizzati**

Per l'analisi dei controlli sono state consultate le cartelle cliniche di pazienti già sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia ed è stato valutato il trattamento preventivo a cui sono stati sottoposti. Sono state riportate in una tabella (Allegato 1) caratteristiche quali età, genere, condizioni cliniche, patologie concomitanti, fattori di rischio, localizzazione del tumore, segni e sintomi, stadiazione, piano di trattamento, dose di radioterapia effettuata, numero di sedute, eventuale calo ponderale in corso di radioterapia, grado di mucosite per settimana.

Per l'analisi dei casi, è stato impostato un colloquio preliminare durante il quale sono state ricavate caratteristiche quali età, genere, condizioni cliniche, patologie concomitanti, fattori di rischio, localizzazione del tumore, segni e sintomi, stadiazione, piano di trattamento, dose di radioterapia, numero di sedute (Allegato 2).

Per una corretta educazione alla prevenzione, è stato consegnato al paziente un opuscolo informativo contenente tutte le informazioni necessarie riguardanti le norme comportamentali da tenere durante la terapia relative all'alimentazione, all'igiene orale e alle modalità di assunzione del miele (Allegato 3). Gli obiettivi del trattamento nutrizionale riguardano la conservazione della massa magra corporea, il miglioramento dello stato immunitario, la riduzione del rischio di complicazioni chirurgiche (se effettuate), il miglioramento dello stato funzionale e il miglioramento della qualità di vita. <sup>6</sup>

Per la costruzione di questo opuscolo sono state consultate le linee guida redatte dall'AIOM,<sup>29</sup> altre pubblicazioni relative la prevenzione della mucosite orale in radioterapia, <sup>2, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 16, 19, 27, 28, 32, 34, 45, 49, 55</sup> e studi riguardanti l'uso del miele e le rispettive modalità d'impiego. <sup>3, 4, 7, 10, 17, 22, 23, 25, 41, 42, 43, 52, 56, 58</sup>

E' stata assegnata maggiore priorità e importanza alle meta-analisi e revisioni sistematiche, seconda priorità all'analisi di trial clinici randomizzati, terza priorità agli studi sperimentali e quarta priorità agli studi retrospettivi.

In base a questa analisi, si distinguono i comportamenti corretti da quelli scorretti e sono stati inseriti in un elenco (Allegato 3). Sono state inoltre proposte tre tabelle "visive" (Immagini 6, 7, 8), nelle quali sono riassunti tali comportamenti in modo chiaro e univoco, tali da risultare al paziente più leggibili e immediati.

SI	NO
CIBI TRITATI, MORBIDI (pane da tramezzini, carni morbide, uova, purè, dolci morbidi)	CIBI SECCHI E DURI (pane croccante, cibi croccanti, cibi secchi, carni dure, biscotti duri, torrone)
Salse delicate, panna, yogurt, MIELE	BEVANDE ALCOLICHE O SUPERALCOLICHE, GASATE E ACIDE (caffè, succhi di agrumi, vino, gingerino, coca-cola ecc)
OLIO DI SEMI DI MAIS O DI RISO	CONDIMENTI SAPORITI O PICCANTI (concentrato di pomodoro, aglio, acciughe soffritti)
FRUTTA MATURA	FRUTTA POCO MATURA E ACIDA (agrumi, kiwi, ananas, banana, pere)
SALE A COTTURA ULTIMATA	SALE IN COTTURA
CIBI FRESCHI O TEMPERATURA AMBIENTE	CIBI TROPPO CALDI

**Immagine 5: Indicazioni per un'adeguata alimentazione**

SI	NO
PULITI E ASCIUTTI I PRESIDII DI PULIZIA	MANTENERE I PRESIDII BAGNATI IN SCATOLINE CHIUSE
PULIRE ACCURATAMENTE EVENTUALI PROTESI	MANTENERE LA PROTESI BAGNATA E NON PULITA NELLA SCATOLA
SCIACQUI CON BICARBONATO DI SODIO	USARE SEMPRE LO STESSO SPAZZOLINO
LAVARE I DENTI DELICATAMENTE DOPO I PASTI, LA MATTINA E PRIMA DI CORICARSI	USARE SPAZZOLINI A SETOLE RIGIDE
SOSTITUIRE LO SPAZZOLINO OGNI 3 SETTIMANE	COLLUTORI CON ALCOL O FENOLI
UTILIZZARE DELICATAMENTE IL FILO INTERDENTALE (se non provoca dolore)	DENTIFRICI ABRASIVI
DENTIFRICI AL FLUORO	

**Immagine 6: Indicazioni per una corretta igiene orale**

<b>TIPO DI MIELE</b>	Miele di origine biologica, non chimicamente trattato. Il miele ricavato da naturali processi di lavorazione mantiene intatte le proprietà antinfiammatorie e antibiotiche.
<b>QUANTO</b>	20ml di miele puro (un cucchiaino da cucina), trattenuto in bocca per 20 secondi e ingoiarlo lentamente. Così assunto, favorisce la formazione di una barriera protettiva sulla mucosa
<b>QUANDO</b>	15 minuti prima, 15 minuti dopo e a distanza di 6 ore dal trattamento di radioterapia
<b>PER QUANTO TEMPO</b>	Per tutta la durata della radioterapia

### **Immagine 7: Indicazioni per l'uso del miele**

Per la valutazione settimanale del grado di mucosite orale si è scelto di utilizzare le scale OAG e WHO (vd. Paragrafo 1.5, pag 8-10), in quanto la prima prende in considerazione un maggior numero di caratteristiche e quindi risulta più precisa e oggettiva, la seconda è una scala approvata internazionalmente ed è già in uso nell'Unità Operativa di Radioterapia dove si svolge lo studio e valuta prevalentemente la sintomatologia correlata alla mucosite.

### **2.5. Fasi dello studio**

Lo studio condotto è stato articolato nelle seguenti fasi:

- Fase 1 preliminare (aprile/giugno): ricerca in letteratura inerente l'argomento e analisi del contesto oggetto di indagine. Redazione di un opuscolo informativo predisposto ad hoc (Allegato 3) e definizione delle modalità di colloquio con i pazienti;
- Fase 2 (luglio): consultazione delle cartelle cliniche di pazienti già sottoposti a radioterapia nel distretto capo-collo e registrazione dei dati;
- Fase 3 (luglio/ottobre): previo consenso informato, sono stati arruolati i pazienti a cui somministrare il miele. E' stato eseguito un colloquio preliminare durante il quale si è cercato di sensibilizzare il paziente alla prevenzione della mucosite del cavo orale e consegnato un opuscolo informativo. La valutazione dello stato delle mucose è stata eseguita settimanalmente mediante ispezione della cavità orale nella stessa stanza e con la stessa luce e sono state compilate le scale WHO e OAG;
- Fase 4 (ottobre): analisi e confronto dei dati. Presentazione dei risultati all'Unità Operativa di Radioterapia.

