



Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di Laurea

**IL RUOLO E L'EFFICACIA DELLE SOSTANZE NATURALI NELLA
PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA MUCOSITE IN
ONCOLOGIA.
REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Relatore: prof.ssa Colmanet Marzia

Laureanda: Zannin Elisa

Matricola: 1230483

Anno Accademico 2021/2022



Università degli Studi di Padova

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di Laurea

**IL RUOLO E L'EFFICACIA DELLE SOSTANZE NATURALI NELLA
PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA MUCOSITE IN
ONCOLOGIA.
REVISIONE DELLA LETTERATURA**

Relatore: prof.ssa Colmanet Marzia

Laureanda: Zannin Elisa

Matricola: 1230483

Anno Accademico 2021/2022

ABSTRACT

Introduzione: la diagnosi di tumore è un evento che oggi giorno segna la vita di molte persone, le quali andranno in contro al trattamento delle loro condizioni con chemioterapia e/o radioterapia, queste ultime se da una parte sono un'utile strategia per combattere la patologia, dall'altra comportano effetti collaterali importanti, tra cui la mucosite. Un grado grave di OM (3-4) è associato ad un significativo rischio di sviluppare: dolore, disfagia, disgeusia, xerostomia, sanguinamento, difficoltà a masticare, compromissione dello stato nutrizionale, interruzione del trattamento, aumento delle ospedalizzazioni e dei costi, infezioni e sepsi, inefficace gestione della malattia e diminuzione della qualità di vita. Per questa ragione è di fondamentale importanza cercare delle strategie utili per limitare questo evento avverso e ridurre tutte le complicanze ad esso associate.

Obiettivi: lo scopo della revisione della letteratura è di confrontare le ultime evidenze scientifiche rispetto all'utilizzo delle sostanze-trattamenti naturali per migliorare la prevenzione e il trattamento della mucosite nei pazienti oncologici, quindi proporre interventi di best practice volti a migliorare l'assistenza infermieristica associata.

Materiali e metodi: gli studi analizzati sono stati ricavati dalla ricerca effettuata attraverso la piattaforma Pubmed, svoltasi nel periodo tra Gennaio 2022 e marzo 2022. In base ai criteri di inclusione ed esclusione è stato possibile ricavare 26 articoli da inserire nella ricerca.

Risultati: le principali sostanze-collutori-trattamenti naturali oggetto di studio sono stati: differenti collutori (miele, propoli, Aloe Vera, AG013, Caphosol, Ectoina, Zinco e Dentoxol ecc.), assunzione di capsule contenenti piante/sostanze/probiotici naturali (Glycyrrhiza glabra, Curuma/Curcumina, Glutamina, capsule di Lactobacillus brevis CD2 ecc.). Un buon numero di studi ha evidenziato risultati statisticamente positivi che dimostrano una reale efficacia degli agenti naturali con effetti collaterali assenti o minimi.

Conclusioni: le sostanze/trattamenti naturali hanno rilevato un ruolo promettente nella guarigione della mucosite orale indotta da cancro anche considerando il loro basso costo, la praticità nell' assunzione e la scarsa/minima presenza di effetti avversi; tuttavia saranno necessari effettuare ulteriori studi su queste tematiche e introdurre gradualmente queste sostanze nei piani terapeutici-assistenziali dei pazienti, accostati all'utilizzo delle terapie farmacologiche.

Parole chiave: Miele, Mucosite, Cancro, Aloe Vera, Glutamina, Collutori, Collutori naturali, Lactobacillus, Curcumina.

Keywords: Honey, Mucositis, Cancer, Aloe Vera, Glutamine, Mouthwashes, Mouthwashes natural, Lactobacillus, Curcumin.

INDICE

CAPITOLO 1: La Mucosite in Oncologia	Pag. 1
1.1 Introduzione ai tumori: descrizione generale e dati epidemiologici	Pag. 1
1.2 Terapia : Chemioterapia, Radioterapia, Terapia Target, Intervento Chirurgico e rispettivi effetti collaterali	Pag. 2
1.3 La mucosite: inquadramento generale	Pag. 3
1.3.1 Scale di valutazione per la mucosite	Pag. 4
1.3.2 Effetti e complicanze della mucosite	Pag. 6
1.3.3 Gestione della mucosite	Pag. 8
CAPITOLO 2: Materiali e Metodi	Pag. 11
2.1 Scopo della tesi	Pag. 11
2.2 Quesito di ricerca	Pag. 11
2.3 Strategie di ricerca	Pag. 11
2.4 Parole chiavi e stringa di ricerca	Pag. 11
2.5 Criteri di inclusione ed esclusione degli articoli	Pag. 12
CAPITOLO 3: Analisi dei Risultati	Pag. 13
3.1 Il Miele	Pag. 13
3.2 La Glutamina	Pag. 19
3.3 Piante/Sostanze naturali e probiotici	Pag. 23
3.4 Collutori a base di piante/prodotti naturali	Pag. 32
CAPITOLO 4: Discussione e Conclusioni	Pag. 37
4.1 Limiti della ricerca	Pag. 40

BIBLIOGRAFIA

ALLEGATI

CAPITOLO 1. LA MUCOSITE IN ONCOLOGIA

1.1 Introduzione ai tumori: descrizione generale e dati epidemiologici

Il termine Tumore è comunemente usato come sinonimo di neoplasia che significa, “nuova formazione” dal greco *neos*, nuovo e *plàis*, formazione.¹

Questo tipo di patologia infatti deriva da un’ alterazione irreversibile dei processi di crescita cellulare dovuta ad una mutazione genetica, con un aumento sproporzionato della divisione cellulare e conseguentemente del numero di cellule, formando un nuovo agglomerato cellulare. La comparsa di un tumore è riconducibile ad una alterazione genetica, la cellula che possiede questo difetto si moltiplica e via via accumula altri tipi di mutazioni che sono poi riconducibili alla comparsa del cancro.

Gli ultimi dati relativi al 2021, ci riportano una mortalità mondiale pari a 181.330 decessi di cui 100.200 uomini e 81.100 donne con un calo di 1.870 morti rispetto al 2020. I tassi di mortalità per tutti i tumori in Italia nel 2021 sono decisamente più bassi rispetto alla media europea, e nel corso degli ultimi sei anni sono diminuiti del 9,7% negli uomini e dell’8% nelle donne.²

Il report 2020 nel mondo, pubblicato da AIRC, mostra come il tumore del seno femminile sia la neoplasia che si presenta maggiormente con 2,3 milioni di nuovi casi stimati; il tumore mammario nelle donne rappresenta infatti l’11,7% delle nuove diagnosi seguito dal tumore del polmone 11,4%, del colon-retto 10,0%, della prostata 7,3% e dello stomaco 5,6%.

Se si guarda invece alla mortalità, il tumore del polmone è al primo posto con un 18% di decessi seguito dal tumore colonrettale 9,4% e da quello del fegato 8,3% mentre il tumore del seno femminile occupa il quinto posto in questa classifica con il 6,9%.

I numeri del cancro in Italia nel 2020, sono state stimate 377.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i tumori della cute non melanomi), leggermente più numerose negli uomini (195.000) rispetto alle donne (182.000). Anche nel nostro paese il tumore del seno

¹Antonella Amendola, Ada Messina, Elena Pariani, Alessandra Zappa, Gabriella Zipoli, “Igiene e patologia”, (Edito da Zanichelli) Bologna, edizione 2016.

²<https://www.airc.it/news/tumori-in-italia-i-numeri-aggiornati> (ultimo accesso gennaio 2022)

femminile con 14,16% di casi è il tumore che con maggior frequenza si manifesta tra la popolazione femminile, seguito da quello del colon-retto e del polmone.

Gli autori del rapporto stimano che nel 2040 i nuovi casi di tumore saranno 28,4 milioni nel mondo, un aumento del 47% rispetto al 2020. “Se non si interviene prontamente, questa crescita potrebbe sovraccaricare i sistemi sanitari” spiegano i ricercatori, ricordando che è fondamentale diffondere strategie di prevenzione e aiutare i paesi in via di sviluppo a costruire un contesto sanitario in grado di curare i nuovi pazienti.³

1.2 Terapia: Chemioterapia, Radioterapia, Terapia Target, Intervento Chirurgico e rispettivi effetti collaterali.

I tumori in generale possono essere trattati attraverso la Chirurgia, la Radioterapia, la Chemioterapia e la Terapia Target.

La Chirurgia rappresenta la più antica terapia efficace contro il cancro. Può essere usata da sola o in combinazione con altre modalità terapeutiche. La presenza di metastasi preclude in genere l'intervento chirurgico. Esistono, tuttavia, dei fattori che aumentano il rischio operatorio nei pazienti affetti da cancro, essi comprendono: l'età, la presenza di comorbilità e la debilitazione derivante dal tumore (neutropenia, trombocitopenia, scarsa nutrizione); pertanto la valutazione preoperatoria è di fondamentale importanza.

Per quanto riguarda i trattamenti farmacologici, le sostanze chemioterapiche utilizzate in oncologia impediscono la moltiplicazione cellulare interferendo con i meccanismi legati a questo processo, così facendo eliminano le cellule cancerose inducendo la morte (azione citotossica). Le cellule tumorali si riproducono molto più rapidamente di quelle normali, per cui l'effetto della chemioterapia si fa sentire soprattutto sui tumori che crescono velocemente, perché è in grado di bloccarne o rallentarne lo sviluppo fino a ridurre il volume.⁴

Gli effetti collaterali derivanti dall'utilizzo di queste sostanze sono: lo stravasamento⁵, nausea e vomito, disgeusia (alterazione del gusto), mucosite, stomatite, xerostomia (secchezza delle fauci), mielosoppressione, alopecia, dolore, fatigue ecc.

³ <https://www.airc.it/news/i-numeri-del-cancro-fotografia-dal-mondo> (ultimo accesso gennaio 2022)

⁴ <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/chemioterapia> (ultimo accesso gennaio 2022)

⁵ ossia la fuoriuscita involontaria del farmaco dal letto venoso o l'iniezione del farmaco in tessuti sani circostanti il vaso sanguigno causando un danno/distruzione cellulare se i farmaci sono vescicanti oppure solo un'infiammazione se i farmaci utilizzati sono irritanti

La terapia target rappresenta un'innovazione nel campo del trattamento oncologico in quanto va a colpire in maniera mirata la causa biomolecolare del processo neoplastico, la quale, è presente esclusivamente all'interno delle cellule tumorali attraverso la somministrazione di farmaci per via orale o parenterale. La target therapy interviene sugli oncogeni e sugli oncosoppressori alterati che promuovono lo sviluppo del tumore.⁶ Sicuramente queste nuove molecole hanno rivoluzionato la qualità di vita dei pazienti, poiché nella maggior parte dei casi danno veramente pochi problemi o comunque effetti collaterali generalmente di grado lieve o moderato e poco frequenti e facilmente gestibili con terapie mediche specifiche e/o momentanee interruzioni del trattamento. Gli effetti collaterali correlati alle terapie a bersaglio molecolare più comuni sono: eruzioni cutanee, secchezza della cute, prurito, diarrea, congiuntiviti, nausea, alterazione della funzionalità del fegato, alterazione della funzionalità del rene, astenia, ipertensione, discromie ecc.

La radioterapia è una terapia medica che consiste nell'utilizzo di radiazioni ionizzanti per il trattamento della massa tumorale; può essere somministrata prima dell'intervento chirurgico o della chemioterapia (terapia neoadiuvante) o dopo un intervento chirurgico o chemioterapia (terapia adiuvante). Le radiazioni abbattano le cellule tumorali ma nello stesso momento distruggono anche alcune cellule sane adiacenti. Di conseguenza, il rischio di danneggiamento del tessuto sano deve essere bilanciato rispetto al potenziale guadagno. Infatti la dose di radiazione da utilizzare per il paziente dipende da numerosi fattori tra cui: il tipo di radiazione, l'estensione, il tipo di tumore e la sua sensibilità alla terapia.

Tuttavia come per ogni terapia esistono dei effetti collaterali, i quali dipendono dal distretto corporeo che viene colpito dalle radiazioni ma in generale i pazienti in trattamento con la radioterapia possono sviluppare: vomito-nausea, stomatite, mucosite, esogafite, irritazione/fibrosi cutanea, perdita di capelli, gonfiore o edema della cute ecc.

1.3 La mucosite: inquadramento generale

La mucosite è uno stato infiammatorio della mucosa orale causato da agenti chemioterapici o radioterapici. Rappresenta uno degli effetti collaterali più importanti e che si manifestano con più frequenza nei pazienti oncologici visibili anche dopo 4-5 giorni dalla terapia

⁶Ambra Grolla, Nuove armi contro il cancro: target therapy e immunoterapia, disponibile online <https://www.sifweb.org/sif-magazine/articolo/nuove-armi-contro-il-cancro-target-therapy-e-immunoterapia-2020-05-07> (ultimo accesso gennaio 2022)

effettuata. La mucosite si presenta con eritemi e/o ulcerazioni, inizialmente i pazienti provano una sensazione di bruciore in bocca, questa sensazione si aggrava fino ad comportare un'ipersensibilità all'ingestione di bevande e/o cibi: caldi, freddi, piccanti e salati. Inoltre può essere presente: disgeusia (alterazioni del gusto), disfagia (difficoltà alla deglutizione), raucedine, odinofagia (dolore nel deglutire), xerostomia, edema della mucosa e della lingua ecc. Queste lesioni solitamente provocano dolore e questo comporta una riduzione dell'assunzione orale di alimenti e bevande, dunque compromette in maniera importante la qualità di vita del paziente.

Questo processo infiammatorio può colpire anche l'apparato gastrointestinale con la comparsa di: diarrea, nausea, vomito, pirosi gastrica, esofagite, meteorismo, dolore addominale ecc.

I fattori di rischio associati allo sviluppo della mucosite sono:

1. Farmaci chemioterapici ad esempio: antimetaboliti, agenti alchilanti, alcaloidi ecc.
2. Sostanze biologiche come: farmaci anticolinergici (riducono la produzione di saliva), corticosteroidi (favoriscono lo sviluppo di micosi) ecc.
3. Radioterapia.
4. Ossigenoterapia (poiché comporta una secchezza alla mucosa orale).
5. Età, in particolare bambini e anziani sono più soggetti allo sviluppo di mucosite.
6. Sostanze irritanti come tabacco e alcol.
7. Scarsa nutrizione comporta un ritardo nella guarigione delle ferite.
8. Dieta ricca di zuccheri (aumentando il rischio di patologie dentarie), cibi speziati o acidi (sono alimenti che infiammano e traumatizzano la mucosa).
9. Scarso apporto di liquidi comporta una disidratazione con conseguente alterazione dell'integrità della mucosa del cavo orale.
10. Patologie oncologiche come: tumori del distretto testa-collo, linfomi, leucemie ecc.
11. Scarsa igiene dentale.

1.3.1 Scale di valutazione per la mucosite

La valutazione del cavo orale dovrebbe essere fatta prima di iniziare il trattamento oncologico e con regolarità da personale sanitario infermieristico. L'ispezione del cavo orale va fatta, in un ambiente ben illuminato, utilizzando un abbassalingua e uno specchietto; è importante indicare nella documentazione il momento in cui viene fatta la

valutazione, precisando se prima o dopo l'igiene orale, i pasti o l'assunzione di analgesici, perché i risultati possono cambiare. Nell'ambito sanitario esistono numerose schede di valutazione per la mucosite che possono essere applicate all'interno dei reparti oncologici. Oggi giorno la più utilizzata a livello mondiale è quella istituita da World Health Organization: la scala WHO messa a punto alla fine degli anni '70.

La WHO scale è semplice da utilizzare ed applicare nei molteplici contesti. Si articola con un punteggio (score) numerico che va da 0 a 4 sulla base di elementi oggettivabili, come il rossore e la presenza di ulcerazioni mucose, ed elementi funzionali come la capacità di assumere cibi solidi e liquidi. Meno conosciuta e diffusa è la scala NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events), essa si basa sull'assegnazione di un punteggio da 0 a 5 in base all'insorgenza oggettiva della mucosite e dell'impossibilità ad alimentarsi. Un'altra scala ampiamente utilizzata è la scala OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale) è stata disegnata e validata per i trials clinici ed è pertanto il riferimento più specifico e sensibile per la valutazione della mucosite orale, con un punteggio da 0 a 5 valutando esclusivamente la presenza di eritema e ulcerazioni/pseudomembrane. Come la scala precedente, anche la scala RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) non misura l'impatto funzionale sul paziente, ma descrive le manifestazioni cliniche oggettivamente rilevate, della mucosite, attribuendo un punteggio da 0 a 4 (vedi figura 1).

		WHO	RTOG	OMAS	NCI-CTCAE
Gradi di mucosite e parametri di valutazione	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 ²	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 ² e < 3cm ²	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 ²	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

Figura 1: Tabella riassuntiva delle diverse scale valutative utilizzate per classificare la presenza e il grado della mucosite.

1.3.2 Effetti e complicanze della mucosite

Un grado grave di OM (3-4) è associato ad un significativo rischio di sviluppare: dolore, disfagia, disgeusia, xerostomia, sanguinamento, difficoltà a masticare, compromissione dello stato nutrizionale, interruzione del trattamento, aumento delle ospedalizzazioni e dei costi, infezioni e sepsi, inefficace gestione della malattia e diminuzione della qualità di vita⁷.

La complicazione della OM più fastidiosa, debilitante e complessa è il dolore coinvolto in un circolo vizioso consistente in disfagia, malnutrizione, riduzione della compliance del trattamento, riduzione della dose o interruzione del trattamento⁸.

Il dolore indotto da OM radio-indotta (> 80%) interferisce con le attività quotidiane (33% dei pazienti) e con le attività sociali (50-60% 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 attiva⁹. 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 caratteristiche come l'iperalgisia e l'allodinia^{10 11}. Lo sviluppo di OM di grado 3 o superiori, a maggior ragione se associate a dolore può essere sufficientemente grave da

⁷ Kataoka, T., Kiyota, N., Shimada, T., Funakoshi, Y., Chayahara, N., Toyoda, M., Fujiwara, Y., Nibu, K., Komori, T., Sasaki, R., Mukohara, T., & 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. *Auris, nasus, larynx*, 43(6), 677–684. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.02.012>

⁸ Binczak, M., Navez, M., Perrichon, C., Blanchard, D., Bollet, M., Calmels, P., Couturaud, C., Dreyer, C., Espitalier, F., Testelin, S., Albert, S., Morinière, S., & SFORL Work Group (2014). Management of somatic pain induced by head-and-neck cancer treatment: definition and assessment. Guidelines of the French Oto-Rhino-Laryngology- Head and Neck Surgery Society (SFORL). *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 131(4), 243–247. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2014.07.003>

⁹ Mirabile, A., Airoidi, M., Ripamonti, C., Bolner, A., Murphy, B., Russi, E., Numico, G., Licitra, L., & Bossi, P. (2016). Pain management in head and neck cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Critical reviews in oncology/hematology*, 99, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.010>

¹⁰ Kataoka, T., Kiyota, N., Shimada, T., Funakoshi, Y., Chayahara, N., Toyoda, M., Fujiwara, Y., Nibu, K., Komori, T., Sasaki, R., Mukohara, T., & 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. *Auris, nasus, larynx*, 43(6), 677–684. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.02.012>

¹¹ ossia dolore provocato da uno stimolo che, in condizioni normali, sarebbe innocuo e incapace di provocare alcun tipo di sensazione dolorosa.

causare un deterioramento delle condizioni generali che portano tra le altre cose a riduzione o sospensione del trattamento^{12 13}

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^{14 15}. Il rischio nei pazienti che soffrono di questa situazione è la batteriemia e la sepsi; infatti fino al 50% dei casi di setticemia in pazienti trattati con chemioterapici sono riconducibili a microrganismi orali¹⁶. La candidosi orofaringea (OPC) è comune nei pazienti affetti da tumori testa-collo e provoca dolore della mucosa e disgeusia; qualora si estendesse all'esofago può provocare disfagia; essa può influenzare negativamente l'assunzione di cibo e la capacità di assumere farmaci per via orale¹⁷. La mucosite orale, la disgeusia e la xerostomia sono interconnesse fra loro e si influenzano a vicenda con conseguente impatto sull'appetito dei pazienti. Diversi studi hanno dimostrato come la xerostomia possa essere rinforzata dalla mucosite causando disagio orale.

L'aumento delle ospedalizzazioni e dei consulti medici per far fronte alle complicanze si rendono necessari per: la gestione del dolore attraverso terapie analgesiche (anche oppioidi), la gestione delle infezioni e delle complicazioni ad esse correlate (sepsi, setticemia), 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.

¹² 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(9), 2285–2293. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>

¹³ Yokota, T., Ogawa, T., Takahashi, S., Okami, K., Fujii, T., Tanaka, K., Iwae, S., Ota, I., Ueda, T., Monden, N., Matsuura, K., Kojima, H., Ueda, S., Sasaki, K., Fujimoto, Y., Hasegawa, Y., Beppu, T., Nishimori, H., Hirano, S., Naka, Y., ... Tahara, M. (2017). Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC cancer*, 17(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3295-4>

¹⁴ Chaveli-López, B., & Bagán-Sebastián, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 8(2), e201–e209. <https://doi.org/10.4317/jced.52917>

¹⁵ Sonis S. T. (2007). Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *The journal of supportive oncology*, 5(9 Suppl 4), 3–11.

¹⁶ Sobue, T., Bertolini, M., Thompson, A., Peterson, D. E., Diaz, P. I., & Dongari-Bagtzoglou, A. (2018). Chemotherapy-induced oral mucositis and associated infections in a novel organotypic model. *Molecular oral microbiology*, 33(3), 212–223. <https://doi.org/10.1111/omi.12214>

¹⁷ Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., ... Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: Mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*, 6, 2918– 2931. doi.org/10.1002/cam4.1221

Per questo motivo negli anni ci si è concentrati molto sullo sviluppo di nuove terapie e tipologie di interventi che possano prevenire o quantomeno ridurre la gravità.

1.3.3 Gestione della mucosite

La gestione della mucosite orale è stata considerata per molto tempo palliativa; solo recentemente si stanno sviluppando interventi terapeutici mirati seppur molto in fase di sviluppo sulla gestione della mucosite secondaria alla terapia oncologica. Sulla base di un'ampia revisione sistematica della letteratura, il Gruppo di Studio sulla Mucosite della Multinational Association for Supportive Care in Cancer e della Società Internazionale di Oncologia Orale (MASCC/ISOO)¹⁸ ha sviluppato tre serie di linee guida di pratica clinica sulle strategie BOC per l'OM. Nelle prime due linee guida, pubblicate nel 2004 e nel 2007, è stato suggerito l'uso di protocolli di cura orale per ridurre l'OM indotta dalla terapia oncologica. La principale differenza tra le linee guida è che quella del 2007 forniva maggiori dettagli sugli elementi delle strategie BOC¹⁹

Il crescente numero di prove negli ultimi anni ha permesso all'ultima linea guida di valutare l'efficacia di specifiche pratiche di igiene orale. Per chiarezza, le pratiche di igiene orale sono state classificate come segue: (I) protocolli di igiene orale, (II) cure dentali, (III) soluzione fisiologica normale, (IV) collutorio a base di bicarbonato di sodio, (V) collutorio a base di clorexidina (CHX), (VI) collutorio con farmaci misti e (VII) collutorio a base di fosfato di calcio²⁰.

La ricerca di nuove terapie che non solo promuovano il sollievo dai sintomi, ma agiscano anche in prevenzione e siano efficaci nel ridurre la mucosite orale è estremamente importante. In questo senso, una crescente attenzione è stata rivolta a una varietà di agenti naturali, poiché questi prodotti hanno proprietà antinfiammatorie, antibatteriche, antiossidanti, immunomodulanti, sedative e cicatrizzanti e possono essere efficaci nella

¹⁸ Ranna, V., Cheng, K.K.F., Castillo, D.A. *et al.* Development of the MASCC/ISOO clinical practice guidelines for mucositis: an overview of the methods. *Support Care Cancer* 27, 3933–3948 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04891-1>

¹⁹ Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE, (2007) for the mucositis study section of the multinational association of supportive care in cancer, and the international society for oral oncology, updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109(5):820–831

²⁰ McGuire DB, Fulton JS, Park J, Brown CG, Correa ME, Eilers J, Elad S, Gibson F, Oberle-Edwards LK, Bowen J, Lalla RV (2013) Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 21(11):3165–3177

prevenzione e nel trattamento della mucosite orale indotta dal trattamento convenzionale del cancro²¹; inoltre devono essere efficaci, sicure e facili da somministrare, avere un costo contenuto e non sviluppare reazioni avverse²².

L'uso di agenti naturali vari per la prevenzione e/o il trattamento della mucosite orale (OM) riguardano l'utilizzo di vitamine, minerali (zinco, fosfato di calcio, selenio) e integratori alimentari, Glutamina, miele, composti erboristici (es Traumeel è un intervento omeopatico utilizzato per trattare diverse condizioni legate all'infiammazione; contiene diverse piante medicinali e minerali in concentrazioni molto basse: Arnica montana, Calendula officinalis, Atropa belladonna, Aconitum napellus, Bellis perennis, Hypericum perforatum, Echinacea angustifolia, Echinacea purpurea, Symphytum officinale, Matricaria chamomilla, Achillea millefolium, Mercurius solubilis hahnemanni), stimolanti della saliva, Curcumina, probiotici e agenti vari, Lactobacilli²³, matricaria chamomilla, Aloe vera, Calendula officinalis, Curcuma longa, Glycyrrhiza glabra, Plantago major²⁴.

L'interesse riguardo alle terapie naturali, di supporto ai trattamenti convenzionali ed il marketing sempre crescente, favorito dalla facilità di reperire informazioni attraverso la rete, fa sì che sovente siano gli stessi pazienti a proporre sostanze, per così dire, alternative: ma qual'è la loro reale efficacia? Effetto placebo o controllo del sintomo? Quali indicazioni ci fornisce in merito la ricerca scientifica?

²¹ Lima ICGDS, de Fátima Souto Maior L, Gueiros LAM, Leão JC, Higino JS, Carvalho AAT. Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021;25(6):4115-4124. doi:10.1007/s00784-020-03743-1

²² Izgu N (2017) Complementary therapies in the management of induced oral mucositis during cancer treatment. *Koc University Journal of Nursing Education and Research* 14(4):304–310

²³ Yarom, N., Hovan, A., Bossi, P. *et al.* Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines—part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Canc* - part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer*. 2020;28(5):2457-2472. doi:10.1007/s00520-019-05256-4

²⁴ Eubank PLC, Abreu LG, Violante IP, Volpato LER. Medicinal plants used for the treatment of mucositis induced by oncotherapy: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2021;29(11):6981-6993. doi:10.1007/s00520-021-06247-0

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

2.1 Scopo della tesi

La tesi ha come scopo quello di confrontare le ultime evidenze scientifiche per migliorare la prevenzione e il trattamento della mucosite nei pazienti oncologici e quindi proporre interventi di best practice volti a migliorare l'assistenza infermieristica associata.

2.2 Quesito di ricerca

Il quesito di ricerca è un Quesito di Foreground

- *L'uso di sostanze-prodotti naturali (propoli, aloe vera, miele, curcuma ecc.)/ tecniche naturali sono efficaci per il trattamento e/o prevenzione della mucosite ?*

P	adulti oncologici in terapia con chemio-radio
I	uso di sostanze/tecniche naturali-biologiche
O	ridurre l'insorgenza e la gravità e/o trattare la mucosite

2.3 Strategie di ricerca

Gli studi analizzati sono stati ricavati grazie all'utilizzo di Pubmed, un motore di ricerca nel quale, tramite una stringa di ricerca, è possibile ricavare diversi articoli di carattere medico-scientifico, la ricerca è stata svolta tra il periodo di Gennaio 2022 e marzo 2022.

2.4 Parole chiavi e stringa di ricerca

La ricerca in letteratura è stata effettuata attraverso l'utilizzo delle seguenti parole chiavi ricavate dalla letteratura di background citata nel capitolo precedente:

- Honey
- Mucositis
- Cancer
- Aloe Vera
- Glutamine
- Natural mouthwashes
- Mouthwashes
- Lactobacillus
- Curcumin

Queste ultime sono state combinate tra loro con l'utilizzo degli Operatori Booleani ottenendo le seguenti stringhe di ricerca (vedi tabella I).

Database	Stringa di ricerca	Risultati	Articoli selezionati
Pubmed	“Natural mouthwashes and mucositis and cancer”	4 articoli	2 articolo
PubMed	“Honey and mucositis and cancer “	15 articoli	7 articoli
PubMed	“Aloe vera and mucositis ”	17 articoli	2 articoli
PubMed	“Glutamine and mucositis and cancer”	26 articoli	5 articoli
PubMed	“Mouthwashes and mucositis and cancer”	17 articoli	7 articoli
Pubmed	“Lactobacillus and mucositis and cancer”	100 articoli	1 articolo
Pubmed	“Curcumin and cancer and mucositis”	33 articoli	2 articoli

Tabella I: Stringhe di ricerca utilizzate per la selezione degli articoli.

2.5 Criteri di inclusione ed esclusione degli articoli

Criteri di inclusione:

- Articoli pubblicati tra il 2017 e 2022 (I,II,III,IV,VI,VII stringa di ricerca) e tra il 2012 e 2022 (V stringa di ricerca);
- Articoli dotati di Free Full Text;
- Articoli con un età del campione maggiore di 18 anni;
- Articoli che prendevano in esame tumori differenti i cui pazienti erano a rischio di sviluppare mucosite dovuto alle terapie che essi effettuavano.

Criteri di esclusione:

- Articoli pubblicati da più di 10 anni;
- Articoli con Free Full Text non accessibile disponibile;
- Articoli comprendenti un campione basato su una popolazione in età pediatrica;
- Articoli che utilizzavano animali come campione d’analisi;
- Articoli caratterizzati da studi svolti in vitro-vivo.

Per maggiori dettagli sul processo di selezione degli articoli si rimanda all'allegato 1.

CAPITOLO 3: ANALISI DEI RISULTATI

Dall'analisi effettuata presso la banca dati di Pubmed, 26 articoli hanno incontrato i criteri di inclusione e quindi sono stati presi in considerazione per l'esecuzione della revisione.

Gli studi selezionati sono stati effettuati sia in paesi ad alto reddito sia in paesi a basso reddito in particolare i principali sono: l'India (n=6), l'Iran (n=4), la Cina (n=2) e l'Inghilterra (n=2).

All'interno degli studi si analizzavano principalmente i pazienti affetti da tumore alla testa o al collo seguito poi da tumore al polmone, tumori gastrici, tumore della mammella, tumore del colon-retto e tumore dell'intestino crasso.

In generale i pazienti malati di cancro, che compongono i campioni dei diversi studi, sono trattati con radioterapia, chemioterapia o una loro combinazione.

Le principali sostanze-soluzioni-trattamenti non farmacologici oggetto di studio sono stati miele e propoli, Glutamina, piante/sostanze naturali (Glycyrrhiza glabra, Curcuma/Curcumina, Ectoina, ecc.), probiotici proposti in varie forme (colluttori, assunzione per bocca, applicazioni locali..).

Per gli studi randomizzati in doppio o triplo cieco è stata prodotta una tabella riassuntiva che mette in evidenza quali sono state nei gruppi di controllo le sostanze-prodotti placebo utilizzati: sciacqui con soluzione fisiologica allo 0,9%, collutorio salino, capsule a base di amido e gli interventi del gruppo trattamento (vedi allegato 2). Tutti gli articoli e le revisioni sono stati tabulati (vedi Allegato 3) e di seguito saranno analizzati, in particolar modo i prodotti più studiati in letteratura per quanto riguarda trattamento e prevenzione della mucosite riservando agli altri prodotti considerati nella revisione la consultazione della tabulazione .

3.1 Il Miele

Gli studi e le revisioni che hanno indagato l'effetto del miele/propoli reperiti in letteratura sono otto; di questi uno studio è una metanalisi mentre tre articoli sono revisioni sistematiche della letteratura. Negli studi selezionati il miele è stato studiato in diverse forme (collutorio, applicazioni locali ecc.) e di diversa tipologia: propoli, miele Ziziphus, miele polifloreale da solo o in associazione ad altri prodotti.

Lo studio effettuato da Akhavan-Karbassi, Yazdi, Ahadian e Sadr-Abad. (2016)²⁵ ha coinvolto 40 pazienti, affetti da cancro alla testa o al collo di cui 20 pazienti dovevano assumere 5 ml di collutorio al **propoli** effettuando degli sciacqui per 60 secondi ogni 8 ore 3 volte al giorno per 7 giorni; mentre le altre 20 persone dovevano assumere 5 ml di collutorio placebo (costituiti da acqua sterile) con lo stesso protocollo sopracitato.

L'obiettivo primario di questo studio era quello di determinare l'efficacia e la sicurezza del collutorio a base di propoli quando viene utilizzato per ridurre l'incidenza di OM associata alla terapia antitumorale. La mucosite orale, l'eritema e la capacità di mangiare e bere sono stati valutati al basale e dopo 3 e 7 giorni utilizzando la scala WHO. I dati di tale studio dimostrano che al terzo giorno di trattamento solo i pazienti che utilizzavano il collutorio alla propoli avevano avuto una riduzione significativa della mucosite; al settimo giorno di esperimento entrambi i gruppi hanno riportato una diminuzione significativa, tuttavia il 65% dei pazienti del gruppo trattamento erano completamente guariti (Tabella II). Nel valutare la capacità di alimentarsi e idratarsi per via orale i dati dimostrano che non ci sono significativi miglioramenti in entrambi i gruppi.

Mucosite di grado	Gruppo placebo 20		Gruppo propoli 20	
	III giorno	VII giorno	III giorno	VII giorno
0	-	-	-	65%
1	25%	50%	70%	25%
2	50%	25%	10%	-
3	25%	25%	10%	10%
4	-	-	10%	-

Tabella II: Incidenza di mucosite tra i gruppi di studio.

0: Nessun sintomo, 1: Dolore/eritema, 2: Eritema e ulcera con dolore ma in grado di alimentarsi normalmente, 3: Ulcera, capacità di assumere solamente liquidi, 4: Ulcera, incapacità ad alimentarsi con solidi e liquidi.

Gli autori nelle conclusioni affermano che l'utilizzo del collutorio a base di propoli è un elemento sicuro ed efficace nel trattamento della mucosite indotta dalla radioterapia e chemioterapia. Dallo studio è emerso anche che i pazienti che assumevano la propoli erano più aderenti al trattamento rispetto all'altro gruppo; questo in parte dovuto alla preferenza organolettica delle persone e relativo agli effetti benefici identificati nell'utilizzo della

²⁵ AkhavanKarbassi, M. H., Yazdi, M. F., Ahadian, H., & SadrAbad, M. J. (2016). Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP, 17(7), 3611–3614.

propoli; infatti è stato dimostrato che il collutorio a base di propoli favorisce la formazione di tessuto di granulazione e promuove la guarigione tissutale.

Amanat, Ahmed, Kazmi, Aziz. (2017)²⁶ analizzano invece gli effetti del miele **Ziziphus**²⁷ sulla mucosite, in particolare su un campione costituito da 80 pazienti di entrambi i sessi, affetti da cancro alla testa-collo sottoposti alla radioterapia. L'analisi della mucosite effettuata con la scala valutativa RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) nel corso delle sei settimane successive, ha riscontrato una netta riduzione del numero delle mucositi nel gruppo di trattamento rispetto al confronto con gruppo di controllo, alla terza settimana. Si conclude da questi risultati che il miele di Ziziphus ha ridotto significativamente la gravità della mucosite e questo pone gli studiosi a considerarlo un elemento terapeutico efficace e conveniente dato il suo basso costo.

Anche Howlader, Singh, Mohammad, Gupta e Pal. (2019)²⁸ valutano gli effetti del miele, finalizzato al trattamento della mucosite; lo studio è stato condotto su 40 candidati affetti da tumore al cavo orale e trattati mediante l'impiego di chemioterapia e radioterapia. Nella prima, seconda, terza e quarta settimana non c'erano differenze rispetto alla gravità della mucosite all'interno dei due gruppi (Tabella III).

Periodo di osservazione	Mucosite	Casi 20 sciacqui 20 ml di miele poi ingoiato 15 min prima- 15 min dopo radiazioni e 6 ore dopo* assunzione quotidiana 100ml miele	Controlli 20 sciacqui con sol fisiol. 15 min prima e 15 min dopo esposizione
I settimana	grado 1	70%	80%
	grado 2	25%	20%
	grado 3	5%	0%
IV settimane	grado 1	10%	20%
	grado 2	60%	30%
	grado 3	30%	50%

²⁶ Amanat, A., Ahmed, A., Kazmi, A., & Aziz, B. (2017). The Effect of Honey on Radiation-induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Indian journal of palliative care*, 23(3), 317–320. <https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC 146 16>

²⁷ esso è un prodotto dalle api in seguito all'impollinazione dello *Ziziphus jujuba*, un albero da frutto anche denominato dattero cinese

²⁸ Howlader, D., Singh, V., Mohammad, S., Gupta, S., Pal, U. S., & Pal, M. (2019). Effect of Topical Application of Pure Honey in Chemo-radiation-Induced Mucositis and Its Clinical Benefits in Improving Quality of Life in Patients of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 18(1), 73–79. <https://doi.org/10.1007/s12663-017-1077-9>

Dopo la IV settimana	grado 1	95%	35%
	grado 2	5%	60%
	grado 3	0%	5%

Tabella III: Incidenza di mucosite tra i gruppi di studio valutati nel corso delle settimane di valutazione.

I risultati ci dicono che dalla quarta settimana c'è stato un cambiamento rilevante percepito nel gruppo trattamento rispetto che nel gruppo di controllo. Anche qui gli studiosi concludono con un parere positivo rispetto all'impiego del miele considerando che questo prodotto possa accelerare i processi di guarigione della mucosa orale e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Il **miele polifloreale** è stato esaminato da Rao et al. (2017)²⁹ tramite un campione di 50 soggetti affetti da cancro del collo o testa di età compresa tra i 34 e 73 anni. In particolare gli studiosi hanno analizzato, oltre l'efficacia nel combattere la mucosite, anche se quest'ultimo influenzasse il controllo del tumore. Lo studio si è svolto somministrando a 25 persone, miele tre volte al giorno un'ora prima dell'irradiazione, due ore dopo e sei ore dopo la radiazione specificando che potevano alimentarsi 30 minuti dopo il trattamento con il miele. Il gruppo di controllo doveva effettuare dei risciacqui con 10 ml di iodio povidone due volte al giorno per sei settimane. Alla fine della prima settimana l'84% dei pazienti del gruppo controllo avevano sviluppato mucosite di grado 1 mentre nel gruppo miele solamente il 24%. L'incidenza relativa alla comparsa di mucosite di grado 2 era rispettivamente nei controlli pari al 32% nel gruppo miele pari allo 0% alla seconda settimana di trattamento. La percentuale di pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento radioterapico è stata rispettivamente il 15% nel gruppo miele e il 20,83% nel gruppo iodopovidone. Gli autori concludono affermando che il miele è una sostanza naturale che è in grado di alleviare la mucosite e non interferisce con la terapia in atto.