## CAPITOLO 3 - RISULTATI

### 3.1. Descrizione del campione

Il campione dei “controlli” (gruppo A) è rappresentato dal gruppo di pazienti a cui è stata proposta la prevenzione standard. Sono state consultate le cartelle cliniche di 29 pazienti affetti da neoplasia nel distretto capo-collo. Sono stati esclusi dallo studio 4 pazienti poiché diabetici, 7 pazienti per mancanza di dati precisi riguardanti l’insorgenza o il decorso della mucosite orale e 2 pazienti per mancata attivazione del trattamento radioterapico a causa del peggioramento delle condizioni cliniche. Dei 16 pazienti rimanenti ne sono stati selezionati 10 mediante metodo di appaiamento (matching), aventi caratteristiche di età, condizioni cliniche, patologia e stadiazione simili a quelli del campione dei “casi”, al fine di avere un confronto più preciso e affidabile. Le caratteristiche dei 10 pazienti rimanenti si riportano in Allegato 1 e sono state riassunte nella Tabella III e nella Tabella IV.

**Tabella III: Caratteristiche socio-demografiche del gruppo A (controlli)**

<b>Numero di pazienti inclusi nello studio</b>	<b>10</b>
<b>Genere</b>	Uomini 8
	Donne 2
<b>Età</b>	Minima 48 anni
	Media 65 anni
	Massima 81 anni

**Tabella IV: Caratteristiche cliniche del gruppo A (controlli)**

		n° pazienti	%
<b>Fattore di rischio: Fumo</b>	Si	2	20
	Pregresso	6	60
	No	2	20
<b>Fattore di rischio: Alcool</b>	Si	3	30
	Pregresso	3	30
	No	4	40
<b>Intervento chirurgico in sede neoplastica</b>	Si	5	50
	No	5	50
<b>Localizzazione della neoplasia</b>	Laringe	6	60
	Orofaringe	2	20
	Cavità Orale	2	20
	Rinofaringe	0	0
<b>Piano di trattamento</b>	RT esclusiva	5	50
	CT + RT non concomitanti	2	20
	CT + RT concomitanti	3	30

Il campione dei “casi” (gruppo B) è rappresentato da un gruppo di pazienti a cui è stata proposta la prevenzione a base di miele associato ad un intervento educativo. Sono stati arruolati 11 pazienti, dei quali 1 paziente non è stato considerato valutabile poiché, durante la seconda settimana di radioterapia, il trattamento è stato sospeso per peggioramento delle condizioni cliniche generali. Le caratteristiche dei 10 pazienti rimanenti si riportano in Allegato 2 e sono state riassunte nella Tabella V e nella Tabella VI.

**Tabella V: Caratteristiche socio-demografiche del gruppo B (casi)**

<b>Numero di pazienti inclusi nello studio</b>		<b>10</b>
<b>Genere</b>	Uomini	8
	Donne	2
<b>Età</b>	Minima	45 anni
	Media	62 anni
	Massima	86 anni

**Tabella VI: Caratteristiche cliniche del gruppo B (casi)**

		n° pazienti	%
<b>Fattore di rischio: Fumo</b>	Si	2	20
	Pregresso	5	50
	No	3	30
<b>Fattore di rischio: Alcool</b>	Si	2	20
	Pregresso	4	40
	No	4	40
<b>Intervento chirurgico in sede neoplastica</b>	Si	5	50
	No	5	50
<b>Localizzazione della neoplasia</b>	Laringe	5	50
	Orofaringe	2	20
	Cavità Orale	1	10
	Rinofaringe	2	20
<b>Piano di trattamento</b>	RT esclusiva	5	50
	CT + RT non concomitanti	2	20
	CT + RT concomitanti	3	30

### 3.2. Analisi descrittiva dei risultati

Le tabelle VII e VIII riportano i dati relativi al grado di mucosite orale per gruppo di pazienti e relativa settimana. La valutazione del grado di mucosite riportata, fa riferimento alla classificazione WHO, già in uso nell'Unità Operativa di Radioterapia dove si svolge lo studio e quindi comparabile con i dati ricavati dalle cartelle cliniche.



**Tabella VII: Grado di Mucosite per settimana nei pazienti del gruppo A**

	Paziente									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Settimana 1</b>	G1	G1	G1	G1	G0	G0	G0	G0	G0	G0
<b>Settimana 2</b>	G1	G2	G1	G1	G0	G1	G1	G1	G0	G1
<b>Settimana 3</b>	G2	G2	G2	G2	G1	G2	G2	G2	G1	G2
<b>Settimana 4</b>	G2	G2	G2	G3	G2	G2	G2	G2	G1	G2
<b>Settimana 5</b>	G3	G2	G2	G3	G2	G1	G2	G2	G1	G1
<b>Settimana 6</b>	G3	G3	G2	G3	G2	G1	G2	G3	G1	G1

**Tabella VIII: Grado di Mucosite per settimana nei pazienti del gruppo B**

	Paziente									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Settimana 1</b>	G0	G1	G0	G0	G0	G0	G0	G0	G0	G0
<b>Settimana 2</b>	G0	G1	G1	G0	G1	G0	G0	G1	G0	G0
<b>Settimana 3</b>	G1	G1	G1	G1	G1	G0	G1	G2	G1	G1
<b>Settimana 4</b>	G1	G1	G1	G1	G1	G0	G0	G2	G1	G1
<b>Settimana 5</b>	G1	G1	G1	G1	G1	G0	G1	G2	G1	G1
<b>Settimana 6</b>	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G1	G2	G1	G1

Dalle due tabelle si ricava che il gruppo A complessivamente ha raggiunto gradi maggiori di mucosite e in tempi più brevi rispetto al gruppo B.

La frequenza di tossicità G1 alla prima settimana risulta maggiore nel gruppo A (4) rispetto al gruppo B (1). Nella seconda settimana si rileva un caso di mucosite G2 in un paziente del gruppo A, mentre nel gruppo B tale grado viene rilevato in un paziente alla terza settimana di terapia. Il paziente 4 appartenente al gruppo A raggiunge un G3 di mucosite nella quarta settimana, grado raggiunto da nessun paziente del gruppo B.

Nella tabella IX si riporta un riepilogo dei gradi di insorgenza di mucosite orale per gruppo

**Tabella IX: Numero di pazienti per grado di mucosite sviluppato**

	Gruppo A	Gruppo B
Pazienti che sviluppano G1	10	10
Pazienti che sviluppano G2	9	1
Pazienti che sviluppano G3	3	0
Pazienti che sviluppano G4	0	0

Si ricava che in entrambi i gruppi tutti i pazienti sviluppano un grado di mucosite orale pari a G1. Il numero di pazienti che sviluppa una tossicità G2 è maggiore nel gruppo A (9) rispetto al gruppo B (1). La comparsa di mucosite orale G3 si evidenzia solo nel gruppo A (3).

E' stata valutata la differenza tra i due gruppi riguardo lo sviluppo di un grado 2 di mucosite orale mediante test esatto di Fisher, in quanto il campione analizzato risulta ridotto. Si prende come dato soglia la probabilità di verifica inferiore o uguale al 5%, considerando lo studio statisticamente significativo per valori stimati di  $p < 0,05$ . Dai calcoli effettuati si ottiene una stima di  $p = 0,001$ .

Si calcola l'Odds Ratio (nel presente studio, stimato per l'insorgenza di tossicità G2,  $OR=81$ ), ma l'alta variabilità delle stime statistiche, causata da un esiguo numero di pazienti, giustifica la non validità del valore ottenuto.

Si può calcolare il rischio relativo riguardo l'insorgenza di un grado 2 di mucosite orale, pur considerando che anche tale valore è soggetto ad alta probabilità di errore, data la tipologia mista dello studio e dato il numero esiguo di casi-controlli ( $RR = 9$ ).

Nella tabella X vengono riportate le frequenze complessive relative ai gradi di mucosite nelle sei settimane.

**Tabella X: Frequenza dei gradi di mucosite orale nelle sei settimane per gruppo**

	SETTIMANA						Totale
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	
<b>GRUPPO A</b>							<b>Totale</b>
<b>GRADO 0</b>	6	2	0	0	0	0	<b>8</b>
<b>GRADO 1</b>	4	7	2	1	3	3	<b>20</b>
<b>GRADO 2</b>	0	1	8	8	5	3	<b>25</b>
<b>GRADO 3</b>	0	0	0	1	2	4	<b>7</b>
<b>GRADO 4</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>GRUPPO B</b>							<b>Totale</b>
<b>GRADO 0</b>	9	6	1	2	1	0	<b>19</b>
<b>GRADO 1</b>	1	4	8	7	8	9	<b>37</b>
<b>GRADO 2</b>	0	0	1	1	1	1	<b>4</b>
<b>GRADO 3</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>
<b>GRADO 4</b>	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>

Su un totale di 60 rilevazioni a gruppo:

- La frequenza del grado 0 (G0) risulta minore nel gruppo A (8) rispetto al gruppo B (19);
- La frequenza del grado 1 (G1) risulta minore nel gruppo A (20) rispetto al gruppo B (37);
- La frequenza del grado 2 (G2) risulta maggiore nel gruppo A (25) rispetto al gruppo B (4);
- La frequenza del grado 3 (G3) è presente solo nel gruppo A (7);
- La frequenza del grado 4 (G4) risulta essere nulla in entrambi i gruppi.

Si riportano in Tabella XI i dati relativi al calo ponderale. Si rileva che il tasso di incidenza di calo ponderale nel gruppo A(8) è maggiore di quello nel gruppo B(3).

**Tabella XI: Frequenze di calo ponderale per gruppo**

	Gruppo A	Gruppo B
<b>Pazienti che subiscono calo ponderale</b>	8	3
<b>Pazienti che mantengono il loro peso</b>	2	7

E' stata valutata la differenza tra i due gruppi riguardo lo sviluppo di calo ponderale mediante test esatto di Fisher, in quanto il campione analizzato risulta ridotto. Si prende come dato soglia la probabilità di verifica inferiore o uguale al 5%, considerando lo studio statisticamente significativo per valori stimati di  $p < 0,05$ . Dai calcoli effettuati si ottiene una stima di  $p = 0,07$ .

Si calcola l'Odds Ratio (nel presente studio, stimato per il calo ponderale,  $OR=9$ ), ma l'alta variabilità delle stime statistiche, causata da un esiguo numero di pazienti, giustifica la non validità del valore ottenuto.

Si può calcolare il rischio relativo riguardo l'insorgenza di calo ponderale, pur considerando che anche tale valore è soggetto ad alta probabilità di errore, data la tipologia mista dello studio e dato il numero esiguo di casi-controlli ( $RR = 3$ ).

Non sono stati ricavati dati statisticamente significativi riguardo la correlazione tra il grado di mucosite e la tipologia di trattamento (radioterapia esclusiva, radioterapia e chemioterapia non concomitanti o radioterapia e chemioterapia concomitanti). Ugualmente, non si sono ricavati dati precisi riguardo la relazione tra intervento chirurgico in sede neoplastica e maggiore tendenza a sviluppare mucosite orale.

## CAPITOLO 4: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

### 4.1. Discussione dei risultati

Come è emerso dagli articoli presenti in letteratura,<sup>27,34</sup> il carcinoma squamocellulare rappresenta la tipologia di neoplasia più frequente nei distretti del capo-collo. Nel presente studio, tutti i pazienti sono affetti da tale tipologia di tumore. La localizzazione più frequente nella coorte in analisi è la laringe (50-60% dei pazienti di ciascun gruppo), seguita da orofaringe (20% di ciascun gruppo), rinofaringe (20% dei casi) e cavità orale (10-20% di ciascun gruppo).

Analogamente agli studi in letteratura,<sup>27,34</sup> si ha la maggioranza del genere maschile con una prevalenza dell'80% in entrambi i gruppi e l'età media è superiore a 60 anni.

Fumo e alcool sono i principali fattori di rischio rilevati. Il 20% dei pazienti di entrambi i gruppi attualmente fa uso di fumo di tabacco e il 20-30% fa uso di alcool. Il 50-60% dei pazienti di ciascun gruppo ha smesso di fumare in precedenza o in concomitanza della patologia e solo il 20-30% non ne ha mai fatto uso. Il 30-40% dei pazienti di ciascun gruppo attualmente fa uso di alcool e il 40% non ne ha mai fatto uso.