Anche la revisione sistematica condotta da Tian et al. (2020)³⁰ analizza il possibile effetto benefico derivante dall'impiego di miele, in pazienti affetti da tumore dei distretti collo e testa. Gli autori partono dalla considerazione che la maggior parte delle revisioni

²⁹ Rao, S., Hegde, S. K., Rao, P., Dinkar, C., Thilakchand, K. R., George, T., Baliga-Rao, M. P., Palatty, P. L., & Baliga, M. S. (2017). Honey Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients without Affecting the Tumor Response. *Foods (Basel, Switzerland)*, 6(9), 77. <https://doi.org/10.3390/foods6090077>

³⁰ Tian, X., Xu, L., Liu, X., Wang, C. C., Xie, W., Jiménez-Herrera, M. F., & Chen, W. (2020). Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 9(4), 1431–1441. <https://doi.org/10.21037/apm-20-44>

sull'utilizzo del miele nel trattamento della mucosite non distingue tra RT e chemioradioterapia. Quindi, non è chiaro se l'uso del miele possa prevenire e curare la mucosite orale nei pazienti con tumori della testa e collo (HNC) che ricevono RT. Di conseguenza, hanno progettato una revisione sistematica aggiornata e meta-analisi per determinare il ruolo del miele nella prevenzione e nel trattamento della mucosite orale indotta da radiazioni nei pazienti con HNC. Sono stati presi in esame 7 studi con un coinvolgimento totale di 412 pazienti. Gli obiettivi della revisione riguardavano: la riduzione dell'incidenza e gravità della mucosite orale, la riduzione dell'interruzione del trattamento correlata alla mucosite orale e il mantenimento o l'aumento del peso ponderale. Le meta-analisi hanno mostrato che il miele non ha ridotto l'incidenza della mucosite orale indotta da radiazioni tuttavia ha alleviato la sua gravità.

Due dei 7 studi analizzati³¹⁻³², riportano che il campione trattato con il miele ha mantenuto o aumentato il suo peso ed ha avuto un minor numero di interruzioni del trattamento oncologico. Inoltre la revisione evidenzia il fatto che non sono state riscontrate complicanze relative all'assunzione del miele o casi di sospensione del trattamento in esame.

Questi studi giungono alla conclusione che l'incidenza della mucosite è significativamente influenzata dall'impiego del miele. C'è comunque da considerare che nei diversi articoli selezionati la gravità della mucosite orale è stata valutata con diverse scale RTOG, WHO, OMAS; inoltre erano differenti sia il gruppo controllo sia le dimensioni del campione perciò i dati sono difficilmente comparabili tra di loro. Gli autori concludono la revisione definendo che il miele può alleviare la gravità della mucosite.

Il miele è stato considerato anche in una metanalisi piuttosto ampia da Yu et al. (2020)³³ che ha testato 9 prodotti (curcumina, miele, benzidamina, clorexidina, allupuronio, sucralfato, fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi, iodopovidone e aloe) ed è giunta alla conclusione che l'utilizzo dei collutori a base di: clorexidina, di benzidamina,

³¹ Bahramnezhad F, Dehghan Nayeri N, Bassampour SS, Khajeh M, Asgari P. Honey and Radiation-Induced Stomatitis in Patients With Head and Neck Cancer. *Iran Red Crescent Med J.* 2015;17(10):e19256. Published 2015 Oct 22. doi:10.5812/ircmj.19256

³² Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM. Topical application of honey in the management of radiation mucositis: a preliminary study. *Support Care Cancer.* 2003;11(4):242-248. doi:10.1007/s00520-003-0443-y

³³ Yu, Y. T., Deng, J. L., Jin, X. R., Zhang, Z. Z., Zhang, X. H., & Zhou, X. (2020). Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 99(16), e19661. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019661>

di miele e di curcumina sono risultati più efficaci rispetto all'impiego del placebo³⁴. Gli altri confronti non sono risultati statisticamente significativi. Tramite il metodo SUCRA (*surface under the cumulative ranking curve analysis*) si è arrivati alla formulazione di una classifica decrescente rispetto all'efficacia delle sostanze impiegate sopracitate e che l'utilizzo della curcumina e del miele sono le opzioni preferite da assumere per i pazienti. Gli autori hanno considerato, per il loro studio, 28 RCT (studi randomizzato e controllati) con un campione totale pari a 1861 pazienti.

Risultati incoraggianti a favore dell'utilizzo del miele sono riportati anche da Nagi, Patilb, Rakeshc, Jaïnd e Sahueù et al. (2018)³⁵ che hanno svolto una revisione sistematica della letteratura incentrata sulla valutazione dell'efficacia di agenti naturali per la gestione della mucosite, considerando 26 RCT per un totale di 1276 pazienti. Gli studi dimostrano come l'impiego del miele riduca le ulcerazioni derivanti dalla mucosite orale.

In particolare studi che impiegano il **miele di Manuka** hanno rilevato che esso possiede una buona attività antibatterica ma un basso potenziale nel ridurre la gravità delle lesioni della mucosite inoltre presenta una bassa compliance del paziente e questo è dovuto relativamente agli effetti che può determinare come nausea e vomito poiché è poco tollerato.

L'analisi degli eventuali effetti avversi, è stata presa in esame da un unico studio, il quale ha valutato che il 6,75% dei partecipanti al gruppo collutorio era incapace di tollerare appieno il collutorio a causa di una sensazione di bruciore a livello della bocca.

Il miele è stato considerato anche tra i tanti agenti topici naturali indagati, nella revisione sistematica condotta da Sant Ana et al. (2020)³⁶; la finalità dello studio era di valutare la letteratura scientifica disponibile per determinare quali trattamenti topici abbiano un'efficacia per il trattamento della mucosite orale indotta da chemioterapia o/e radioterapia³⁷.

³⁴ Nello specifico: clorexidina: RR = 0,39; 95% CI, 0,18-0,82; benzidamina: RR = 0,30; 95% CI, 0,13-0,68; miele: RR = 0,25; 95% CI, 0,11-0,56; curcumina: RR = 0,08; 95% CI, 0,01-0,60), il miele e la curcumina erano più efficaci dello iodopovidone (miele: RR = 0,32; 95% CI, 0,11-0,97; curcumina: RR = 0,10; 95% CI, 0,02-0,60).

³⁵ Nagi, R., Patil, D. J., Rakesh, N., Jain, S., & Sahu, S. (2018). Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 8(3), 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.12.003>

³⁶ Sant Ana G, Normando AGC, De Toledo I, Dos Reis PED, Guerra ENS. Topical Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Jul 1;21(7):1851-1866. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.7.1851. PMID: 32711408; PMCID: PMC7573410.

³⁷ Le ricerche sono state effettuate utilizzando CINAHL, Cochrane Library, LILACS, Livivo, PubMed, SCOPUS, Google scholar e Web of science. Identificando 23 RCT in cui erano inclusi nell'analisi 1169 pazienti. Gli articoli sono stati esaminati e raggruppati in 5 gruppi in base alla tipologia d'intervento: analgesici 30.4%, agenti naturali 21.7%, agenti antimicrobici 17.4%, altri agenti topici 21.7% e fattori di crescita 8.8%. All'interno della categoria degli agenti topici

Dai dati raccolti si evidenzia che tra gli agenti sopracitati, la propoli e la pappa reale, somministrati come collutorio, hanno manifestato risultati superiori rispetto alle altre sostanze; infatti il 65% dei pazienti che assumevano propoli era completamente guarito dalla mucosite entro il settimo giorno di trattamento mentre il 98% dei pazienti che assumeva la pappa reale era completamente guarito in 3-4 giorni. Una spiccata efficacia si nota, anche, dai risultati che derivano dall'impiego del miele, infatti esso ha ridotto significativamente la gravità della mucosite di grado 3-4 indotta dalle radiazioni comportando una guarigione più rapida.

3.2 La Glutamina

Gli studi analizzati in totale sono sei di questi: uno è una meta-analisi e l'altro è una revisione sistematica della letteratura.

I risultati dello studio condotto da Nihei et al. (2018)³⁸ presentano delle conclusioni molto positive per l'impiego della L-Glutamina (GA). Il campione è composto da 67 pazienti, 49 donne e 18 uomini, portatori di un tumore al colon-retto oppure al seno. Tutti i partecipanti erano già affetti da mucosite di grado 2 o superiore pertanto questo studio è andato ad analizzare esclusivamente l'aspetto terapeutico. La frequenza di mucosite di tutti i gradi successivamente all'avvio dello studio era rispettivamente il 73,5% e il 90,9% del gruppo della GA e per il gruppo di controllo (Tab. IV)

Mucosite	Gruppo GA n.34 3g di GA sciolti in acqua mantenendolo all'interno della cavità orale per 20-50 secondi per poi deglutire. Questa metodica veniva fatta tre volte al giorno tutti i giorni, fino all'ultimo giorno del ciclo di terapia	Gruppo controllo n.33 risciacqui con Sodio Alzulene Solfanato oppure Benzetonio Cloruro.
grado 1	41.1 %	33.3 %
grado 2	29.4 %	48.5 %
grado 3	2.9 %	9.1 %
Mucosite totale	73.5 %	90.9 %

Tabella IV: Incidenza di mucosite tra i gruppi di studio.

naturali sono stati presi in considerazione studi che analizzavano l'impiego di: propoli, miele, pappa reale, distillato di Achillea millefolium e l'estratto di Plantago major.

³⁸ Nihei, S., Sato, J., Komatsu, H., Ishida, K., Kimura, T., Tomita, T., & Kudo, K. (2018). The efficacy of sodium azulene sulfonate L-glutamine for managing chemotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: a prospective comparative study. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 4, 20. <https://doi.org/10.1186/s40780-018-0114-2>

Oltretutto si sono diminuiti nel gruppo GA anche l'intensità del dolore valutato con la scala NRS, mentre l'utilizzo dei collutori del gruppo controllo non si è mostrato un' intervento particolarmente efficace.

Lo studio conclude che la Glutammina è in grado alleviare la mucosite in quanto ha determinato dei miglioramenti notevoli; inoltre è una sostanza che è stata ben tollerata all'interno dello studio.

Anche Huang et al. (2019)³⁹ hanno condotto uno studio volto esclusivamente all'osservazione degli effetti terapeutici della Glutammina. I candidati con un'età compresa tra 35 e 75 anni erano portatori di cancro della testa o del collo. Tra il campione, 31 pazienti sono stati selezionati per assumere delle buste contenenti 10 g di Glutammina e 5 g di maltodestrine tre volte al giorno sciolta in acqua 30 minuti prima dei pasti. Il protocollo del gruppo di controllo, costituito da 33 persone, consisteva nell' assumere tre volte al giorno una busta contenente 15 g di maltodestrine sciolta in acqua 30 minuti prima dei pasti. Entrambi i gruppi dovevano iniziare la terapia una settimana prima della radioterapia e dovevano continuare la somministrazione per le due settimane successive al completamento della terapia oncologica. Il 96,7% del gruppo Glutammina ha manifestato mucosite orale mentre tutti i pazienti del gruppo placebo hanno sviluppato mucosite orale con una gravità media rispettivamente di 1,6 e 2,1. I pazienti affetti da mucosite di grado 0-1 erano per il gruppo di trattamento 14 pazienti mentre per l'altro gruppo 7 pazienti. Per quanto riguarda l'incidenza di mucosite di grado 2-3-4 si è manifestata rispettivamente su 17 (gr. trattamento) e 26 pazienti (gr. controllo). Questi dati fanno ritenere che il consumo di oppioidi fosse maggiore all'interno del gruppo placebo infatti la percentuale di soggetti che utilizzava oppioidi era del 73.8% contro il 23.8% del gruppo trattamento. Prima di iniziare e durante il protocollo sono stati valutati gli indicatori antropometrici dei pazienti ricavandone il BMI (Body Mass Index), le conclusioni ricavate riportano che la diminuzione dell'indice di massa corporea durante lo studio è stata associata ad una gravità maggiore di mucosite orale tale per cui i pazienti si alimentavano decisamente meno. Gli autori concludono affermando che la somministrazione di Glutammina ha ridotto di media la gravità delle mucositi orali rispetto al gruppo placebo tuttavia dai dati emersi essi non si

³⁹ Huang, C. J., Huang, M. Y., Fang, P. T., Chen, F., Wang, Y. T., Chen, C. H., Yuan, S. S., Huang, C. M., Luo, K. H., Chuang, H. Y., Wang, Y. Y., & Lee, H. H. (2019). Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *The American journal of clinical nutrition*, 109(3), 606–614. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy329>

sbilanciano ad affermare che la somministrazione di Glutamina ha raggiunto l'obiettivo prefissato.

I risultati emersi dallo studio condotto da Lopez-Vaquero, Gutierrez-Bayard, Rodriguez-Ruiz, Saldana-Valderas e Infante-Cossio (2017)⁴⁰ confermano parzialmente quanto riportato dallo studio precedente. L'indagine è stata svolta in un campione comprensivo di 50 persone, 38 maschi e 12 femmine, affette da tumore alla testa o al collo. L'incidenza di mucosite totale, alla valutazione in sesta settimana, è stata per quanto riguarda il gruppo della Glutamina il 76% invece nel gruppo placebo l'87,5% mentre la distribuzione in base ai vari gradi di mucosite è riportata in Tabella V.

Mucosite	Gruppo placebo 3 buste al giorno (distribuite nei pasti) contenenti ognuna 10 g di maltodestrine utilizzate come placebo da sciogliere in acqua.	Gruppo Trattamento 3 buste al giorno contenenti ognuna 10g di L-glutamina da sciogliere in acqua da assumere nei tre pasti principali.
grado 0	12.8 %	24 %
grado 1	41.7 %	32 %
grado 2	36.4 %	40 %
grado 3	8.4 %	4 %
grado 4	0 %	0 %

Tabella V: Incidenza di mucosite tra i gruppi di studio.

Nessuno dei pazienti dei due gruppi ha sviluppato una mucosite di grado 4 alla sesta settimana di valutazione. Ad ogni modo l'incidenza e il grado clinico della mucosite non ha mostrato differenze statisticamente significative tra i due gruppi; come non c'è una differenza significativa tra i due gruppi rispetto agli obiettivi secondari: di riduzione del dolore, di riduzione della perdita di peso e di miglioramento della qualità di vita. È da sottolineare il fatto che nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventuali effetti collaterali dovuti alla terapia; questo ci permette di definire la Glutamina una sostanza sicura da impiegare nell'ambito terapeutico. Tuttavia il presente studio non può definire l'impiego della Glutamina una strategia utile per il trattamento della mucosite poiché i risultati sono stati minimi e non statisticamente significativi.

L'analisi dell'efficacia preventiva e terapeutica della Glutamina è stata oggetto di

⁴⁰ Lopez-Vaquero, D., Gutierrez-Bayard, L., Rodriguez-Ruiz, J. A., Saldaña-Valderas, M., & Infante-Cossio, P. (2017). Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. *Molecular and clinical oncology*, 6(6), 931–936. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1238>

indagine dello studio di Pathak, Soni, Sharma, Patni, Gupta (2019)⁴¹ in cui i risultati sono promettenti. Il gruppo di 60 candidati era composto da 54 maschi e 6 femmine affetti da tumore dell'orofaringe oppure della laringe.

In questo studio è stato dimostrato che la Glutamina ha significativamente ridotto l'incidenza e la gravità della mucosite (Tabella VI) e della disfagia.

Settimana	Gruppo glutamina 30 10 g di Glutamina sciolta in acqua, 2 ore prima della terapia per 5 giorni alla settimana	Gruppo controllo 30 trattamento placebo.
1	nessun caso	7 casi di mucosite grado I
2	nessun caso	6 casi di mucosite di grado II
4	1 caso di mucosite di grado III	6 casi di mucosite di grado III
5	5 casi di mucosite di grado III	20 casi di mucosite di grado III
6	12 casi di mucosite di grado III	26 casi di mucosite di grado III
7	12 casi di mucosite di grado III	27 casi di mucosite di grado III

Tabella VI: Incidenza di mucosite tra i gruppi di studio nel corso delle settimane di valutazione.

Ogni settimana i pazienti sono stati valutati in base allo sviluppo di: mucosite, disfagia, perdita di peso superiore ai 3 kg e compliance rispetto al trattamento.

L'utilizzo della Glutamina ha dimostrato di aumentare la compliance al trattamento oncologico in quanto è stata capace di ridurre le interruzioni relative ad esso vantando una percentuale di 16.67% di interruzioni nel gruppo trattamento contro le 46.67% nella controparte. Gli studiosi hanno dimostrato che la Glutamina ha ridotto l'incidenza e la gravità di mucosite e della disfagia, limitando anche tutte le problematiche ed esse associate. Pareri discordanti rispetto ai precedenti sono evidenziati nella metà-analisi condotta da Shuai et al. (2020)⁴². L'indagine deriva dall'analisi di 6 RCT comprendenti in totale 441 pazienti affetti della neoplasia alla testa o al collo. La gravità della mucosite orale è stata valutata nei diversi studi con diverse scale valutative come: NCI-CTCAE e OMAS. Il grado II è stato considerato moderato mentre il grado III-IV grave.

La valutazione del dolore, causato dalla mucosite, è stata valutata in rapporto all'utilizzo

⁴¹ Pathak, S., Soni, T. P., Sharma, L. M., Patni, N., & Gupta, A. K. (2019). A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Role and Efficacy of Oral Glutamine in the Treatment of Chemo-radiotherapy-induced Oral Mucositis and Dysphagia in Patients with Oropharynx and Larynx Carcinoma. *Cureus*, 11(6), e4855. <https://doi.org/10.7759/cureus.4855>

⁴² Shuai, T., Tian, X., Xu, L. L., Chen, W. Q., Pi, Y. P., Zhang, L., Wan, Q. Q., & Li, X. E. (2020). Oral Glutamine May Have No Clinical Benefits to Prevent Radiation-Induced Oral Mucositis in Adult Patients With Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in nutrition*, 7, 49. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00049>

di oppioidi e ai punteggi del dolore individuato dalla scale NRS e VAS.

Dei sei studi analizzati⁴³ cinque hanno suggerito che l'incidenza della mucosite in generale non era statisticamente significativa tra i due gruppi e anche l'incidenza della mucosite moderata-grave non ha rilevato differenze tra i due gruppi. Tuttavia, due studi⁴⁴ hanno riportato i giorni medi di inizio della mucosite orale, evidenziando un ritardo nella manifestazione relativo al gruppo Glutamina pari a 4 giorni rispetto al gruppo di controllo; perciò è stato osservato che la somministrazione di glutamina potrebbe avere un effetto ritardante nell'insorgenza della mucosite. Gli studiosi che hanno condotto questa meta-analisi affermano che l'utilizzo della Glutamina non ha mostrato all'interno dello studio, di prevenire o ridurre l'incidenza e la gravità della mucosite indotta da radiazione. Ciononostante potrebbe avere un effetto parziale nella riduzione del dolore correlato alla presenza di queste lesioni orali.

L'analisi della revisione sistematica della letteratura svolta da Davy & Heathcote (2021)⁴⁵ ha individuato tre tipi di intervento: il miele, il collutorio a base di benzidamina cloridrato e la glutamina orale. Essa fù considerata in sette studi; tutti tranne uno⁴⁶ hanno rilevato una riduzione di mucosite grave nei pazienti che assumevano la Glutamina.

3.3 Piante/sostanze naturali e probiotici

In questo sottocapitolo cercheremo di analizzare mettendo in relazione l'utilizzo di piante/sostanze naturali e di preparati probiotici impiegati per la gestione della mucosite. Gli studi analizzati in totale sono dieci, tra questi articoli citati, tre sono revisioni sistematiche della letteratura. I prodotti e le tecniche considerate e che verranno discusse in questo paragrafo sono: la pappa reale, pastiglie di *Lactobacillus brevis*, capsule di probiotici contenenti *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus lactis* ed *Enterococcus Faecium*, Aloe, curcuma/curcumina, olio d'oliva, *Calendula officinalis*, propoli e *Glycyrrhiza glabra*.

⁴³ Chattopadhyay S et al. J Cancer. (2014); Diwan AK et al. Ann Int Med Dental Res. (2018); Pattanayak et al. J Glob Oncol. (2016); Tsujimoto T et al. Oncol Rep. (2015); Huang CJ et al. Am J Clin Nutr. (2019); Lopez-Vaquero D et al. Mol Clin Oncol. (2017)

⁴⁴ Chattopadhyay S et al. South Asian J Cancer. (2014); Diwan AK et al. Med Dental Res. (2018)

⁴⁵ Davy, C., & Heathcote, S. (2021). A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 29(4), 2187–2202. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05548-0>

⁴⁶ Huang CJ et al. The American journal of clinical nutrition (2019)

De Sanctis et al. (2019)⁴⁷ affrontano un'indagine sull'impiego dei *Lactobacillus brevis* assunti sotto forma di pastiglie per ridurre l'incidenza di sviluppo di mucosite di grado 3 e 4. Il gruppo trattamento era composto da 32 persone, le quali dovevano assumere almeno 6 pastiglie di **L.brevis CD2** (contenenti almeno 2×10^9 cellule vitali) da assumere ogni 2-3 ore da sciogliere in bocca e poi inghiottire. Questa procedura è iniziata dal primo giorno di RT e si è conclusa una settimana dopo la fine del RT.

In seguito all'assunzione delle pastiglie bisognava evitare di bere bevande calde per almeno mezz'ora, per evitare l'inattivazione del contenuto. Il secondo gruppo, composto da 36 pz, doveva effettuare un'igiene orale con collutorio al bicarbonato di sodio almeno 3 volte al giorno dal primo giorno di RT fino alla fine del trattamento. I dati ricavati dalle interviste poste al campione dimostrano che è stato riscontrato che 11 pz hanno interrotto l'assunzione della pastiglie in quanto percepivano nell'assunzione delle pastiglie un sapore sgradevole.

I risultati non hanno mostrato nessuna differenza significativa tra i due gruppi rispetto l'incidenza della mucosite, rispettivamente per il gruppo di intervento 40,6% e per il gruppo controllo 41,6%. Gli studiosi si sono soffermati anche su altri fattori come: la qualità di vita, il dolore e la disfagia. La valutazione della qualità di vita ci mostra che essa tendeva a peggiorare durante il trattamento rispetto al pre trattamento ciò nonostante nel periodo di Follow up essa tendeva a recuperare il livello di partenza. Anche il dolore ha subito un aumento durante il trattamento ed è diminuito nel periodo di Follow up senza nessuna differenza tra i due gruppi. Si conclude affermando che il presente studio non ha evidenziato benefici nell'utilizzo delle pastiglie di **L.brevis CD2** nella riduzione dell'incidenza della mucosite e non sono stati dimostrati miglioramenti rispetto alla qualità di vita o ad una riduzione del dolore rilevato.

L'indagine, sull'effettiva efficacia dei probiotici, nel trattamento della mucosite è stata oggetto di indagine anche nello studio randomizzato in doppio cieco condotto da Jiang et al. (2019)⁴⁸.

⁴⁷ DE Sanctis, V., Belgioia, L., Cante, D., LA Porta, M. R., Caspiani, O., Guarnaccia, R., Argenone, A., Muto, P., Musio, D., DE Felice, F., Maurizi, F., Bunkhelia, F., Ruo Redda, M. G., Reali, A., Valeriani, M., Osti, M. F., Alterio, D., Bacigalupo, A., & Russi, E. G. (2019). *Lactobacillus brevis* CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Tumors: A Multicentric Randomized Study. *Anticancer research*, 39(4), 1935–1942. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13303>

⁴⁸ Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, Su Y, Xie H, Zeng L, Kuang J, Ao F, Gong X, Li J, Chen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2019 Apr 1;125(7):1081-1090. doi: 10.1002/encr.31907. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30521105.

In particolare gli studiosi hanno arruolato 93 pazienti di età compresa tra i 18 e 70 anni affetti da carcinoma nasofaringeo. Il gruppo trattamento, composto da 58 pazienti, doveva assumere di 3 capsule di **probiotici** (contenenti Bifidobacterium longum, Lactobacillus lactis ed Enterococcus Faecium) due volte al giorno. Mentre il gruppo controllo, composto da 35 persone, dovevano assumere 3 capsule di placebo (contenenti amido) due volte al giorno.

L'assunzione del controllo o dell'intervento è iniziato il giorno del trattamento e si è protratto per un massimo di 7 settimane.

Dai dati, è emerso che l'assunzione di probiotici ha ridotto la mucosite, in particolare la mucosite di grado 2-3 (tabella VII).

Grado di mucosite	Gruppo Probiotici	Gruppo controllo
Grado 0	10.94 %	0 %
Grado 1	51.56 %	0 %
Grado 2	21.88 %	54.29 %
Grado 3	15.63 %	45.71 %

Tabella VII: Incidenza di mucosite tra i gruppi di studio alla fine del trattamento.

Durante lo studio è emerso, anche, un aumento del numero di cellule T CD3, cellule T CD4 e cellule T CD8 nel gruppo d'intervento rispetto al gruppo di controllo (tabella VIII).

Aumento dei linfociti T	Gruppo Probiotici	Gruppo controllo
Linfociti T CD3	69.72 %	45.49 %
Linfociti T CD4	76.59 %	52.85 %
Linfociti T CD8	62.94 %	29.76 %

Tabella VIII: Confronto sull' aumento dei linfociti T tra i due gruppi.

Con molta facilità si può dedurre che l'esposizione ai probiotici favorisca la produzione dei linfociti T promuovendo i processi immunologici che a loro volta favoriscano i processi di riparazione tissutale e riducono la vulnerabilità dell'individuo ai microrganismi.

Durante lo studio non sono emersi eventi avversi in seguito all'assunzione dell'intervento. Gli autori concludono che l'assunzione di diversi probiotici combinati è un utile strategie per combattere la mucosite anche in virtù della sua sicurezza e della sua ottima tollerabilità

da parte dei pazienti.

L'AG013 (un ActoBiotic) ossia un collutorio contenente ceppi ricombinanti di *Lactococcus lactis* ingegnerizzato in grado di secernere il fattore protettivo delle mucose (hTFF1) è l'oggetto d'indagine utilizzato nello studio di Limaye et al. (2013)⁴⁹. Gli studiosi si sono soffermati maggiormente sulla valutazione della sicurezza e della tollerabilità di tre diversi dosaggi giornalieri del collutorio oltre che della sua relativa efficacia nel combattere la mucosite. Nel gruppo trattamento, i 14 soggetti, dovevano assumere 15 ml di AG013 mentre i 5 partecipanti del gruppo controllo assumevano un collutorio placebo.

Ognuno era affidato ad un protocollo ben specifico di somministrazione che poteva andare da l'applicazione una sola volta al giorno, tre volte al giorno oppure sei volte al giorno.

Si sono manifestati degli effetti collaterali che erano numericamente simili tra i due gruppi in particolare: la nausea, il dolore orale, l'affaticamento, la diarrea e l'infiammazione della mucosa. La nausea è stato l'effetto collaterale più comunemente osservato, nel 12% dei soggetti di entrambi i gruppi. Per testare la sicurezza del prodotto sono state fatte delle periodiche analisi ematiche non rilevando la presenza di batteri nel sangue. Sono anche stati analizzati i livelli di batteri vivi a livello mucosale e salivare immediatamente dopo il risciacquo e a 90 minuti nel primo, settimo e quattordicesimo giorno di trattamento, i dati riportano che il numero di batteri vivi rilevati è diminuito nell'arco dei 90 minuti dalla somministrazione mentre la valutazione dei livelli di hTFF1 non era differenti nei tre diversi giorni di valutazione. È stato valutato che il gruppo che ha utilizzato AG013 ha avuto una diminuzione del 35% di giorni medi di mucosite orale ulcerativa o grave rispetto al gruppo di controllo. C'è da considerare anche che il gruppo trattamento (36%) ha avuto un minor numero di visite non pianificate o accessi al pronto soccorso rispetto all'altro gruppo (60%); migliorando la gravità e il decorso della mucosite.

Per quanto riguarda endpoint di efficacia rispetto alla gestione del dolore alla gola-bocca, all'uso di oppioidi e al posizionamento del tubo per l'alimentazione erano simili tra i gruppi. La somministrazioni di collutorio AG013 tre volte al giorno sembrerebbe essere il dosaggio che bilancia in modo adeguato la tollerabilità e l'efficacia.

Lo stesso prodotto viene riportato, tra i tanti agenti topici naturali indagati, anche nella

⁴⁹ Limaye, S. A., Haddad, R. I., Cilli, F., Sonis, S. T., Colevas, A. D., Brennan, M. T., Hu, K. S., & Murphy, B. A. (2013). Phase 1b, multicenter, single blinded, placebo-controlled, sequential dose escalation study to assess the safety and tolerability of topically applied AG013 in subjects with locally advanced head and neck cancer receiving induction chemotherapy. *Cancer*, 119(24), 4268–4276. <https://doi.org/10.1002/cncr.28365>

revisione sistematica condotta da Sant Ana et al. (2020)⁵⁰ precedentemente citata in cui l'impiego del collutorio AG013 ha ridotto del 35% la durata media della mucosite e il numero di visite ambulatoriali/al pronto soccorso non pianificate rispetto al placebo. In questo studio è stata analizzata l'efficacia del **distillato di Achillea millefolium** dimostrando un miglioramento del tempo medio di guarigione della mucosite di grado 3-4 a 14 giorni dall'inizio del trattamento; e l'**estratto di Plantago major** ha ridotto il tempo di guarigione a 5-7 giorni se combinato a sciacqui con collutorio al bicarbonato di sodio. Una riduzione significativa del dolore e dell'intensità della mucosite orale dopo 3-14 giorni dall'inizio del trattamento, è stata rilevata in seguito all'assunzione del gel a base di **Aloe vera**.

L'applicazione topica di **olio a base di vitamina E** è ritenuto un'importante sostanza antiossidante. Il 66% dei pazienti che assumevano l'olio a base di vitamina E a livello topico hanno avuto una risoluzione completa della lesione della mucosa entro 4 giorni dal trattamento e hanno potuto riprendere l'alimentazione. In generale tutti gli elementi naturali considerati all'interno di questa revisione sistematica, hanno ridotto l'intensità della mucosite orale, in particolare del grado 3, e il dolore entro 4-14 giorni dall'intervento. Dalla presente revisione sistematica si evince che: l'applicazione di agenti topici naturali ha dimostrato un'effettiva efficacia in termini di riduzione della gravità della mucosite e del dolore, nei pazienti sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia.

Uno studio Iraniano condotto da Karbasizade et al. (2021)⁵¹ confronta l'utilizzo di collutorio a base di **Aloe Vera** e l'assunzione di compresse di Atorvastatina per prevenire e curare la mucosite indotta dalla chemioterapia e radioterapia nei pazienti con tumore dell'intestino crasso o gastrico in trattamento con il 5-fluorouracile.

L'analisi, condotta su un campione di 120 partecipanti di età compresa tra 20 e 65 anni, ha previsto la suddivisione in tre gruppi in cui il protocollo in studio è stato applicato, fino a due settimane dopo la conclusione delle terapie oncologiche. I pazienti sono stati valutati ogni 2 giorni dal team di ricerca utilizzando la scala OMAS per valutare la gravità della mucosite, ottenendo i risultati riportati in tabella IX.

⁵⁰ Sant Ana G, Normando AGC, De Toledo I, Dos Reis PED, Guerra ENS. Topical Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 Jul 1;21(7):1851-1866. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.7.1851. PMID: 32711408; PMCID: PMC7573410.

⁵¹ Karbasizade, S., Ghorbani, F., Ghasemi Darestani, N., Mansouri-Tehrani, M. M., & Kazemi, A. H. (2021). Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 13(4), 110–116.

Grado mucosite	Gruppo 1 (atorvastatina + collutorio placebo)	Gruppo 2 (collutorio aloe + compresse placebo)	Gruppo 3 (collutorio e compresse placebo)
Grado 1	52.5%	97.5%	50%
Grado 2	22.5%	2.5%	10%
Grado 3	15%	0%	17.5%
Grado 4	10%	0%	7.5%

Tabella IX: Incidenza di mucosite tra i gruppi di studio.

Gli autori dopo una attenta valutazione dei dati raccolti concludono che i casi di mucosite di grado 3-4 erano più frequenti nei pazienti trattati con il placebo e che l'utilizzo di collutorio a base di Aloe vera e le compresse di Atorvastatina svolgono un ruolo terapeutico/preventivo rispetto alla comparsa e l'aggravarsi della mucosite.

Nagi et al. (2018)⁵² nella revisione sistematica della letteratura precedentemente citata dimostrano in due RCT⁵³ su quattro, che l'impiego dell'**Aloe Vera** sia efficace nel trattare la mucosite, ponendo attenzione però al suo dosaggio per evitare la comparsa di diarrea grave determinata da un eventuale sovradosaggio e valutando in precedenza anche l'eventuale interazione con i farmaci in particolare con i corticosteroidi e diuretici tiazidici i quali comprometterebbero uno squilibrio elettrolitico.

Mamgain et al. (2020)⁵⁴ si rifanno alla teoria Ayurvedic da cui ne deriva l'utilizzo di **Glycyrrhiza glabra**⁵⁵ testata in un campione costituito da 127 persone affette da carcinoma della cavità orale o della laringe, di età maggiore di 18 anni (Tabella X).

Alla fine della terza settimana i pazienti che non avevano sviluppato mucosite nel gruppo 1 erano pari al 9,5%, nel gruppo 2 al 68,8% e nel gruppo 3 al 45% .

La mucosite in forma lieve appare in tutti i gruppi ad ogni modo alla conclusione del trattamento è stata valutata anche la percentuale di manifestazione di mucosite di grado 3 e 4 nei vari gruppi

⁵² Nagi, R., Patil, D. J., Rakesh, N., Jain, S., & Sahu, S. (2018). Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 8(3), 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.12.003>

⁵³ Puataweepong P. et al. *Asian Biomed* (2009); Sahebjamee M. et al. *Oral Health Prev Dent.* (2015)

⁵⁴ Mamgain, R. K., Gupta, M., Mamgain, P., Verma, S. K., Pruthi, D. S., Kandwal, A., & Saini, S. (2020). The efficacy of an ayurvedic preparation of yashtimadhu (*Glycyrrhiza glabra*) on radiation-induced mucositis in head-and-neck cancer patients: A pilot study. *Journal of cancer research and therapeutics*, 16(3), 458–462. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_831_16

⁵⁵ il quale indica il nome scientifico della liquirizia, una pianta erbacea perenne, alta fino a un metro, appartenente alla famiglia delle Fabaceae, il vegetale si ricava tramite la bollitura del suo fusto sotterraneo. In questo studio è stata utilizzata in combinazione con il miele.

Valutazione Mucosite	Gruppo 1 (trattamento convenzionale)	Gruppo 2 (miele con 5g di G.glabra +capsule 500mg G.glabra)	Gruppo 3 (miele+trattamento convenzionale)
0	9.5 %	68.8%	45 %
1	7.14 %	11.11 %	10 %
2	30.95 %	37.77 %	45 %
3	42.85 %	15.5%	20%
4	9.52%	nessun caso	5%

Tabella X: Incidenza di mucosite tra i gruppi di studio.

Lo studio arriva alla conclusione che l'utilizzo di G.glabra associato al miele è efficace per ridurre la gravità della mucosite.

L'RCT condotto da Kia et. al (2021)⁵⁶ ha esaminato in particolare effetti preventivi e terapeutici, della **Curcumina** nanomicellare, nei confronti della mucosite orale nei pazienti affetti da tumore alla testa o al collo in terapia con chemioterapia e/o radioterapia. Il campione coinvolto era costituito da 50 pazienti; dei quali 37 sottoposti solamente a chemioterapia mentre 13 ad una combinazione tra chemioterapia e radioterapia. I candidati sono stati rispettivamente suddivisi in modo casuale tra i due gruppi:

- **Gruppo trattamento (n=25):** hanno assunto capsule contenenti 80 mg di curcumina nanomicellare due volte al giorno dopo il consumo di cibo.
- **Gruppo controllo (n=25):** hanno assunto capsule placebo due volte al giorno in seguito all'alimentazione.

La durata del trattamento è di 7 settimane durante la quale i pz sono stati valutati nella I-II-IV-VII settimana da uno specialista medico ignaro del contenuto e della finalità dello studio, applicando la scala OMAS per la valutazione della mucosite e la scala NRS per la valutazione del dolore⁵⁷.

Il dolore valutato con la scala NRS, ha evidenziato un andamento maggiormente significativo in crescendo nel gruppo di controllo rispetto al trattamento. Un'importante considerazione è doverosa in quanto, del campione selezionato 37 pz erano trattati solo con

⁵⁶ Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelles curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. BMC Complement Med Ther. 2021 Sep 14;21(1):232. doi: 10.1186/s12906-021-03400-4. PMID: 34521398; PMCID: PMC8442420.

⁵⁷ L'OM era significativamente più grave nel gruppo di controllo rispetto al gruppo studio nelle settimane I-IV-VII. I punteggi medi di gravità dell' OM del gruppo di controllo erano 0.72, 1.88, 2.2 nelle settimane I-IV-VII. Mentre nel gruppo trattamento la gravità delle lesioni sono aumentate tra la prima settimana e la quarta settimana per poi ridursi da quest'ultima sino alla settima con punteggi medi pari a 0.36, 1.44, 1.36 rispettivamente nella I-IV-VII.

chemioterapia mentre i restanti 13 pz con una combinazione di radioterapia e chemioterapia. I pazienti hanno rilevato una minore gravità nei casi di mucosite rispetto ai pazienti trattati con ambedue le terapie oncologiche; tale per cui gli studiosi giungono alla conclusione che l'utilizzo della Curcumina sia più efficace nel trattamento e nella prevenzione della mucosite orale in pazienti sottoposti solamente alla chemioterapia rispetto ai pazienti che ricevono entrambe le terapie oncologiche.