Contrariamente ad altri studi,<sup>25,35,41,42</sup> si ritiene di fondamentale importanza l'eventuale intervento chirurgico effettuato in sede neoplastica perché, essendo una procedura invasiva, può alterare le dinamiche immunitarie della sede trattata. Il 50% dei pazienti di ciascun gruppo è stato trattato chirurgicamente e, dai dati emersi, si evidenzia come tali pazienti, sottoposti a radioterapia, abbiano presentato una maggiore tendenza a sviluppare complicanze.

Per quanto riguarda il piano di trattamento, in entrambi i gruppi il 50% dei pazienti ha effettuato radioterapia esclusiva, il 30% ha effettuato contemporaneamente sedute di chemioterapia e radioterapia, mentre solo il 20% ha avuto un programma di trattamento chemio-radiante non concomitante. In entrambi i gruppi, il trattamento di radioterapia e chemioterapia concomitanti è risultato maggiormente aggressivo nei confronti della mucosa orale e della cute colpita.

Dai risultati del presente studio emerge che i pazienti del gruppo di controllo hanno sviluppato gradi maggiori di mucosite e in tempi più brevi rispetto al gruppo dei casi. Si

indagano ora i diversi aspetti che meglio possono descrivere e definire le differenze tra i due gruppi.

Analogamente a quanto riportato in letteratura,<sup>3,57</sup> tutti i pazienti riferiscono una perdita di gusto del cibo a metà trattamento e molti pazienti hanno introdotto, oltre alle indicazioni fornite, ulteriori strategie di prevenzione, implementando anche l'uso di caramelle al miele da assumere a piacimento. Durante le valutazioni settimanali dei pazienti che assumono il miele, si è potuto notare che l'insorgenza di mucosite si localizza soprattutto nella parte posteriore della cavità orale, facendo supporre una reale ed evidente efficacia della barriera protettiva creata dall'applicazione topica del miele. La sintomatologia riportata dai pazienti era prevalentemente riferita alla regione posteriore dell'orofaringe e alla regione ipofaringo-laringea. Nell'orofaringe, infatti, la deglutizione fisiologica continua impedisce al miele di stazionare e di creare, di conseguenza, un adeguato film protettivo.

Dall'analisi dei risultati si riportano, come da obiettivo, dati statisticamente significativi per la differenza dei gradi di insorgenza di mucosite orale per gruppo. Nonostante il numero ridotto di pazienti in studio, si può affermare che il gruppo dei casi presenta una maggiore resistenza alla mucosite orale, sia nei pazienti chemio-radiotrattati, sia in quelli solo radiotrattati.

Si consideri ora il calo ponderale come complicanza dovuta al ridotto introito di sostanze nutritive e cibo a causa della mucosite orale. Il 70% dei pazienti che hanno assunto il miele come metodo di prevenzione e che hanno seguito le indicazioni nutrizionali e igieniche hanno mantenuto il loro peso, contro il 20% dei pazienti con prevenzione standard. Per questo aspetto, non sono stati ricavati dati statisticamente significativi, nonostante i risultati ottenuti mettano in evidenza che la tipologia di prevenzione incide in modo importante anche sulla perdita di peso.

Contrariamente agli studi analizzati,<sup>1,3,22,25,35,41,42</sup> nei quali il regime alimentare e igienico vengono considerati solo in parte, dal presente studio risulta di fondamentale importanza impostare un intervento educativo e stabilire una comunicazione efficace con il paziente e con i *caregiver*. I pazienti, infatti, riferiscono di aver avvertito una completa presa in carico sia dal punto di vista clinico, sia dal punto di vista psicologico, creando, nelle varie sedute di valutazione, un vero e proprio momento di *counseling*, in cui il paziente può esprimere,

oltre che i suoi bisogni, anche eventuali difficoltà e preoccupazioni. Si riportano testimonianze di pazienti che hanno valutato come molto utile l'opuscolo con le indicazioni alimentari e igieniche, poiché durante la settimana sono riusciti a gestire meglio l'alimentazione e si sono dedicati con maggiore attenzione alla cura del cavo orale. Come rilevato in letteratura,<sup>2</sup> infatti, le informazioni verbali vengono molto spesso dimenticate e creano ulteriori ansie, dettate dalla paura di non riuscire a seguire quanto indicato.

Alcuni pazienti, inoltre, incuriositi dalle proprietà del miele, hanno effettuato ricerche a loro volta, procurandosi miele di origine biologica da produttori locali e introducendolo nella loro dieta quotidiana, oltre alle tre applicazioni giornaliere. Secondo quanto da loro riferito, avere la possibilità di prendersi cura di sé, provando a prevenire le complicanze della terapia, ha comportato una maggiore capacità di controllo e consapevolezza.

#### **4.2. Conclusioni**

Nonostante la valutazione, la prevenzione ed il trattamento della mucosite orale nella pratica clinica risultano ancora non definiti in modo chiaro e univoco, si può concludere che il miele, unito ad una adeguata educazione alimentare e igienica, sembra essere efficace come supporto nella prevenzione di questa problematica, che rimane comunque l'effetto collaterale più frequente e di difficile risoluzione nei pazienti che vengono sottoposti a radioterapia in ambito otiatico.

Dal punto di vista assistenziale, l'infermiere ha un ruolo fondamentale nell'accompagnare il paziente nel percorso della radioterapia, occupandosi non solo della prevenzione delle complicanze fisiche, ma anche della sfera psicologica.

#### **4.3. Limiti dello studio**

Lo studio effettuato presenta i seguenti limiti:

- Ridotto numero di casi analizzati per il breve periodo di osservazione;
- Difficoltà a valutare le scale di tossicità nel gruppo dei controlli per mancanza di uniformità delle varie scale di valutazione;

- Studio facilmente soggetto a Confounding Bias, cioè a intervento di variabili indipendenti addizionali (fattori) non conosciuti o non considerati. Tra questi rientrano il fumo o l'assunzione di alcool in corso di radioterapia da parte di qualche paziente, lo stato psicologico, l'assunzione di farmaci di auto-somministrazione;
- Non classificabile in una tipologia definita di studio. Non è considerato un Trial Clinico poiché, dato il ridotto numero di pazienti arruolabili, i “controlli” sono stati selezionati mediante consultazione delle cartelle cliniche precedenti.