La revisione della letteratura diretta da Dharman, Shanmugasundaram, Sampath (2021)⁵⁸ ha preso in considerazione 9 studi in cui facevano parte 582 pazienti (413 maschi e 129 femmine) affetti da tumore alla testa o del collo in cui è stata analizzata l'efficacia preventiva/curativa, nei confronti della mucosite, mediante l'impiego della **Curcuma/Curcumina**⁵⁹ sebbene quest'ultimi interventi e la loro posologia fossero diversificati tra i differenti studi, infatti dalla revisione si evidenziano l'utilizzo: del collutorio alla Curcumina, del gel di Curcumina, del collutorio a base di Curcuma, delle capsule di estratto di Curcuma 500mg, delle capsule di nanomicelle di Curcuma 80mg, ecc. All'interno dei vari studi presi in considerazione vi è la presenza di un'eterogeneità anche dell'intervento nei vari gruppi di controllo e nella valutazione della mucosite e del dolore infatti rispettivamente per questi due parametri sono state utilizzate: la scala OMAS, WHO, RTOG, NCI-CTCAE, NRS e VAS.

Ciononostante gli autori considerando i sette studi⁶⁰ riportati all'interno della revisione sistematica, affermano che l'impiego di Curcuma/Curcumina nelle sue varie forme sia efficace come strategia preventiva in quanto il suo impiego ha ritardato efficacemente l'incidenza d'insorgenza della mucosite e ha ridotto la gravità media della mucosite. Inoltre gli studi hanno evidenziato che l'utilizzo della Curcuma/Curcumina ha ridotto efficacemente sia il dolore con una riduzione dei punteggi, rilevati tramite le scale valutative, sia l'eventuale perdita di peso associata alla presenza della mucosite. Dalla valutazione dei nove studi ⁶¹, gli autori hanno potuto rilevare una funzione strategica,

⁵⁸ Dharman S, G M, Shanmugasundaram K, Sampath RK. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 Jun 1;22(6):1671-1684. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.6.1671. PMID: 34181321; PMCID: PMC8418840.

⁵⁹ la Curcuma è una spezia appartenente alla famiglia delle Zingiberaceae ampiamente utilizzata nella medicina tradizionale indiana e cinese, mentre la Curcumina è il principio attivo contenuto nella Curcuma.

⁶⁰ Lalla et al. *Cancer* (2014); Ana et al. *Asian Pac J Cancer Prev.* (2020); Mansourian et al. *Int J Radiat Res.* (2015); Charanthimath et al. *Med Health* (2016); Shah et al. *Indian J Dent Res* (2020); Patil et al. *J Clin Diagn Res* (2015); Rao et al. *Integrat Cancer Ther* (2014)

⁶¹ Adhvaryu M. et al. *Med Chem Res* (2018); Delavarian Z. et al *Special Care Dentistry* (2019); Lalla et al. *Cancer* (2014); Ana et al. *Asian Pac J Cancer Prev.* (2020); Mansourian et al. *Int J Radiat Res.* (2015); Charanthimath et al. *Med*

dell'impiego della Curcuma/Curcumina, anche considerando che essa ha comportato una riduzione dei giorni persi di trattamento e la sua assunzione è stata ben tollerata, in tutte le sue forme, dai pazienti non comportando effetti avversi.

Gli studiosi sono molto fiduciosi delle potenzialità di questi prodotti perché sicuri, ben tollerati e utili nella prevenzione e nel miglioramento della mucosite orale indotta da RT e RCT nei pazienti affetti da tumore alla testa o al collo, con la conseguenza, tuttavia, che sarà necessario effettuare ulteriori studi per supportare il suo impiego nell'ambito clinico.

Prendendo spunto dalla tradizione indiana Rao et al. (2014)⁶² hanno applicato la scienza Ayurveda sul campione di 80 candidati portatori di una patologia neoplastica alla testa o al collo; in particolare gli autori sono indirizzati allo studio della **Curcuma** (*Curcuma longa*). Gli utenti partecipanti allo studio sono stati suddivisi in due gruppi: 40 dovevano assumere un collutorio di iodio-povidone, al 1:100 (ossia 1ml su 100ml di acqua), quindi utilizzando 10 ml dovevano fare dei risciacqui 2 volte al giorno (mattina e sera) per 6 settimane mentre gli altri 40 pazienti dovevano far sciogliere in 80 ml di acqua bollita e raffreddata una capsula da 400 mg di curcuma, in seguito dovevano sciacquare la bocca effettuando dei gargarismi con 10 ml di questa soluzione, ripetendola per quattro volte per un totale di sei volte al giorno. Ad entrambi i gruppi è stato consigliato di astenersi dal mangiare per 30 minuti dopo l'utilizzo del collutorio.

L'esposizione al trattamento oncologico ha causato mucosite in entrambi i gruppi tuttavia l'insorgenza di mucosite intollerabile è stata ritardata nel gruppo che utilizzava la Curcuma con una differenza statisticamente significativa, infatti i dati ci mostrano che nel gruppo che ha utilizzato il collutorio alla Curcuma solo 14 pazienti su 39 hanno sviluppato una mucosite intollerabile mentre nel gruppo dello iodio povidone 34 pazienti dei 40 l'hanno sviluppata.

Inoltre il numero di giorni persi di trattamento erano 7,25 e 7 giorni rispettivamente per il gruppo controllo e trattamento anche se questi dati non sono statisticamente significativi i pazienti che quindi hanno interrotto il trattamento sono rispettivamente per il gruppo controllo 9 pazienti per il gruppo trattamento sono stati 7 pazienti.

È stata presa in considerazione anche la perdita di peso, nel gruppo della Curcuma è stato

Health (2016); Saldanha SP et al. *J Clin Res Bioethics* (2014); Shah et al. *Indian J Dent Res* (2020); Patil et al. *J Clin Diagn Res* (2015); Rao et al. *Integrat Cancer Ther* (2014)

⁶² Rao, S., Dinkar, C., Vaishnav, L. K., Rao, P., Rai, M. P., Fayad, R., & Baliga, M. S. (2014). The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer: An Investigational Study. *Integrative cancer therapies*, 13(3), 201–210. <https://doi.org/10.1177/1534735413503549>

rilevato un valore statisticamente minore di perdita di peso rispetto all'altro gruppo.

Si conclude affermando che l'utilizzo della Curcuma ha portato un effettivo ritardo e riduzione della mucosite e della mucosite intollerabile ed ha aumentato anche l'alimentazione per questi pazienti riducendo la perdita di peso durante il trattamento.

Anche la revisione sistematica condotta da Nagi et al. (2018)⁶³ precedentemente citata, ha concluso che l'utilizzo delle sostanze naturali abbiano un ruolo promettente nel processo di guarigione delle persone affette da mucosite. In tutti e quattro gli studi valutati, per l'impiego della **Curcumina** è stato espresso un giudizio positivo sul suo utilizzo nell'ambito della gestione della Mucosite.

In aggiunta ai precedenti, la revisione ha analizzato anche:

- olio d'oliva: dotato di capacità anti infiammatorie, antiossidanti, e antibatteriche.
- essenza di mente piperita: dotata di capacità antiossidanti
- Glycyrrhiza glabra: dotato di capacità anti infiammatorie, antiossidanti con ottime proprietà cicatrizzanti.
- Calendula officinalis: dotato di capacità antinfiammatorie, antiossidanti, antimicotiche e antibatteriche.

3.4 Colluttori a base di piante/prodotti naturali

Gli studi, che hanno indagato l'effetto delle varie tipologie di colluttori reperiti in letteratura, sono quattro. Tutti gli articoli presentati in questo capitolo sono dei RCT.

La miscelazione di una **soluzione di calcio con una a base di fosfato** ha dato vita al collutorio **Caphosol**, la cui efficacia viene valutata nello studio di Wong et al. (2017)⁶⁴.

A 108 candidati, affetti da carcinoma squamoso alla testa e al collo, è stato somministrato il collutorio Caphosol dalla prima settimana di radioterapia fino a 1 settimana dopo il completamento della terapia per un totale di 7 settimane in cui veniva somministrato collutorio 4 volte al giorno con la possibilità di arrivare fino a 10 volte al giorno a

⁶³ Nagi R, Patil DJ, Rakesh N, Jain S, Sahu S. Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. J Oral Biol Craniofac Res. 2018 Sep-Dec;8(3):245-254. doi: 10.1016/j.jobcr.2017.12.003. Epub 2017 Dec 6. PMID: 30191118; PMCID: PMC6107930.

⁶⁴ Wong, K. H., Kuciejewska, A., Sharabiani, M., Ng-Cheng-Hin, B., Hoy, S., Hurley, T., Rydon, J., Grove, L., Santos, A., Ryugenji, M., Bhide, S. A., Nutting, C. M., Harrington, K. J., & Newbold, K. L. (2017). A randomised controlled trial of Caphosol mouthwash in management of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 122(2), 207–211. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.06.015>

discrezione del medico o del paziente; inoltre era associato a una buona igiene del cavo orale. I restanti 107 pazienti dovevano assumere: un collutorio salino almeno 4 volte al giorno, un collutorio all'aspirina tre volte al giorno e lavarsi i denti con dei dentifrici al fluoro prescritti da un igienista dentale.

Il presente studio ha rilevato che nel corso delle settimane la percentuale di pazienti che utilizzavano Caphosol almeno quattro volte al giorno è progressivamente diminuita; nella prima settimana infatti l'80% dei pazienti utilizzava il collutorio mentre alla settima settimana solo il 55,2%. Il motivo di questa interruzione era la comparsa di: nausea indotta dal trattamento, irritazione e dolore orale, un gusto intollerabile oppure la percezione della mancanza di beneficio. È stato rilevato che non c'erano differenze rispetto all'incidenza, 64,1% del gruppo di intervento contro il 65,4% del gruppo di controllo, e alla durata della mucosite grave tra i due gruppi che era rispettivamente 17.5 giorni e 21.9 giorni.

I dati ci portano a concludere che l'utilizzo di Caphosol non ha ridotto l'incidenza o la durata della mucosite orale grave durante e dopo la terapia. Il Caphosol viene ripreso, come intervento di controllo, anche nello studio condotto da Dao, Bilstein, Overhagen, Géczi, Baráth, Mösges (2018)⁶⁵. Lo studio in realtà è finalizzato a verificare la validità dell'impiego del collutorio a base di **Ectoina**⁶⁶ a scopo preventivo/curativo nei pazienti oncologici affetti da mucosite orale in terapia con la chemioterapia. Il campione reclutato era composto da 45 persone (tabella XI), di queste 29 erano affette da tumore polmonare mentre 16 avevano un carcinoma renale metastatico.

Gruppo	Campione	Femmine	Maschi
Gruppo Ectoina profilattica dal primo giorno di chemioterapia, 1-2 fiale da 5ml di ectoina 3 v/die	10 pazienti	1 pazienti	9 pazienti
Gruppo Ectoina attiva comparsa la mucosite, 1-2 fiale da 5ml ectoina tre volte al giorno.	20 pazienti	7 pazienti	13 pazienti
Gruppo Caphosol comparsa la mucosite, assunzione 4 v/die	15 pazienti	6 pazienti	9 pazienti
Totale	45 pazienti	14 pazienti	31 pazienti

Tabella XI: Caratteristiche campione analizzato dallo studio e protocollo operativo.

⁶⁵ Dao VA, Bilstein A, Overhagen S, Géczi L, Baráth Z, Mösges R. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Ectoine-Containing Mouthwash Versus Those of a Calcium Phosphate Mouthwash for the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Prospective, Active-Controlled, Non-interventional Study. *Oncol Ther.* 2018 Jun;6(1):59-72. doi: 10.1007/s40487-018-0060-z. Epub 2018 May 9. PMID: 32700140; PMCID: PMC7360009.

⁶⁶ L'Ectoina è una sostanza organica prodotta da batteri alofili, così chiamati perché capaci di sopravvivere in condizioni estreme. L'interesse verso l'Ectoina deriva dalla sua capacità di proteggere la cellula batterica dai vari agenti stressogeni, rappresentati per lo più da fattori fisici, raggi UV, fattori termici e chimici.

Lo studio ha avuto una durata di 21 giorni durante i quali i pz sono stati visitati: il giorno d’inizio del protocollo, il settimo, il quattordicesimo e il ventunesimo giorno applicando la scala OMAS per rilevare e classificare la mucosite.

Durante il trattamento profilattico con Ectoina, 3 pazienti su 10 erano completamente privi di sintomi (grado OMS 0). Sintomi di lieve intensità (grado I) sono stati riportati in 2 pazienti al 7°e 14° giorno di trattamento. In 6 pazienti, si sono verificati sintomi lievi (grado I) al 21° giorno.

La distribuzione dei gradi di mucosite nel gruppo dell' Ectoina attiva al momento dell'inclusione nello studio era di 8 pazienti con grado I, 9 pazienti con grado II e 3 pazienti con grado III. Dopo 21 giorni di trattamento, 16 pazienti erano completamente guariti, 2 pazienti erano di grado I, 1 paziente era di grado II e 1 paziente di grado III.

Nel giorno d’inizio del protocollo, il gruppo a cui è stato somministrato il collutorio a base di fosfato di calcio, era composto da 3 pazienti con grado I, 11 pazienti con grado II e 1 paziente con grado IV. Al ventunesimo giorno, 6 pazienti erano completamente guariti, 7 pazienti erano di grado I e 1 paziente era di grado II. Da questa valutazione emerge che gli ottimi punteggi rilevati tra i due gruppi attivi non erano significativamente differenti tra loro sancendo dunque che entrambi i collutori sono efficaci; ciò che ha determinato un aspetto differente è stata la valutazione di efficacia e tollerabilità percepita dai pazienti. Infatti entrambi i gruppi trattati con Ectoina definiscono il prodotto “buono o molto buono” mentre i pazienti trattati con il collutorio a base di fosfato di calcio lo definiscono solamente “buono”, infine ai candidati è stato richiesto di esprimere la volontà individuale di raccomandare oppure di acquistare il prodotto testato (Tabella XII).

Gruppo	Raccomanderebbe l' utilizzo del prodotto.	Acquisterebbe il prodotto.
Gruppo Ectoina profilattica	100 % pazienti	90 % pazienti
Gruppo Ectoina attiva	87.6 % pazienti	80% pazienti
Gruppo Caphosol	53,3 % pazienti	40 % pazienti

Tabella XII: Considerazioni individuali dei pazienti sull’acquisto o la raccomandazione degli interventi dello studio, ad altre persone.

Il collutorio con Ectoina sembra essere migliore del collutorio Caphosol per il trattamento attivo della mucosite orale. Le riduzioni dei punteggi dei sintomi erano comparabili; tuttavia, i pazienti hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità dell'ectoina in modo più

favorevole.

All'interno dello studio di Oshvandi et al. (2021)⁶⁷ l'oggetto di indagine era prevenire e/o curare la mucosite impiegando il **collutorio a base di zinco**. I 96 partecipanti, trattati con l'uso della chemioterapia, furono suddivisi in due gruppi uguali. Il gruppo trattamento doveva assumere 7,5 ml di collutorio di zinco (contenente cloruro di zinco 0,2%, grasso di menta e conservante) effettuando degli sciacqui ogni 8 ore.

Il gruppo placebo consisteva nell'assumere collutorio placebo effettuando degli sciacqui ogni 8 ore due volte con 7,5 ml di collutorio. Entrambi i gruppi erano stati educati ad effettuare una igiene orale routinaria. I dati mostrano che alla fine della prima settimana nel gruppo trattamento non era presente mucosite orale di grado 1-2-3; nella seconda settimana c'era un paziente affetto da mucosite di grado 2 e nella terza settimana c'erano 2 pazienti con una mucosite di grado 3. Il collutorio allo zinco è stato in grado quindi di ridurre l'incidenza della mucosite orale al 93,75% .

È stata indagata anche una differenza di peso tra i due gruppi in quanto alla fine della terza settimana la differenza era sostanziale tra i due gruppi, effettivamente il gruppo di trattamento aveva dimostrato un incremento del peso rispetto al peso basale, rilevato prima di iniziare lo studio (Tabella XIII).

Gruppi	Peso basale	Peso dopo la terza settimana
Gruppo di trattamento	67.89 Kg	71.61 Kg
Gruppo placebo	68.24 Kg	67.018 Kg

Tabella XIII: Andamento del peso (espresso in chilogrammi) durante lo studio.

In conclusione si può affermare che l'utilizzo del collutorio allo zinco è efficace per prevenire/trattare e ridurre la gravità della mucosite.

Ad aver indagato l'efficacia del collutorio denominato **Dentoxol**⁶⁸ sono stati Lalla et al. (2020)⁶⁹. Lo studio ha campionato 108 pazienti affetti da cancro al cavo orale o alla

⁶⁷ Oshvandi, K., Vafaei, S. Y., Kamallan, S. R., Khazaei, S., Ranjbar, H., & Mohammadi, F. (2021). Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy. BMC oral health, 21(1), 364. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01706-w>

⁶⁸ Dentoxol è una miscela contenente: Eugenolo, Canfora, Paraclorofenolo, Perossido di idrogeno, Acqua purificata, Xilitolo, Bicarbonato di sodio, Sucralosio ed essenza di Menta Piperita.

⁶⁹ Lalla, R. V., Solé, S., Becerra, S., Carvajal, C., Bettoli, P., Letelier, H., Santini, A., Vargas, L., Cifuentes, A., Larsen, F., Jara, N., Oyarzún, J., Feinn, R., Bustamante, E., Martínez, B., Rosenberg, D., & Galván, T. (2020). Efficacy and safety of Dentoxol® in the prevention of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients (ESDOM): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. Supportive care in cancer : official journal of

laringe; di cui 73 erano maschi e 35 femmine. Tutti i candidati sono stati trattati con radioterapia ma il 31% del gruppo trattamento e il 19% del gruppo placebo sono stati trattati anche con chemioterapia concomitante. I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi, il primo contava 55 soggetti che dovevano assumere il collutorio Dentoxol 5 volte al giorno a partire dal primo giorno di terapia fino all'ultimo giorno di trattamento mentre il gruppo di controllo composto da 53 candidati dovevano assumere il collutorio placebo nelle stesse modalità descritte in precedenza.

Tutti i partecipanti allo studio dovevano seguire un protocollo di igiene orale che consisteva: nel spazzolare i denti 2 volte al giorno con dentifricio al fluoro, utilizzare il filo interdentale 1 volta al giorno e sciacquare la bocca con un collutorio con bicarbonato.

L'aderenza alle disposizioni dello studio è stata altalenante in quanto il 10% di pz faceva sciacqui meno di 2 volte al giorno, il 20% 2-4 volte al giorno e il 70% più di 4 volte; questa criticità tuttavia non ha comportato l'instaurarsi di quadri disomogenei rispetto all'insorgenza di mucosite grave.

È da sottolineare però che le persone che hanno utilizzato più di quattro volte al giorno il collutorio dopo la quinta settimana hanno avuto una riduzione dei casi di mucosite orale grave. L'incidenza di mucosite nel gruppo trattamento è stata del 40,7% rispetto al 51,0% del gruppo placebo. Nel gruppo in cui veniva impiegato Dentoxol l'incidenza di mucosite grave è rappresentata dal 13,33% mentre nel gruppo controllo dal 21,82% dei soggetti.

La durata media della mucosite era rispettivamente per il gruppo Dentoxol di 11,95 giorni mentre per il gruppo controllo di 14,59 giorni.

È da sottolineare che l'incidenza della mucosite orale grave tra i soggetti del gruppo 1 che ricevono una chemioterapia concomitante era la metà di dei soggetti del gruppo 2 ciò tuttavia non raggiunge una significatività statistica a causa del rilevamento di un numero basso di soggetti sottoposti a chemioterapia concomitante. Si sono verificati eventi avversi comuni come: la nausea e il vomito rispettivamente il 25% e 13% del gruppo trattamento e il 25% e 11% del gruppo di controllo.

In conclusione gli studiosi consigliano l'utilizzo di Dentoxol in quanto si può affermare che il suo utilizzo ha portato a una minore incidenza di mucosite grave anche se questa differenza non è stata ritenuta significativa; inoltre ha ridotto il numero di giorni medio di durata della mucosite.

CAPITOLO 4: Discussione e Conclusioni

In questa revisione della letteratura, sono stati presi in esame molti studi, e di conseguenza una moltitudine di interventi, alcuni simili tra loro mentre altri completamente differenti.

Questi ultimi spaziano nel campo della medicina alternativa (attraverso la messa in pratica delle preparazioni Ayurvedic), nell'uso delle piante naturali, dei vari tipi di collutorio di origine naturale e l'impiego dei probiotici.

L'obiettivo comune a tutti gli articoli, era di delineare se la metodologia/pratica indagata fosse idonea per ridurre l'incidenza, la durata e la gravità della mucosite e prevenirla, raggiungendo, di conseguenza un miglioramento della qualità di vita, una riduzione del dolore e della disfagia, un miglioramento nell'alimentazione e dunque un mantenimento di un peso stabile e una riduzione delle interruzioni al trattamento oncologico.

Il mio obiettivo di ricerca era fondamentalmente di raggiungere lo scopo sopracitato ma in aggiunta di trovare delle alternative naturali che:

1. non andassero ad appesantire ulteriormente la lunga lista di farmaci e terapie che i pazienti oncologici sono destinati ad assumere quotidianamente
2. fossero di basso costo
3. non richiedessero molto tempo per la loro assunzione/applicazione e potessero essere assunte anche al proprio domicilio
4. non interagissero con gli altri tipi di terapia
5. non provocassero effetti collaterali importanti
6. aumentassero la compliance del paziente

Gli interventi che presentano un maggior numero di studi sono il miele e la Glutammina.

In particolare dagli studi analizzati sembra che il collutorio a base di propoli, l'impiego del miele e di pappa reale siano tutti interventi utili per la gestione e prevenzione della mucositi. Infatti il miele è considerato una sostanza ricca di proprietà benefiche per l'uomo, in particolare esso ridurrebbe le ulcerazione e l'infiammazione facilitando la guarigione dei tessuti. Tuttavia l'incognita principale è rappresentata dalle diverse tipologie di miele sono in commercio e dunque che viene impiegato; in quanto ogni miele ha delle caratteristiche di composizione differenti che possono influenzare i risultati, infatti per esempio, nella revisione della letteratura condotta da Nagi et al. (2018) il miele di Manuka è stato dimostrato essere poco tollerato dai pazienti e di non essere utile nel

trattare la mucosite. Gli studiosi poi si interrogano sull' effetto secondario che potrebbe derivare dall'impiego a lungo termine del miele: la carie ai denti. Tuttavia nei studi presi in considerazione non sono stati rilevati eventi di questo genere, ciononostante sarà necessario provvedere all'analisi di questa tematica in futuri studi; così come l'impiego di questo intervento nei pazienti diabetici.

Il secondo prodotto testato, la Glutammina può aiutare a ridurre il danno alla membrana mucosa indotta dalle radiazioni, tuttavia quando il corpo è sotto stress non riesce ad sintetizzare una quantità sufficiente di Glutammina pertanto sarà necessario provvedere attraverso una integrazione artificiale. Gli studi analizzati hanno attribuito all'utilizzo della Glutammina ottimi risultati implicati nel trattamento della mucosite. Mentre altri studi tra cui la revisione della letteratura effettuata da Shuai et al. (2020) e le conclusioni tratte da Lopez-Vaquero et al. (2017) e Huang et al. (2019) definiscono negativamente gli effetti della Glutammina in quanto i loro dati non hanno evidenziato una riduzione rispetto all'incidenza o alla gravità della mucosite. Un'attenta valutazione ci permette di definire entrambi gli studi "probabilmente realistici" in quanto furono svolti rigorosamente in doppio cieco, non correndo il rischio di una distorsione dei risultati.

Tra i numerosi colluttori analizzati è emerso che miele e curcumina mostrano risultati più che soddisfacenti rispetto all'impiego del placebo. Ottimi risultati anche nell'impiego del collutorio Dentoxol e Caphosol. In particolare Lalla et al. (2020) nel loro studio definiscono che la principale modalità d'azione del collutorio Dentoxol è basata su una potente pulizia meccanica che favorisce nello stesso tempo l'idratazione, la lubrificazione e la rigenerazione epiteliale locale; aggiungono poi che alcune sostanze, contenuto nel collutorio, abbiano degli effetti antimicrobici e lenitivi.

Risultati incoraggianti sono segnalati anche con l'utilizzo del collutorio a base di Cloruro di Zinco sia per prevenire che alleviare la gravità delle mucositi nei pazienti affetti da chemioterapia in quanto lo zinco sembra avere un ruolo importante nel favorire il processo di rigenerazione tessutale promuovendo la sintesi delle proteine e degli acidi nucleici.

La medicina Ayurveda ha suggerito l'utilizzo della Curcuma/Curcumina e della *G. glabra* nel prevenire, trattare e limitare la gravità della mucosite confermata da diversi studi Dharman et al. (2021), Rao et al. (2014), Kia et al. (2021); Yu et al. (2020), Nagi et al. (2018), Mangain et al. (2020) infatti all'interno dei loro lavori confermano questa tesi sostenendo che la Curcuma/Curcumina e la *G. glabra* sono elementi utili nella prevenzione

e nel trattamento della mucosite orale con la consapevolezza però che saranno necessari studi futuri più specifici e con un campione eleggibile di numero maggiore.

L'assunzione di probiotici combinati è un'altra utile strategia per combattere la mucosite anche in virtù della sua sicurezza e della sua ottima tollerabilità da parte dei pazienti, ma sarà necessario effettuare ulteriori studi per ottimizzare il regime di trattamento su un più ampio campione di indagine.

Nonostante l'eterogeneità dei vari studi selezionati, la revisione sistematica condotta da Sant Ana et al. (2020) rispetto l'utilizzo di applicazione di agenti topici naturali: propoli, miele, pappa, reale, distillato di *Achillea millefolium*, applicazione topica di olio a base di vitamina E, collutorio AG013 e l'estratto di *Plantago major* hanno dimostrato un'effettiva efficacia in termini di riduzione della gravità della mucosite e del dolore, nei pazienti sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia come la revisione sistematica condotta da Nagi et al. (2018), la quale, ha concluso che l'utilizzo delle sostanze naturali abbiamo un ruolo promettente nel processo di guarigione della persone affette da mucosite. In particolare i già citati: miele, Aloe, *Glycyrrhiza glabra*, Curcuma e propoli sono ritenuti ottime strategie per il trattamento della mucosite.

In aggiunta ai precedenti, la revisione ha analizzato anche:

- olio d'oliva: dotato di capacità anti infiammatorie, antiossidanti, e antibatteriche.
- essenza di mente piperita: dotata di capacità antiossidanti
- *Calendula officinalis*: dotato di capacità antinfiammatorie, antiossidanti, antimicotiche e antibatteriche.

Nonostante sia necessario effettuare, ancora, numerosi studi per arricchire la conoscenza sull'utilizzo delle sostanze/pratiche naturali, posso concludere definendo molto importante il loro coinvolgimento nell'ambito della prevenzione e gestione della mucosite, in quanto hanno dimostrato effettive proprietà benefiche.

L'equipe medico infermieristica ha l'importante compito di informare ed educare il paziente rispetto agli effetti collaterali che possono derivare dalle terapie oncologiche fornendo, inoltre, le strategie per ridurre il rischio della loro comparsa. In seguito all'eventuale insorgenza di queste ultime, in particolare della mucosite, sarà doveroso presentare al paziente tutte le pratiche/strategie assistenziali per gestire l'evento, finalizzate alla risoluzione della problematica ed ha migliorare la qualità di vita del paziente. Sarebbe interessante, una volta sancita l'effettiva efficacia delle sostanze naturali, indagare nella

nostra realtà quotidiana, l'applicazione pratica degli interventi proposti da questi studi. In altre parole le modalità di erogazione dell'intervento nei presidi ospedalieri selezionando luoghi e operatori, specializzati e adeguatamente formati, nel seguire i pazienti per l'espletazione di questi protocolli operativi finalizzati alla prevenzione e trattamento della mucosite. Per effettuare ciò, a mio avviso sarebbe utile, effettuare un'analisi dettagliata, mediante delle interviste poste al personale sanitario impiegato nell'ambito oncologico ed ai pazienti/ famigliari. Ciò ci permetterà di adattare la costruzione del piano assistenziale alle esigenze ed alle richieste di ambedue le parti, trovando un punto di incontro fruttuoso.

4.1 Limiti della ricerca

Analizzare numerosi e diversi articoli, ci permette di indagare su un'ampia gamma di interventi e di dare una risposta esaustiva al nostro quesito assistenziale. Tuttavia ci pone di fronte a delle insidie da tenere in considerazione, ponendo un'attenta riflessione su di esse.

Queste ultime sono espressione di diversità e sono rappresentate da:

1. Il campione analizzato nei differenti studi rappresenta una fascia di età sopra i 18 anni, ampia e diversificata con caratteristiche demografiche differenti, non riunibili in un campione target unico.
2. In alcuni articoli, il campione analizzato aveva una dimensione non sufficientemente rappresentativa perciò in futuro sarebbe opportuno che i ricercatori svolgano degli studi prendendo in esame un campione numericamente più ampio di soggetti.
3. I tipi di tumore di cui erano affetti i pazienti erano differenti per cui la risposta all'intervento poteva essere discrepante, inoltre anche la terapia oncologica non era la stessa, per cui un soggetto poteva essere in trattamento con: solo radioterapia, solo chemioterapia oppure una combinazione di queste ultime; e con ancora una differenza nei dosaggi e nella durata delle terapie.
4. Gli studi che analizzavano gli stessi interventi spesso però avevano delle caratteristiche d'impiego differenti, tra cui: dose, durata, regime di controllo diverso, tipologia di prodotto ecc.
5. Nei vari articoli la valutazione della mucosite veniva effettuata mediante l'applicazione di diverse scale qualitative con diversi criteri, sarebbe quindi

opportuno identificare una scala universale da utilizzare all'interno degli studi clinici.

6. Alcuni studi sono stati effettuati non utilizzando il criterio della cecità, questo può aver influenzato psicologicamente il paziente e l'esaminatore traendo dei dati non interamente realistici e rappresentativi.
7. Inoltre c'è da aggiungere che un singolo individuo può rispondere in maniera totalmente differente ad un intervento piuttosto che ad un altro, questo dovuto alla soggettiva risposta fisiologica che caratterizza ognuno di noi.

BIBLIOGRAFIA:

- AkhavanKarbassi, M. H., Yazdi, M. F., Ahadian, H., & SadrAbad, M. J. (2016). Randomized DoubleBlind PlaceboControlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 17(7), 3611–3614.
- Amanat, A., Ahmed, A., Kazmi, A., & Aziz, B. (2017). The Effect of Honey on Radiation-induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Indian journal of palliative care*, 23(3), 317–320. https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_146_16
- Antonella Amendola, Ada Messina, Elena Pariani, Alessandra Zappa, Gabriella Zipoli, "Igiene e patologia", (Edito da Zanichelli) Bologna, edizione 2016.
- Blanchard, D., Bollet, M., Dreyer, C., Binczak, M., Calmels, P., Couturaud, C., Espitalier, F., Navez, M., Perrichon, C., Testelin, S., Albert, S., Morinière, S., & SFORL Work Group (2014). Management of somatic pain induced by head and neck cancer treatment: pain following radiation therapy and chemotherapy. Guidelines of the French Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Society (SFORL). *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 131(4), 253–256. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2014.07.001>
- Chaveli-López, B., & Bagán-Sebastián, J. V. (2016). Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 8(2), e201–e209. <https://doi.org/10.4317/jced.52917>
- Dao VA, Bilstein A, Overhagen S, Géczi L, Baráth Z, Mösges R. Effectiveness, Tolerability, and Safety of Ectoine-Containing Mouthwash Versus Those of a Calcium Phosphate Mouthwash for the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Prospective, Active-Controlled, Non-interventional Study. *Oncol Ther*. 2018 Jun;6(1):59-72. doi: 10.1007/s40487-018-0060-z. Epub 2018 May 9. PMID: 32700140; PMCID: PMC7360009.

- Davy, C., & Heathcote, S. (2021). A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(4), 2187–2202. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05548-0>
- DE Sanctis, V., Belgioia, L., Cante, D., LA Porta, M. R., Caspiani, O., Guarnaccia, R., Argenone, A., Muto, P., Musio, D., DE Felice, F., Maurizi, F., Bunkhelia, F., Ruo Redda, M. G., Reali, A., Valeriani, M., Osti, M. F., Alterio, D., Bacigalupo, A., & Russi, E. G. (2019). Lactobacillus brevis CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Tumors: A Multicentric Randomized Study. *Anticancer research*, 39(4), 1935–1942. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.13303>
- Dharman S, G M, Shanmugasundaram K, Sampath RK. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021 Jun 1;22(6):1671-1684. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.6.1671. PMID: 34181321; PMCID: PMC8418840.
- Eubank, P., Abreu, L. G., Violante, I. P., & Volpato, L. (2021). Medicinal plants used for the treatment of mucositis induced by oncotherapy: a systematic review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(11), 6981–6993. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06247-0>
- Howlader, D., Singh, V., Mohammad, S., Gupta, S., Pal, U. S., & Pal, M. (2019). Effect of Topical Application of Pure Honey in Chemo-radiation-Induced Mucositis and Its Clinical Benefits in Improving Quality of Life in Patients of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 18(1), 73–79. <https://doi.org/10.1007/s12663-017-1077-9>
- <https://www.airc.it/cancro/affronta-la-malattia/guida-alle-terapie/chemioterapia> (ultimo accesso gennaio 2022)

- <https://www.airc.it/news/i-numeri-del-cancro-fotografia-dal-mondo> (ultimo accesso gennaio 2022)
- <https://www.airc.it/news/tumori-in-italia-i-numeri-aggiornati> (ultimo accesso gennaio 2022)
- Huang, C. J., Huang, M. Y., Fang, P. T., Chen, F., Wang, Y. T., Chen, C. H., Yuan, S. S., Huang, C. M., Luo, K. H., Chuang, H. Y., Wang, Y. Y., & Lee, H. H. (2019). Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *The American journal of clinical nutrition*, 109(3), 606–614. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy329>
- Jiang C, Wang H, Xia C, Dong Q, Chen E, Qiu Y, Su Y, Xie H, Zeng L, Kuang J, Ao F, Gong X, Li J, Chen T. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2019 Apr 1;125(7):1081-1090. doi: 10.1002/cncr.31907. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30521105.
- Karbasizade, S., Ghorbani, F., Ghasemi Darestani, N., Mansouri-Tehrani, M. M., & Kazemi, A. H. (2021). Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*, 13(4), 110–116.
- Kataoka, T., Kiyota, N., Shimada, T., Funakoshi, Y., Chayahara, N., Toyoda, M., Fujiwara, Y., Nibu, K., Komori, T., Sasaki, R., Mukohara, T., & 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. *Auris, nasus, larynx*, 43(6), 677–684. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2016.02.012>

- Keefe, D. M., Schubert, M. M., Elting, L. S., Sonis, S. T., Epstein, J. B., Raber-Durlacher, J. E., Migliorati, C. A., McGuire, D. B., Hutchins, R. D., Peterson, D. E., & Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology (2007). Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer*, 109(5), 820–831. <https://doi.org/10.1002/cncr.22484>
- Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA. Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Sep 14;21(1):232. doi: 10.1186/s12906-021-03400-4. PMID: 34521398; PMCID: PMC8442420.
- Lalla, R. V., Solé, S., Becerra, S., Carvajal, C., Bettoli, P., Letelier, H., Santini, A., Vargas, L., Cifuentes, A., Larsen, F., Jara, N., Oyarzún, J., Feinn, R., Bustamante, E., Martínez, B., Rosenberg, D., & Galván, T. (2020). Efficacy and safety of Dentoxol® in the prevention of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients (ESDOM): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(12), 5871–5879. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05358-4>
- Lima, I., de Fátima Souto Maior, L., Gueiros, L., Leão, J. C., Higino, J. S., & Carvalho, A. (2021). Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical oral investigations*, 25(6), 4115–4124. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03743-1>
- Limaye, S. A., Haddad, R. I., Cilli, F., Sonis, S. T., Colevas, A. D., Brennan, M. T., Hu, K. S., & Murphy, B. A. (2013). Phase 1b, multicenter, single blinded, placebo-controlled, sequential dose escalation study to assess the safety and tolerability of topically applied AG013 in subjects with locally advanced head and

neck cancer receiving induction chemotherapy. *Cancer*, 119(24), 4268–4276.
<https://doi.org/10.1002/cncr.28365>

- Lopez-Vaquero, D., Gutierrez-Bayard, L., Rodriguez-Ruiz, J. A., Saldaña-Valderas, M., & Infante-Cossio, P. (2017). Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. *Molecular and clinical oncology*, 6(6), 931–936.
<https://doi.org/10.3892/mco.2017.1238>
- 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(9), 2285–2293.
<https://doi.org/10.1007/s00405-015-3694-6>
- Mamgain, R. K., Gupta, M., Mamgain, P., Verma, S. K., Pruthi, D. S., Kandwal, A., & Saini, S. (2020). The efficacy of an ayurvedic preparation of yashtimadhu (*Glycyrrhiza glabra*) on radiation-induced mucositis in head-and-neck cancer patients: A pilot study. *Journal of cancer research and therapeutics*, 16(3), 458–462.
https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_831_16
- McGuire, D. B., Fulton, J. S., Park, J., Brown, C. G., Correa, M. E., Eilers, J., Elad, S., Gibson, F., Oberle-Edwards, L. K., Bowen, J., Lalla, R. V., & Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2013). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3165–3177. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1942-0>
- Mirabile, A., Airoidi, M., Ripamonti, C., Bolner, A., Murphy, B., Russi, E., Numico, G., Licitra, L., & Bossi, P. (2016). Pain management in head and neck

cancer patients undergoing chemo-radiotherapy: Clinical practical recommendations. *Critical reviews in oncology/hematology*, 99, 100–106. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.11.010>

- Nagi, R., Patil, D. J., Rakesh, N., Jain, S., & Sahu, S. (2018). Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *Journal of oral biology and craniofacial research*, 8(3), 245–254. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.12.003>
- Nihei, S., Sato, J., Komatsu, H., Ishida, K., Kimura, T., Tomita, T., & Kudo, K. (2018). The efficacy of sodium azulene sulfonate L-glutamine for managing chemotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: a prospective comparative study. *Journal of pharmaceutical health care and sciences*, 4, 20. <https://doi.org/10.1186/s40780-018-0114-2>
- Oshvandi, K., Vafaei, S. Y., Kamallan, S. R., Khazaei, S., Ranjbar, H., & Mohammadi, F. (2021). Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy. *BMC oral health*, 21(1), 364. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01706-w>
- Pathak, S., Soni, T. P., Sharma, L. M., Patni, N., & Gupta, A. K. (2019). A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Role and Efficacy of Oral Glutamine in the Treatment of Chemo-radiotherapy-induced Oral Mucositis and Dysphagia in Patients with Oropharynx and Larynx Carcinoma. *Cureus*, 11(6), e4855. <https://doi.org/10.7759/cureus.4855>
- Ranna, V., Cheng, K., Castillo, D. A., Porcello, L., Vaddi, A., Lalla, R. V., Bossi, P., Elad, S., & Mucositis Study group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2019). Development of the MASCC/ISOO clinical practice guidelines for mucositis: an overview of the methods. *Supportive care in cancer : official journal of the*

Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 27(10), 3933–3948.
<https://doi.org/10.1007/s00520-019-04891-1>

- Rao, S., Dinkar, C., Vaishnav, L. K., Rao, P., Rai, M. P., Fayad, R., & Baliga, M. S. (2014). The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer: An Investigational Study. *Integrative cancer therapies*, 13(3), 201–210. <https://doi.org/10.1177/1534735413503549>
- Rao, S., Hegde, S. K., Rao, P., Dinkar, C., Thilakchand, K. R., George, T., Baliga-Rao, M. P., Palatty, P. L., & Baliga, M. S. (2017). Honey Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients without Affecting the Tumor Response. *Foods (Basel, Switzerland)*, 6(9), 77. <https://doi.org/10.3390/foods6090077>
- Sant Ana G, Normando AGC, De Toledo I, Dos Reis PED, Guerra ENS. Topical Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020 Jul 1;21(7):1851-1866. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.7.1851. PMID: 32711408; PMCID: PMC7573410.
- Shuai, T., Tian, X., Xu, L. L., Chen, W. Q., Pi, Y. P., Zhang, L., Wan, Q. Q., & Li, X. E. (2020). Oral Glutamine May Have No Clinical Benefits to Prevent Radiation-Induced Oral Mucositis in Adult Patients With Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in nutrition*, 7, 49. <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00049>
- Sobue T, Bertolini M, Thompson A, Peterson DE, Diaz PI, Dongari-Bagtzoglou A. Chemotherapy-induced oral mucositis and associated infections in a novel organotypic model. *Mol Oral Microbiol*. 2018 Jun;33(3):212-223. doi: 10.1111/omi.12214. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29314782; PMCID: PMC5945319.