#### **4.4. Implicazioni per la pratica**

Questo lavoro di tesi ha messo in evidenza il ruolo educativo e relazionale dell'infermiere in sinergia con l'*équipe*, al fine di promuovere la salute ed il benessere del paziente e della sua famiglia. L'educazione alla prevenzione deve essere considerata come il primo passo del percorso di terapia, permettendo al paziente di contribuire con il proprio comportamento al buon esito dei trattamenti.

E' fondamentale che vi sia un lavoro d'*équipe* che non rappresenti semplicemente il risultato della somma di professionalità diverse, ma diventi un processo interprofessionale nel quale i diversi operatori mettono in campo le proprie individualità e specificità professionali.

Lo studio presentato vuole porre l'attenzione sulla necessità di figure specializzate, che possano far fronte con competenze relazionali, organizzative, tecniche e clinico-assistenziali al soddisfacimento dei bisogni di educazione, formazione, prevenzione e assistenza ai pazienti. Si ritiene, inoltre, di fondamentale importanza l'aggiornamento continuo di tutti i professionisti, al fine di applicare nel percorso educativo e di assistenza al paziente le migliori e ultime evidenze.

Sulla base di queste premesse, ci si propone di continuare questo studio al fine di valutare più specificatamente l'effetto del metodo di prevenzione proposto su un campione di pazienti più ampio. Qualora venissero confermati i dati, anche sulla scorta di quanto presente già in letteratura, la prevenzione della mucosite, tramite l'impiego di prodotti naturali quali il miele, potrebbe essere presa in considerazione come buona pratica corrente.



## BIBLIOGRAFIA

- (1) Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatr Hematol Oncol* 2012 Apr; 29(3):285-292.
- (2) Araujo SN, Luz MH, da Silva GR, Andrade EM, Nunes LC, Moura RO. Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care. *Rev Lat Am Enfermagem* 2015 Feb-Apr;23(2):267-274.
- (3) Bardy J, Molassiotis A, Ryder WD, Mais K, Sykes A, Yap B, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomised trial of active manuka honey and standard oral care for radiation-induced oral mucositis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012 Apr;50(3):221-226.
- (4) Bardy J, Slevin NJ, Mais KL, Molassiotis A. A systematic review of honey uses and its potential value within oncology care. *J Clin Nurs* 2008 Oct;17(19):2604-2623.
- (5) Belgioia L, Bacigalupo A, Alterio D, Russi E, Corvò R. Management of oropharyngeal mycosis in head and neck cancer occurring during (chemo) radiotherapy: an italian radio-oncologist survey. *INTM Italy, Tj* 2015.
- (6) Bimbatti R. *L'educazione alimentare al paziente oncologico*. 2010.
- (7) Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer* 2003 Apr;11(4):242-248.
- (8) Bossi P, Granata R. *Linee guida sulla mucosite orale e gastrointestinale da terapie antitumorali*. Il Pensiero Scientifico Editore 2015;CASCO.

- (9) Bossola M. Nutritional interventions in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy: a narrative review. *Nutrients* 2015 Jan 5;7(1):265-276.
- (10) Cho HK, Jeong YM, Lee HS, Lee YJ, Hwang SH. Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck Cancer: A meta-analysis. *Laryngoscope* 2015 Mar 16.
- (11) D'Angelo D, Vellone E, Salvatori C, De Marinis MG, Alvaro R. Validity and reliability of the Italian version of the oral assessment guide. *Prof Inferm* 2013 Apr-Jun; 66(2):117-124.
- (12) De Felice F, Musio D, Terenzi V, Valentini V, Cassoni A, Tombolini M, et al. Treatment improvement and better patient care: which is the most important one in oral cavity cancer? *Radiat Oncol* 2014 Nov 27;9:263-014-0263-x.
- (13) De Sanctis V, Mazzarella G. Diagnosi e gestione delle tossicità in radioterapia oncologica. *Testa-collo* 2013.
- (14) Devi S, Singh N. Dental care during and after radiotherapy in head and neck cancer. *Natl J Maxillofac Surg* 2014 Jul-Dec;5(2):117-125.
- (15) Di Franco R, Muto M, Ravo V, Borrelli D, Pepe A, Falivene S, et al. Oral Mucositis related to Radiotherapy for Head and Neck cancer: Evaluation of the Effectiveness of a New Anti-inflammatory Product Containing Verbascoside, Polyvinylpyrrolidone, Hyaluronic Acid (Mucosyte). *Pharmaceutica Analytica Acta* 2014;5(8).
- (16) Diaz-Sanchez RM, Pachon-Ibanez J, Marin-Conde F, Rodriguez-Caballero A, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015 May 1;20(3):e378-85.

(17) Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS. Effects of honey and its mechanisms of action on the development and progression of cancer. *Molecules* 2014 Feb 21;19(2):2497-2522.

(18) Erejuwa OO, Sulaiman SA, Wahab MS. Honey--a novel antidiabetic agent. *Int J Biol Sci* 2012;8(6):913-934.

(19) Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Kruskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients* 2015 Mar 27;7(4):2145-2160.

(20) Gussgard AM, Jokstad A, Hope AJ, Wood R, Tenenbaum H. Radiation-Induced Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer: should the Signs Or the Symptoms be Measured? *J Can Dent Assoc* 2015 Jun;81:f11.

(21) Gussgard AM, Jokstad A, Wood R, Hope AJ, Tenenbaum H. Symptoms Reported by Head and Neck Cancer Patients during Radiotherapy and Association with Mucosal Ulceration Site and Size: An Observational Study. *PLoS One* 2015 Jun 10;10(6):e0129001.

(22) Hawley P, Hovan A, McGahan CE, Saunders D. A randomized placebo-controlled trial of manuka honey for radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2014 Mar; 22(3):751-761.

(23) Jensen SB, Jarvis V, Zadik Y, Barasch A, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 Nov;21(11):3223-3232.

(24) Kerr P, Myers CL, Butler J, Alessa M, Lambert P, Cooke AL. Prospective functional outcomes in sequential population based cohorts of stage III/ IV oropharyngeal carcinoma

patients treated with 3D conformal vs. intensity modulated radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 May 13;44:17-015-0068-4.

(25) Khanal B, Baliga M, Uppal N. Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010 Dec;39(12): 1181-1185.