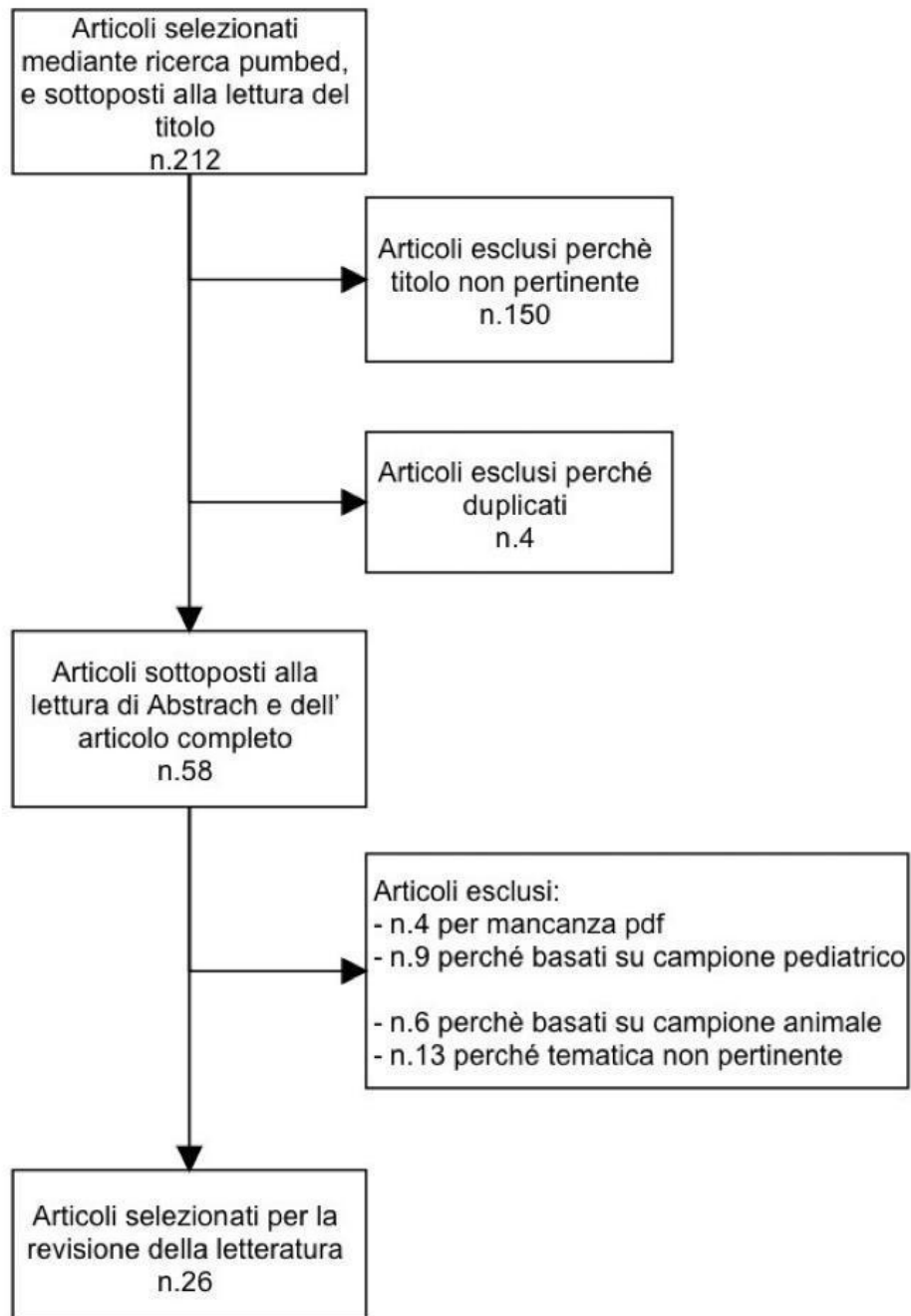
- Sonis S. T. (2007). Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *The journal of supportive oncology*, 5(9 Suppl 4), 3–11.
- Sroussi, H. Y., Epstein, J. B., Bensadoun, R. J., Saunders, D. P., Lalla, R. V., Migliorati, C. A., Heavilin, N., & Zumsteg, Z. S. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer medicine*, 6(12), 2918–2931. <https://doi.org/10.1002/cam4.1221>
- Tian, X., Xu, L., Liu, X., Wang, C. C., Xie, W., Jiménez-Herrera, M. F., & Chen, W. (2020). Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of palliative medicine*, 9(4), 1431–1441. <https://doi.org/10.21037/apm-20-44>
- Wong, K. H., Kuciejewska, A., Sharabiani, M., Ng-Cheng-Hin, B., Hoy, S., Hurley, T., Rydon, J., Grove, L., Santos, A., Ryugenji, M., Bhide, S. A., Nutting, C. M., Harrington, K. J., & Newbold, K. L. (2017). A randomised controlled trial of Caphosol mouthwash in management of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 122(2), 207–211. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.06.015>
- Yarom, N., Hovan, A., Bossi, P., Ariyawardana, A., Jensen, S. B., Gobbo, M., Saca-Hazboun, H., Kandwal, A., Majorana, A., Ottaviani, G., Pentenero, M., Nasr, N. M., Rouleau, T., Lucas, A. S., Treister, N. S., Zur, E., Ranna, V., Vaddi, A., Cheng, K., Barasch, A., ... Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2019). Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Supportive care*

in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 27(10), 3997–4010. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04887-x>

- Yokota, T., Ogawa, T., Takahashi, S., Okami, K., Fujii, T., Tanaka, K., Iwae, S., Ota, I., Ueda, T., Monden, N., Matsuura, K., Kojima, H., Ueda, S., Sasaki, K., Fujimoto, Y., Hasegawa, Y., Beppu, T., Nishimori, H., Hirano, S., Naka, Y., ... Tahara, M. (2017). Efficacy and safety of rebamipide liquid for chemoradiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II study. *BMC cancer*, 17(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3295-4>
- Yu, Y. T., Deng, J. L., Jin, X. R., Zhang, Z. Z., Zhang, X. H., & Zhou, X. (2020). Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 99(16), e19661. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019661>

ALLEGATI

ALLEGATO 1: Diagramma PRISMA raffigurante i criteri di selezione ed esclusione degli articoli.



ALLEGATO 2: Tabella di comparazione tra il gruppo trattamento e gruppo controllo condotti all' interno dei Trial Randomizzati e Controllati (RCT).

Autori	Prodotto testato	Prodotto di controllo
Mamgain RK et al. (2020)	Capsule contenenti 500 mg di Glycyrrhiza glabra associato all'applicazione locale di miele contenenti 5g di polvere di Glycyrrhiza.	Trattamento convenzionale: antiacidi e anestetici locali.
Tian X, Xu L, Liu X, et al. (2020)	Applicazione locale di miele Ziziphus.	Effettuazione di sciacqui con soluzione fisiologica allo 0,9%.
Pathak S et al. (2019)	Assunzione di 10 gr di Glutamina sciolti in acqua.	Trattamento placebo.
Karbasizade S et al. (2021)	sciacqui con collutorio a base di Aloe Vera e Assunzione di compresse di Atorvastatina 10mg.	sciacqui con collutorio placebo (contenente il 94,5% di acqua, 5% di concentrato di pera,0,4% di aroma di limone e 0,1% di acido citrico così da avere un gusto uguale al trattamento. Assunzione di compresse di glucosio.
Nihei S, Sato J, Komatsu H, et al. (2018)	Assunzione di Glutamina 3g sciolti in acqua.	Effettuazione di sciacqui con collutorio a base di Sodio Alzulen Solfonato.
Rao S, Hegde SK, Rao P, et al. (2017)	Applicazione locale di miele.	Effettuazione di sciacqui con Iodopovidone.
Howlader D et al. (2019)	Applicazione locale di miele.	Effettuazione di sciacqui con soluzione fisiologica.
Lopez-Vaquero D et al. (2017)	Assunzione di Glutamina 10g da sciogliere in acqua.	Assunzione di Maltodestrine 10g da sciogliere in acqua.
Huang CJ, Huang MY, Fang PT, et al.(2019)	Assunzione di Glutamina 10g e Maltodestrine 5 g da sciogliere in acqua.	Assunzione di Maltodestrine 15g da sciogliere in acqua.
Wong KH et al. (2017)	Effettuazione di sciacqui con il collutorio Caphosol.	Assunzione di collutorio salino, collutorio a base di Aspirina e praticare i lavaggi dentali utilizzando dentifricio a base di Fluoro.
Khodaar o et al. (2021)	Effettuazione di sciacqui con collutorio a base di Cloruro di Zinco allo 0,2%.	Effettuazione di sciacqui con collutorio placebo.
AkhavanKarbassi MH et al. (2016)	Effettuazione di sciacqui con collutorio al Propoli.	Effettuazione di sciacqui con collutorio placebo (contenente acqua sterile e additivi).
DE Sanctis V et al. (2019)	Assunzione di pastiglie di Lactobacillus brevis CD2 contenenti almeno 2x10 ⁹ cellule vitali.	Effettuazione di sciacqui con collutorio a base di Bicarbonato di Sodio.
Lalla RV et al. (2020)	Effettuazione di sciacqui con collutorio Dentoxol.	Effettuazione di sciacqui con collutorio placebo contenente: acqua purificata, xilitolo,bicarbonato di sodio, sucralosio e essenza di menta piperita.
Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, et al. (2014)	Effettuazione di sciacqui con 400 mg di Curcuma sciolta in acqua.	Effettuazione di sciacqui con collutorio di Iodopovidone ,al 1:100, ossia 1ml su 100ml di acqua.
Limaye SA, et al. (2013)	Applicazione di tre diverse dosi giornaliere di AG013 (collutorio contenente Lactococcus lactis in grado di secernere il hTFF1).	Effettuazione di sciacqui con collutorio placebo il quale conteneva componenti ausiliari liquidi e solidi uguali al trattamento.

Titolo articolo	Prodotto testato	Prodotto di controllo
Kia SJ, Basirat M, Saedi HS, Arab SA (2021)	Assunzione di capsule contenenti 50 mg di curcumina.	Assunzione di capsule contenenti placebo.
Dao VA et al. (2018)	Assunzione di collutorio di Ectoina, 1-2 fiale da 5ml di Ectoina (sostanza organica prodotta da batteri Alofili.) tre volte al giorno.	Assunzione quattro volte al giorno di Caphosol (collutorio a base di fosfato di calcio) secondo le istruzioni del produttore.
Jiang C, Wang H, Xia C, et al. (2019)	Assunzione di 3 capsule di probiotici (contenenti Bifidobacterium longum, Lactobacillus lactis ed Enterococcus Faecium) due volte al giorno	Assunzione di 3 capsule di placebo (amido) due volte al giorno.

ALLEGATO 3: Tabella di analisi della revisione della letteratura.