(26) Kurnatowski P, Moqbil S, Kaczmarczyk D. Signs, symptoms and the prevalence of fungi detected from the oral cavity and pharynx of radiotherapy subjects with head and neck tumors, and their susceptibility to chemotherapeutics. *Ann Parasitol* 2014;60(3): 207-213.

(27) Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014 May 15;120(10):1453-1461.

(28) Lang DS. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Clin J Oncol Nurs* 2013 Jun;17(3):340.

(29) Licitra L, Baldi GG, Benasso M, Bossi P, Caponigro F, Ghi MG. Linee Guida Tumori della Testa e del Collo. *Aiom* 2013.

(30) Maiti PK, Ray A, Mitra TN, Jana U, Bhattacharya J, Ganguly S. The effect of honey on mucositis induced by chemoradiation in head and neck cancer. *J Indian Med Assoc* 2012 Jul;110(7):453-456.

(31) Martini F, Timmons M, Tallitsch R. *Anatomia umana*. 5a Edizione, Edises 2012.

(32) McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 Nov;21(11):3165-3177.

(33) Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, Muraglia A, Lastrucci L, Manzo R, et al. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group. *Radiat Oncol* 2014 Dec 29;9:264-014-0264-9.

(34) Ministero della Salute, Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione. Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. 2014.

(35) Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S. The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract* 2008 Mar 1;9(3):40-47.

(36) Nagarajan K. Chemo-radiotherapy induced oral mucositis during IMRT for head and neck cancer - An assessment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2015 May 1;20(3):e273-7.

(37) Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Kouloulis VE, Niscola P, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 Nov;21(11):3179-3189.

(38) Niscola P, Tendas A, De Sanctis V, Keefe D. La mucosite del cavo orale nel trattamento delle malattie neoplastiche. Mercurio Editore 2010.

(39) Pinna R, Campus G, Cumbo E, Mura I, Milia E. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Ther Clin Risk Manag* 2015 Feb 4;11:171-188.

(40) Qutob AF, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Prevention of oral mucositis in patient receiving cancer therapy: a systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol* 2013 Feb;49(2):102-107.

(41) Raeessi MA, Raeessi N, Panahi Y, Gharaie H, Davoudi SM, Saadat A, et al. "Coffee plus honey" versus "topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 2014 Aug 8;14:293-6882-14-293.

(42) Rashad UM, Al-Gezawy SM, El-Gezawy E, Azzaz AN. Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2009 Feb;123(2):223-228.

(43) Richards D. Evidence to support the use of honey for prevention of oral mucositis in cancer patients is limited. *Evid Based Dent* 2012;13(3):74.

(44) Rishi A, Ghoshal S, Verma R, Oinam AS, Patil VM, Mohinder R, et al. Comparison of concomitant boost radiotherapy against concurrent chemoradiation in locally advanced oropharyngeal cancers: a phase III randomised trial. *Radiother Oncol* 2013 Jun;107(3):317-324.

(45) Ruiz-Esquide G, Nervi B, Vargas A, Maiz A. Treatment and prevention of cancer treatment related oral mucositis. *Rev Med Chil* 2011 Mar;139(3):373-381.

(46) Sadaksharam J, Narasimhan B. Evaluating the effectiveness of topical application of natural honey and benzydamine hydrochloride in the management of radiation mucositis. *Indian Journal of Palliative Care* 2012 Sept-Dec; 18(3):190-195.

(47) Saito H, Watanabe Y, Sato K, Ikawa H, Yoshida Y, Katakura A, et al. Effects of professional oral health care on reducing the risk of chemotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2014 Nov;22(11):2935-2940.

(48) Santos RC, Dias RS, Giordani AJ, Segreto RA, Segreto HR. Mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiochemotherapy. *Rev Esc Enferm USP* 2011 Dec; 45(6):1338-1344.

(49) Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemanno J, Bossi P, van de Wetering MD, et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 Nov; 21(11):3191-3207.

(50) Smeltzer S, Bare B, Hinkle J. *Infermieristica medico-chirurgica*. Brunner Suddarth. 4a Edizione, CEA 2010;1-2.

(51) Son YR, Choi KH, Kim TG. Dysphagia in tongue cancer patients. *Ann Rehabil Med* 2015 Apr;39(2):210-217.

(52) Song JJ, Twumasi-Ankrah P, Salcido R. Systematic review and meta-analysis on the use of honey to protect from the effects of radiation-induced oral mucositis. *Adv Skin Wound Care* 2012 Jan;25(1):23-28.

(53) Sonis ST, Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*. 2015 May; 27(3):159-64.

(54) Sonis ST, Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2009 Dec;45(12):1015-20.

(55) Tirelli G, Rota D, Ufficio Comunicazione. Percorso del cancro alla laringe in otorinolaringoiatria. Accreditemento Join Commission International 2013.

(56) Werner A, Laccourreye O. Honey in otorhinolaryngology: when, why and how? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2011 Jun;128(3):133-137.

(57) Xiao C, Hanlon A, Zhang Q, Ang K, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Symptom clusters in patients with head and neck cancer receiving concurrent chemoradiotherapy. *Oral Oncol* 2013 Apr;49(4):360-366.

(58) Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, Barasch A, Jarvis V, Jensen SB, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013 Nov;21(11):3209-3221.



## ALLEGATO 1: Caratteristiche specifiche del gruppo A (controlli)

	PAZIENTI									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GENERE	F	M	M	M	M	M	M	M	F	M
ETA'	64	58	71	69	61	67	81	77	48	55
CONDIZIONI GENERALI	BUONE	BUONE	BUONE	TRACHEOSTOMIZZATO, CIRROSI EPATICA ESOTOSSICA, IPERTENSIONE ARTERIOSA, OBESO	BUONE	BUONE	IPERTENSIONE ARTERIOSA COMPENSATA	ICTUS CEREBRALE PRECEDENTE	BUONE	BUONE
FUMO	PREGRESSO	SI	SI	NO	PREGRESSO	PREGRESSO	NO	PREGRESSO	PREGRESSO	PREGRESSO
ALCOOL	SI	PREGRESSO	PREGRESSO	PREGRESSO	NO	SI	NO	NO	NO	SI
LOCALIZZAZIONE DELLA NEOPLASIA	OROFARINGE	LARINGE	CAVITA' ORALE	LARINGE	OROFARINGE	LARINGE	LARINGE	CAVITA' ORALE	LARINGE	LARINGE
STADIAZIONE	T3 N2 M0	T2 N2 MX	T3 NX M0	T4 N0 M0	T1 N2 MX	T3 N0 M0	T4 N1 M0	T4 N1 M0	T2 N0 M0	T1 N0 M0
INTERVENTO CHIRURGICO IN SEDE NEOPLASTICA	NO	NO	SI	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI
SEGNI E SINTOMI	ODINOFAGIA	DISFAGIA	ALGIE ORALI	DISFONIA	ODINOFAGIA	AFONIA, DISFAGIA	DISFAGIA	OTALGIA	SENSO DI GONFIORE IN GOLA	EMATEMESI
PIANO DI TRATTAMENTO	CT + RT non concomitanti	CT + RT concomitanti	RT	CT + RT non concomitanti	RT	RT + CT concomitanti	RT	CT + RT non concomitanti	RT	RT
NUMERO DI SEDUTE EFFETTUATE	29 su 30 previste	30	30	29 su 30 previste	30	30	35	35	30	25
DOSE DI RADIOTERAPIA RICEVUTA (Gy)	58 su 60 previsti	60	60	58 su 60 previsti	60	60	70	70	60	50
CALO PONDERALE IN CORSO DI RADIOTERAPIA	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO

Caratteristiche dei "controlli" (Gruppo A)

## ALLEGATO 2: Caratteristiche specifiche del gruppo B (casi)

		PAZIENTI									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GENERE		M	M	M	F	F	M	M	M	M	M
ETA'		68	67	45	59	53	86	58	70	62	56
CONDIZIONI GENERALI		FA PAROSSISTICA, ICTUS CEREBRALE EMORRAGICO PREGRESSO	GAMMOPATIA DI WALDESTROM	BUONE	MORBO DI BASEDOW CON TIROIDECTOMIA, POLINEUROPATIA AA INFERIORI SU BASE DISIMMUNE, PREGRESSO K MAMMELLA	PRECEDENTE TIROIDITE SUBACUTA	PREGRESSO IMA	BUONE	BUONE	TRACHEOSTOMIZZATO, CIRROSI EPATICA ESOTOSSICA, IMA PREGRESSO	BUONE
FUMO		PREGRESSO	SI	NO	SI	NO	PREGRESSO	NO	PREGRESSO	PREGRESSO	PREGRESSO
ALCOOL		PREGRESSO	SI	NO	PREGRESSO	NO	PREGRESSO	NO	SI	PREGRESSO	NO
LOCALIZZAZIONE DELLA NEOPLASIA		LARINGE	LARINGE	RINOFARINGE	LARINGE	RINOFARINGE	LARINGE	OROFARINGE	CAVO ORALE	LARINGE	OROFARINGE
STADIAZIONE		T2 N2 M0	TX N2 MX	T4 N2 M1	T3 N1 MX	T2 N1 M0	T3 N0 M0	T2 N0 M0	TX N1 M0	T3 N2 M0	T1 N1 M0
INTERVENTO CHIRURGICO IN SEDE NEOPLASTICA		SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI	SI
SEGNI E SINTOMI		DISFONIA INTERMITTENTE, DISFAGIA PER SOLIDI	TUMEFIAZIONE SOTTOMANDIBOLARE	OTALGIA E IPOACUSIA, TUMEFIAZIONE LATERO CERVICALE	DISFONIA, SENSO DI CORPO ESTRANEO	OCCLUSIONE NARICE DX E RIGONFIAMENT O LINFONODALE	DISFONIA	TUMEFIAZIONE TONSILLARE	DISPLASIE CAVO ORALE	TOSSE	ALGIE ALLA GOLA
PIANO DI TRATTAMENTO		CT + RT non concomitanti	RT	CT + RT concomitanti	RT	CT + RT non concomitanti	RT	RT	RT	RT	CT + RT concomitante
NUMERO DI SEDUTE EFFETTUATE		30	30	20	30	30	30	30	27	30	25
DOSE DI RADIOTERAPIA RICEVUTA (Gy)		60	60	50	60	60	60	60	54	60	50
CALO PONDERALE IN CORSO DI RADIOTERAPIA		NO	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO

Caratteristiche dei "casi" (Gruppo B)

### **ALLEGATO 3: Opuscolo informativo per il paziente**

Gentile signore/a,  
questo opuscolo fa parte del mio progetto di tesi, che ha lo scopo di prevenire, durante il trattamento di radioterapia, l'insorgenza di mucosite orale.

La mucosite orale è un'irritazione e infiammazione delle mucose della bocca.

Le chiedo di attenersi il più possibile alle indicazioni fornite nelle pagine successive in quanto, se accettate e condivise, potrebbero portarLe un beneficio, affrontando meglio questo momento di vita.

Mediante questo studio si vuole testare l'efficacia dell'uso topico del miele nel cavo orale. Secondo degli studi effettuati a livello internazionale, infatti, l'applicazione del miele prima e dopo le sedute di radioterapia sembra ridurre il rischio di insorgenza di mucosite grave, portando ai pazienti un miglioramento della qualità di vita.

La modalità di valutazione del cavo orale avverrà in reparto, una volta alla settimana, o quando necessario, e compileremo insieme le scale di valutazione WHO (World Health Organization) e OAG (Oral Assessment Guide), due griglie che ci permetteranno di rilevare l'eventuale grado di mucosite sviluppato.

La ringrazio per la collaborazione

## CONSENSO INFORMATO

Mestre, li \_\_\_\_\_

Gentile Utente,

mi chiamo Bidello Nicole e sono una studente, iscritta al 3° anno del Corso di laurea in Infermieristica con sede a Mestre.

Per elaborare la tesi di laurea dal titolo

“Il miele come strategia alternativa per la prevenzione della mucosite nel paziente sottoposto a radioterapia”

Le chiedo cortesemente di partecipare a questo studio.

A garanzia del rispetto dell'art. 26 del D.Lgs 196/2003 (garanzie per i dati sensibili), si assicura che i dati rilevati saranno oggetto di trattamento solo con il suo consenso nell'osservanza di suddetta legge.

Firma dello Studente

\_\_\_\_\_

## CONSENSO ALLA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO

Io sottoscritto (Nome e Cognome) \_\_\_\_\_ acconsento a partecipare allo studio di tesi, aderendo al programma di prevenzione proposto e accettando gli incontri di rivalutazione.

Firma dell'Utente

\_\_\_\_\_

## CONSENSO AL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI

Io sottoscritto (Nome e Cognome).....dichiaro di aver ricevuto le informazioni di cui all'art. 13 del D.Lgs 196/2003, in particolare riguardo ai diritti a me riconosciuti dalla legge ex art. / del D.Lgs 196/2003, acconsento al trattamento dei miei dati con le finalità e per le finalità indicate nell'informativa stessa, comunque strettamente connesse e strumentali alla stesura della tesi dal titolo “Effetti del miele come strategia alternativa per la prevenzione della mucosite da radioterapia”.

Firma dell'Utente

\_\_\_\_\_

## INDICAZIONI

### ALIMENTAZIONE

- ~ Assumere cibi tritati finemente o tritati e amalgamati con formaggi morbidi, salse delicate, panna, yogurt, miele ecc
- ~ Assumere alimenti di consistenza morbida (es. pane da tramezzini, carni morbide, uova, purè di patate, dolci morbidi)
- ~ Per condire o cucinare è opportuno sostituire l'olio di oliva extra-vergine con olio di semi di mais oppure olio di riso, che risultano meno irritanti
- ~ Evitare bevande alcoliche e superalcoliche, gasate e acide (es. succhi di agrumi, caffè, vino, gingerino, coca-cola ecc)
- ~ Evitare condimenti particolarmente saporiti o piccanti (es. concentrato di pomodoro, aglio, acciughe, soffritti)
- ~ Evitare tutta la frutta poco matura e particolarmente acida (agrumi, kiwi, ananas, banana, pere)
- ~ Non utilizzare il sale durante la preparazione e cottura dei cibi, ma solo a cottura ultimata, direttamente sul piatto
- ~ Attenzione a temperatura e consistenza dei cibi (freschi o a temperatura ambiente)

SI	NO
<b>CIBI TRITATI, MORBIDI</b> (pane da tramezzini, carni morbide, uova, purè, dolci morbidi)	<b>CIBI SECCHI E DURI</b> (pane croccante, cibi croccanti, cibi secchi, carni dure, biscotti duri, torrone)
Salse delicate, panna, yogurt, MIELE	<b>BEVANDE ALCOLICHE O SUPERALCOLICHE, GASATE E ACIDE</b> (caffè, succhi di agrumi, vino, gingerino, coca-cola ecc)
<b>OLIO DI SEMI DI MAIS O DI RISO</b>	<b>CONDIMENTI SAPORITI O PICCANTI</b> (concentrato di pomodoro, aglio, acciughe soffritti)
<b>FRUTTA MATURA</b>	<b>FRUTTA POCO MATURA E ACIDA</b> (agrumi, kiwi, ananas, banana, pere)
<b>SALE A COTTURA ULTIMATA</b>	<b>SALE IN COTTURA</b>
<b>CIBI FRESCHI O TEMPERATURA AMBIENTE</b>	<b>CIBI TROPPO CALDI</b>

## IGIENE DEL CAVO ORALE

Durante il trattamento di radioterapia e chemioterapia, il cavo orale necessita di un'igiene accurata. Questo al fine di prevenire danni durante il trattamento.

E' importante, quindi:

- ~ Mantenere puliti e asciutti tutti gli strumenti di uso comune per la cura del cavo orale
- ~ Mantenere pulite le protesi (eventualmente presenti) con sostanze da banco o con bicarbonato di sodio (risciacquare abbondantemente)
- ~ Dopo ogni pasto e prima di dormire fare sciacqui con bicarbonato di sodio (quantità 1-2 cucchiaini da the) in un bicchiere d'acqua
- ~ Lavare i denti dopo i pasti e la sera prima di andare a dormire con uno spazzolino a setole morbide evitando di esercitare pressione sui tessuti durante lo spazzolamento (per ammorbidire le setole si può passare più volte lo spazzolino sotto l'acqua calda).
- ~ Sostituire spesso lo spazzolino, indicativamente ogni tre settimane
- ~ Utilizzare delicatamente tutti i giorni il filo interdentale, a meno che ciò non provochi dolore e fino a comparsa di mucosite
- ~ Evitare sostanze irritanti come collutori a base di alcol o fenoli, dentifrici con alto potere abrasivo, ma preferire dentifrici al fluoro
- ~ Astenersi dal fumo

SI	NO
PULITI E ASCIUTTI I PRESIDII DI PULIZIA	MANTENERE I PRESIDII BAGNATI IN SCATOLINE CHIUSE
PULIRE ACCURATAMENTE EVENTUALI PROTESI	MANTENERE LA PROTESI BAGNATA E NON PULITA NELLA SCATOLA
SCIACQUI CON BICARBONATO DI SODIO	USARE SEMPRE LO STESSO SPAZZOLINO
LAVARE I DENTI DELICATAMENTE DOPO I PASTI, LA MATTINA E PRIMA DI CORICARSI	USARE SPAZZOLINI A SETOLE RIGIDE
SOSTITUIRE LO SPAZZOLINO OGNI 3 SETTIMANE	COLLUTORI CON ALCOL O FENOLI
UTILIZZARE DELICATAMENTE IL FILO INTERDENTALE (se non provoca dolore)	DENTIFRICI ABRASIVI
DENTIFRICI AL FLUORO	

## IL MIELE

Il miele è una delle più antiche terapie naturali conosciute e risale al 3000 a.C. Il miele contiene più di 200 sostanze tra cui proteine, minerali, vitamine, acidi organici e antiossidanti (fenoli, enzimi, flavonoidi, amminoacidi), ed è proprio grazie a queste ultime componenti che ha ruolo antimicrobico.

Il miele quindi riduce l'infiammazione e l'edema, stimola la rigenerazione dei tessuti.

Di seguito sono indicate le modalità e i tempi di assunzione:

<b>TIPO DI MIELE</b>	<b>Miele di origine biologica, non chimicamente trattato. Il miele ricavato da naturali processi di lavorazione mantiene intatte le proprietà antinfiammatorie e antibiotiche.</b>
<b>QUANTO</b>	<b>20ml di miele puro (un cucchiaino da cucina), trattenuto in bocca per 20 secondi e ingoiarlo lentamente. Così assunto, favorisce la formazione di una barriera protettiva sulla mucosa</b>
<b>QUANDO</b>	<b>15 minuti prima, 15 minuti dopo e a distanza di 6 ore dal trattamento di radioterapia</b>
<b>PER QUANTO TEMPO</b>	<b>Per tutta la durata della radioterapia</b>