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma</p> <p>Chunling Jiang , Huan Wang , et all Pubblicato nel 2019 da una ricerca svolta in Cina.</p>	<p>Studio randomizzato in doppio cieco.</p>	<p>Lo scopo dello studio era valutare l'effetto di una combinazione di probiotici sulla gravità della mucosite orale in pazienti affetti da carcinoma nasofaringeo in trattamento con una combinazione di radioterapia e chemioterapia.</p>	<p>Campione= 93 pazienti</p> <p>Gruppo trattamento(n=58): assunzione di 3 capsule di probiotici (contenenti Bifidobacterium longum, Lactobacillus lactis ed Enterococcus Faecium) due volte al giorno</p> <p>Gruppo controllo(n=35): assunzione di 3 capsule di placebo (amido) due volte al giorno</p>	<p>L'assunzione del controllo o dell'intervento è iniziato il giorno del trattamento per un massimo di 7 settimane.</p> <p>Dai dati è emerso che l'assunzione di probiotici ha ridotto la mucosite. Inoltre ha aumentato il numero di cellule T CD4, TCD8 e T CD3, con molta facilità si può dedurre che l'esposizione ai probiotici favorisca l'avvio alla produzione dei linfociti T favorendo i processi immunologici e a sua volta i processi di riparazione tissutale. Durante lo studio non sono emersi eventi avversi in seguito all'assunzione dell'intervento. Gli autori concludono che l'assunzione di probiotici è un utile strategie per combattere la mucosite anche in virtù della sua sicurezza e della sua ottima tollerabilità da parte dei pazienti.</p>
<p>Effects of nanomicelle curcumin capsules on prevention and treatment of oral mucositis in patients under chemotherapy with or without head and neck radiotherapy: a randomized clinical trial</p> <p>Seyed Javad Kia , Maryam Basirat , Hamid Saeidi Saedi , Seyed Ali Arab. Pubblicato nel 2021 da una ricerca svolta in Iran.</p>	<p>Studio clinico randomizzato in doppio cieco parallelo.</p>	<p>Verificare gli effetti preventivi e terapeutici della curcumina nanomicellare, nei confronti della mucosite orale nei pazienti affetti da tumore alla testa o al collo in terapia con chemioterapia e radioterapia.</p>	<p>campione= 50pz</p> <p>Gruppo trattamento(n=25): hanno assunto capsule contenenti 80mg di curcumina nanomicellare due volte al giorno dopo il consumo di cibo</p> <p>Gruppo controllo(n=25): hanno assunto capsule placebo due volte al giorno dopo il consumo di cibo</p> <p>Durata del trattamento: 7 settimane.</p>	<p>I pz sono stati valutati I-II-IV-VII settimana da uno specialista medico ignaro del contenuto e della finalità dello studio, applicando la scala OMAS per la valutazione della mucosite e la scala NRS per la valutazione del dolore.</p> <p>L'OM era significativamente più grave nel gruppo di controllo rispetto al gruppo studio nelle settimane I-IV-VII. I punteggi medi di gravità dell' OM del gruppo di controllo erano 0.72, 1.88, 2.2 nelle settimane I-IV-VII. Mentre nel gruppo trattamento la gravità delle lesioni sono aumentate tra la prima settimana e la quarta settimana per poi ridursi da quest'ultima sino alla settima con punteggi medi pari a 0.36, 1.44, 1.36 rispettivamente nella I-IV-VII settimana.</p> <p>Il dolore valutato con la scala NRS ha evidenziato un andamento più significativo in crescendo del dolore percepito nel gruppo di controllo rispetto al trattamento. Infatti i punteggi medi NRS nel gruppo controllo sono pari a 0.64 e 4.44 mentre nel gruppo trattamento sono 0.68 e 2.64 rispettivamente rilevati nella settimana I e VII. Un'importante considerazione è doverosa in quanto, del campione selezionato 37 pz erano trattati solo con chemioterapia mentre i restanti 13 pz con una combinazione di radioterapia e chemioterapia. I pazienti hanno rilevato una minore gravità nei casi di mucosite rispetto ai pazienti trattati con ambedue le terapie oncologiche; tale per cui gli studiosi giungono alla conclusione che l'utilizzo della curcumina sia più efficace nel trattamento e nella prevenzione della mucosite orale in pazienti sottoposti solamente alla chemioterapia rispetto ai pazienti che ricevono entrambe le terapie oncologiche.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Effectiveness, Tolerability, and Safety of Ectoine-Containing Mouthwash Versus Those of a Calcium Phosphate Mouthwash for the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Prospective, Active-Controlled, Non-interventional Study</p> <p>Van Anh Dao , Andreas Bilstein , Sabrina Overhagen, Lajos Géczi , Zoltán Baráth , Ralph Mösges</p> <p>Publicato nel 2018 da una ricerca svolta in Ungheria.</p>	<p>Studio osservazionale prospettico.</p>	<p>La finalità dello studio è verificare la validità dell'impiego del collutorio a base di Ectoina a scopo preventivo/curativo nei pazienti oncologici affetti da mucosite orale in terapia con la chemioterapia.</p>	<p>Campione= 45 pz Gruppo Ectoina profilattica(n= 10pz): trattamento iniziato dal primo giorno di chemioterapia, 1-2 fiale da 5ml di ectoina tre volte al giorno Gruppo Ectoina attiva(n=20pz): Trattamento iniziato nel momento in cui compariva la mucosite, 1-2 fiale da 5ml di ectoina tre volte al giorno Gruppo fosfato di calcio (Caphosol) (n=15pz): Trattamento iniziato nel momento in cui compariva la mucosite, assunzione quattro volte al giorno secondo le istruzioni del produttore.</p>	<p>Lo studio ,durato, di 21 giorni durante i quali i pz sono stati visitati il giorno 0,7,14 e 21 applicando la scala OMAS per rilevare la mucosite. Durante il trattamento profilattico con ectoina, 3 pazienti su 10 (30%) erano completamente privi di sintomi (grado OMS 0). Sintomi di lieve intensità (grado I) sono stati riportati in 2 pazienti al settimo e quattordicesimo giorno di trattamento. In 6 pazienti (60%), si sono verificati sintomi lievi (grado I) al ventunesimo giorno. La distribuzione dei gradi di mucosite nel gruppo dell'ectoina attiva al momento dell'inclusione nello studio era di 8 pazienti (40%) con grado I, 9 pazienti (45%) con grado II e 3 pazienti (15%) con grado III. Dopo 21 giorni di trattamento, 16 pazienti (80%) erano completamente guariti, 2 pazienti (10%) erano di grado I, 1 paziente (5%) erano di grado II e 1 paziente di grado III. Nel giorno 0, il gruppo fosfato di calcio era composto da 3 pazienti (20%) con grado I, 11 pazienti (73,3%) con grado II e 1 paziente (6,7%) con grado IV. Al ventunesimo giorno, 6 pazienti (42,9%) erano completamente guariti, 7 pazienti (50,0%) erano di grado I e 1 paziente (7,1%) erano di grado II. Gli ottimi punteggi rilevati tra i due gruppi attivi non erano significativamente differenti tra loro; ciò che ha determinato un aspetto differente è stata la valutazione di efficacia/ tollerabilità percepita dai pazienti. Infatti entrambi i gruppi trattati con Ectoina definiscono il prodotto "buono/ molto buono" mentre i pazienti trattati con il collutorio a base di fosfato di calcio lo definiscono solamente "buono". Il collutorio con ectoina sembrava essere migliore del collutorio al fosfato di calcio per il trattamento attivo della mucosite orale. Le riduzioni dei punteggi dei sintomi erano comparabili; tuttavia, i pazienti hanno valutato l'efficacia/ tollerabilità dell'ectoina in modo più favorevole. Purtroppo la mancanza di un contro intervento placebo non ci permette di attribuire un potere profilattico.</p>
<p>The efficacy of sodium azulene sulfonate L- glutamine for managing chemotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: a prospective comparative study</p> <p>Satoru Nihei , Junya Sato, et all Publicato nel 2018 da una ricerca svolta in Giappone</p>	<p>Studio prospettico comparativo.</p>	<p>La finalità di questo studio era indagare l'impiego dell' azulensolfonato di sodio e della somministrazione della L-glutamina (GA) rispetto alla sua efficacia terapeutica nel trattamento della mucosite indotta da regimi chemioterapici nei pazienti affetti da tumore della mammella o del colon-retto.</p>	<p>campione= 67 (affetti da mucosite di grado 2 o superiore). Gruppo glutamina (n= 34): somministrato 3g di glutamina sciolti in acqua mantenendolo all'interno della cavità orale per 20-50 secondi per poi deglutire. Questo veniva fatto tre volte al giorno tutti i giorni fino all'ultimo giorno di del ciclo di terapia. Gruppo controllo (n= 33): sono stati sottoposti a risciacqui con sodio alzulene solfanato</p>	<p>I pazienti che hanno contratto la mucosite erano rispettivamente il 73,5% e il 90,9% del gruppo della GA e per il gruppo di controllo. Nel gruppo GA il 41,1%, il 29,4% e il 2,9% dei pazienti rispettivamente mostrano la comparsa di mucosite orale di grado uno 1-2-3 d'altra parte nel gruppo di controllo invece la percentuale di pazienti affetti da mucosite rispettivamente di grado 1-2-3 erano il 33,3%, il 48,5% e il 9,1% . Oltretutto si sono diminuiti nel gruppo GA anche l'intensità del dolore valutato con la scala NRS si conclude affermando che l'utilizzo di Glutamina previene il verificarsi di mucosite orale e allevia i sintomi ad essa associato. L'utilizzo del collutorio non si è mostrato particolarmente efficace come ci mostrano i dati.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>The efficacy of an ayurvedic preparation of yashtimadhu (Glycyrrhiza glabra) on radiation-induced mucositis in head-and-neck cancer patients: A pilot study Ravindra Kumar Mangain, et al Pubblicato nel 2018 da una ricerca svolta in India.</p>	<p>Studio prospettico randomizzato</p>	<p>Valutare se l'impiego di Glycyrrhiza glabra (pianta di liquirizia) risulta essere efficace nel prevenire la comparsa di mucosite o ridurre la gravità nei pazienti affetti da cancro della testa e del collo sottoposti a una combinazione di chemioterapici e radioterapia.</p>	<p>campione iniziale di 150 persone (perse 23 persone) da cui derivano 3 gruppi: Gruppo 1 (n= 42) : trattamento convenzione per la mucosite (antiacidi e anestetici locali) Gruppo 2(n=45) : sciacquo con acqua salata tiepida, applicazione locale di una miscela di miele contenente 5 g di polvere di Glycyrrhiza glabra due volte/die + somministrazione di capsule 500 mg di Glycyrrhiza glabra 2 volte al giorno per via orale. Gruppo 3 (n= 40): ha effettuato un'applicazione locale nella cavità orale di miele e assunto un cucchiaino di miele due volte al giorno per via orale in aggiunta al trattamento convenzionale (vedi gruppo 1).</p>	<p>Alla fine della terza settimana i pazienti che non avevano sviluppato mucosite nel gruppo 1 erano pari al 9,5%, nel gruppo 2 al 68,8% e nel gruppo 3 al 45% quindi la mucosite in forma lieve appare in tutti i gruppi ad ogni modo alla conclusione del trattamento è stata valutata anche la percentuale di manifestazione di mucosite di grado 3 e 4 nei vari gruppi ed è stato rispettivamente: gruppo 1: 42,85% e 9,52% di persone gruppo 2: 15,5% e nessun caso di persone gruppo 3: 20% e 5% di persone Concludiamo quindi che l'utilizzo di G.glabra (addizionato al miele) è efficace per prevenire e ridurre la gravità della mucosite.</p>
<p>The Effect of Honey on Radiation-induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients Amna Amanat, Asrar Ahmed, Abbas Kazmi, Bushra Aziz. Pubblicato nel 2017 da una ricerca svolta in Pakistan.</p>	<p>Studio clinico unicentrico randomizzato controllato.</p>	<p>Valutare l'effetto della somministrazione di miele di Ziziphus sui vari gradi clinici della mucosite orale indotta da radioterapia in pazienti con tumore della testa e del collo.</p>	<p>Campione= 80 pazienti Gruppo controllo (n= 40): sciacqui con 20 ml di soluzione fisiologica allo 0,9% 15 minuti prima e dopo la radioterapia E prima di andare a dormire. Gruppo trattamento (n= 40): somministrati 20 ml di miele Ziziphus 15 minuti prima e dopo la radioterapia e prima di andare a dormire deglutendo lentamente il miele.</p>	<p>In questo studio abbiamo analizzato come l'utilizzo del miele di Ziziphus abbia ridotto significativamente la gravità della mucosite.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Role and Efficacy of Oral Glutamine in the Treatment of Chemo-radiotherapy-induced Oral Mucositis and Dysphagia in Patients with Oropharynx and Larynx Carcinoma</p> <p>Shuchita Pathak , Tej P. et all Pubblicato nel 2019 da una ricerca svolta in India.</p>	<p>Studio randomizzato e controllato.</p>	<p>L'obiettivo primario dello studio era confrontare l'incidenza e la gravità della mucosite e della disfagia, rispetto all'impiego di glutammina e in un secondo momento confrontare tra i due gruppi, il tempo di insorgenza e la perdita di peso conseguente alla mucosite in pz con tumore dell'orofaringe o della laringe in trattamento con chemioterapia e radioterapia.</p>	<p>Campione= 60 pz</p> <p>Gruppo 1(n=30):somministrati 10g di Glutammina sciolta in acqua, 2 ore prima della terapia per 5 giorni alla settimana per 7 settimane</p> <p>Gruppo 2 (n=30): trattamento placebo.</p>	<p>In questo studio è stato dimostrato che la glutammina ha significativamente ridotto l'incidenza e la gravità della mucosite e della disfagia infatti nel gruppo 1: il 42,83% ha sviluppato una mucosite di 3 grado e il 39% una disfagia di grado 3 mentre nel gruppo 2: il 96,43% ha sviluppato una mucosite di grado 3 e il 93 % ha sviluppato una disfagia di grado 3</p> <p>Gli studiosi hanno dimostrato che la glutammina ha ritardato l'insorgenza di mucosite.</p>
<p>Comparison of therapeutic effects of statins and aloe vera mouthwash on chemotherapy induced oral mucositis</p> <p>Setare Karbasizade, Fatemeh Ghorbani, Nadia Ghasemi Darestani, Mohammad Masih Mansouri-Tehrani, Amir Hooman Kazemi</p> <p>Pubblicato nel 2021 da una ricerca svolta in Iran</p>	<p>Studio randomizzato in doppio cieco.</p>	<p>Lo scopo di questo studio era confrontare l'utilizzo di collutorio al aloe vera e compresse di atorvastatina per prevenire e curare la mucosite indotta dalla chemioterapia e radioterapia nei pazienti con tumore dell'intestino crasso o gastrico.</p>	<p>Campione= 120pz</p> <p>Gruppo 1(n= 40): collutorio placebo (94,5% di acqua, 5% di concentrato di pera,0,4% di aroma di limone e 0,1% di acido citrico così da avere un gusto ugual trattamento) e 1 compressa di atorvastatina 10 mg</p> <p>Gruppo 2 (n=40):collutorio 94,5% di aloe vera, 5% di concentrato di pera, 0,4% di limone e 0,1% di acido citrico +compresse placebo (glucosio stessa forma e dimensioni)</p> <p>Gruppo 3 (n=40): collutorio+ compresse placebo</p>	<p>Nessun paziente del gruppo 2 ha manifestato mucosite di grado 3 e 4 mentre rispettivamente il 97,5% e il 2,5% dei pazienti hanno manifestato mucosite di grado 1 e 2.</p> <p>Nel gruppo 1 il rispettivamente il 52,5% e il 15% e il 15% ha manifestato una mucosite di grado 1, 2 e 3.</p> <p>Nel gruppo 3 il 50% dei pz ha mostrato la comparsa di mucosite di grado 2-3-4.</p> <p>Si conclude quindi che i casi di mucosite di grado 3-4 erano più frequenti nei pazienti trattati con il placebo e che l'utilizzo di collutorio all'aloè vera e le compresse di atorvastatina svolgono un ruolo terapeutiche/preventivo della comparsa e l'aggravarsi della mucosite.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Honey Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients without Affecting the Tumor Response</p> <p>Suresh Rao , Sanath K. et all</p> <p>Pubblicato nel 2017 da una ricerca svolta in India.</p>	<p>Studio randomizzato e controllato in singolo cieco.</p>	<p>L'obiettivo che si pongono gli studiosi è verificare l'efficacia terapeutica dell'impiego del miele contro la mucosite nei pazienti affetti da cancro al collo o alla testa che sono in trattamento con radioterapia. Un secondo obiettivo è considerare se l'impiego del miele interferisce con la terapia e con il controllo della patologia neoplastica.</p>	<p>campione= 50</p> <p>Gruppo miele (n=25): I quali hanno applicato il miele tre volte al giorno un'ora prima dell'irradiazione due ore dopo e sei ore dopo la radiazione sono stati istruiti a mangiare dopo 30 minuti dal trattamento con il miele</p> <p>Gruppo iodio-povidone(n= 25): dovevano fare risciacqui con 10 ml di iodio povidone due volte al giorno per sei settimane.</p>	<p>Alla fine della prima settimana l'84% dei pazienti del gruppo controllo avevano sviluppato mucosite di grado 1 mentre nel gruppo miele solamente il 24%. L'incidenza relativa la comparsa di mucosite di grado 2 era rispettivamente nei controlli pari al 32% nel gruppo miele pari allo 0% alla seconda settimana di trattamento.</p> <p>La percentuale di pazienti che hanno dovuto interrompere il trattamento radioterapico sono stati rispettivamente il 15% nel gruppo miele il 20,83% nel gruppo iodopovidone, è stato studiato inoltre che nel gruppo miele ci fu una riduzione significativa rispetto al numero di pz in cui si riscontrò una perdita di peso.</p> <p>Si conclude affermando che il miele è una sostanza naturale che è in grado di alleviare la mucosite e non interferisce con la terapia in atto.</p>
<p>Effect of Topical Application of Pure Honey in Chemo-radiation-Induced Mucositis and Its Clinical Benefits in Improving Quality of Life in Patients of Oral Squamous Cell Carcinoma</p> <p>Debraj Howlader, Vibha Singh, Shadab Mohammad, Seema Gupta, U.S.Pal, Mahesh Pal.</p> <p>Pubblicato nel 2018 da una ricerca svolta in India.</p>	<p>Studio prospettico randomizzato a singolo cieco</p>	<p>Il presente studio è stato condotto per testare l'utilità rispetto all'impiego di miele nel trattamento della mucosite nei pazienti affetti da cancro della testa o del collo, in trattamento con radio-chemio. Gli studiosi hanno preso in esame anche se la somministrazione del miele potesse migliorare la qualità di vita dei pazienti.</p>	<p>campione= 40</p> <p>Gruppo 1(n=40): dovevano risciacquare la loro bocca lentamente con 20 ml di miele per poi ingoiarlo lentamente questo veniva fatto 15 minuti prima della terapia 15 minuti dopo l'esposizione alle radiazioni e 6 ore dopo. È stato chiesto al gruppo di studio di consumare 100 ml miele al giorno suddiviso in varie dosi nel corso della giornata.</p> <p>Gruppo 2 (n= 20): dovevano sciacquarsi la bocca con una soluzione fisiologica 15 minuti prima dell'esposizione alle radiazioni e 15 minuti dopo la loro esposizione.</p>	<p>Alla prima seconda, terza e quarta settimana di valutazione non vi era differenza nei due gruppi rispetto alla valutazione della qualità di vita mentre alla quarta settimana c'è stato un cambiamento in quanto vi è stato un aumento della qualità di vita percepita nel gruppo 1 rispetto che nel gruppo 2.</p> <p>Nella prima seconda terza e quarta settimana non c'erano differenze rispetto alla gravità della mucosite così nei due gruppi. Dopo la quarta settimana osserviamo, nel gruppo 1, una riduzione di gravità rispetto ai casi di mucosite. Concludiamo affermando che secondo il presente studio il miele può essere utilizzato come sistema che tratta la mucosite indotta dalle terapie oncologiche e può migliorare la qualità di vita dei pazienti. che lo assumono.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer David Lopez-Vaquero Lucia Gutierrez-Bayd et al Pubblicato nel 2018 da una ricerca svolta in Spagna.</p>	<p>Studio clinico randomizzato e controllato in seconda fase in doppio cieco.</p>	<p>L'obiettivo primario dello studio consisteva nel valutare l'impiego di L-glutamina nel ridurre l'incidenza e la gravità delle mucositi e delle dermatiti indotte da trattamento con radioterapia e/o in chemioterapia [cancro alla testa o del collo]. inoltre è in grado di ridurre il calo ponderale, migliorare la qualità di vita e ridurre il dolore.</p>	<p>Campione= 50 Gruppo glutamina (n=25): 3 buste al giorno (distribuite sui 3 pasti)con 10g di L-glutamina da sciogliere in acqua e bere. Gruppo placebo(n=24): 3 buste al giorno (distribuite nei pasti) con 10 g di maltodestrine [placebo] da sciogliere in acqua per os se mucosite sintomatica dolorosa : 500 mg di paracetamolo oppure 100 mg di tramadolo.</p>	<p>L'incidenza di mucosite è stata per quanto riguarda il gruppo della glutamina il 76% invece nel gruppo placebo l'87,5%. Nessuno dei pazienti dei due gruppi ha sviluppato una mucosite di grado 4 alla sesta settimana di valutazione. È stata rilevata una riduzione significativa rispetto all'incidenza e alla gravità della mucosite tra il gruppo della glutamina e quello del placebo alla sesta settimana di valutazione. Non c'è una differenza significativa tra i due gruppi rispetto agli obiettivi secondari quindi di riduzione del dolore, di riduzione della perdita di peso e di miglioramento della qualità di vita. È da sottolineare il fatto che nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventuali effetti collaterali dovuti alla terapia.</p>
<p>Phase 1b, Multicenter, Single Blinded, Placebo-Controlled, Sequential Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of Topically Applied AG013 in Subjects With Locally Advanced Head and Neck Cancer Receiving Induction Chemotherapy Sewanti Atul Limaye, Robert I. Haddad, et al. pubblicato nel 2013 da una ricerca svolta in USA.</p>	<p>Studio multicentrico controllato in fase 1b in singolo cieco con dosi sequenziali.</p>	<p>L'obiettivo di questo studio è testare la sicurezza e la tollerabilità di tre diversi livelli di dosi giornaliere di AG013 applicata per via orale nei pazienti affetti da tumore della testa o del collo localmente avanzato (LAHNC). gli obiettivi secondari vanno ad indagare la PK (la farmacocinetica).</p>	<p>campione= 19 Gruppo trattamento (n=14): 15 ml di AG013 [ceppi ricombinanti di Lactococcus lactis ingegnerizzato] Ognuno dei pazienti era affidato ad un protocollo ben specifico di somministrazione che poteva andare da l'applicazione una sola volta/die ; tre volte/di; 6 volte/die Gruppo controllo (n=5): collutorio placebo [componenti ausiliari liquidi e solidi uguali al collutorio utilizzato per il gruppo trattamento -aspetto e gusto simile all'altro. Anche essi dovevano assumere 15 ml 1 volta al giorno oppure tre oppure sei volte al giorno.</p>	<p>Si sono manifestati degli effetti collaterali i quali come numero erano simili tra i due gruppi in particolare: la nausea, il dolore orale ,l'affaticamento, la diarrea e l'infiammazione della mucosa. Si sono manifestati anche quattro casi di reazione grave: due casi di neutropenia febbrile, uno di piressia e un caso di nausea, dolore addominale e disidratazione. Ad ogni modo non sono stati sviluppati effetti collaterali come ad esempio sepsi derivata da batteri contenuti dal collutorio. Sono state fatte delle analisi ematiche periodicamente e queste ultime non hanno mai rilevato la presenza di batteri nel sangue. Sono anche stati analizzati i livelli di batteri vivi a livello mucosale e salivare immediatamente dopo il risciacquo e a 90 minuti nei giorni 1-7-14 di trattamento , i dati riportano che il numero di batteri vivi recuperati è diminuito nell'arco dei 90 minuti dalla somministrazione che i livelli di batteri rilevati erano equivalenti nei giorni 1-7-14. Inoltre è stato rilevato che i livelli di hFFT1 nelle varie giornate di valutazione non erano significativamente diversi. È stato considerato che il gruppo che ha utilizzato AG013 ha avuto una diminuzione del 35% di giorni medi di mucosite orale ulcerativa o grave rispetto al gruppo controllo; inoltre il gruppo 1 (36%) ha avuto un minor numero di visite non pianificate o al pronto soccorso rispetto al gruppo 2 (60%).La somministrazioni di collutorio AG013 3 volte al giorno sembrerebbe il dosaggio che bilanci in modo adeguato la tollerabilità e l'efficacia.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients Chih-Jen Huang, et al. Pubblicato nel 2015/2016 da una ricerca svolta in Taiwan.</p>	<p>Studio randomizzato controllato in fase 3 in doppio cieco.</p>	<p>L'obiettivo del presente studio era di valutare se l'impiego di L-glutamina avesse benefici in termini curativi nei pazienti con mucosite con cancro alla testa o al collo.</p>	<p>campione= 64 Gruppo glutamina(n= 31): Dovevano assumere buste contenenti 10 g di glutamina e 5 g di maltodestrine tre volte al giorno sciolta in acqua 30 minuti prima dei pasti. Gruppo placebo (n=33): Dovevano assumere tre volte al giorno una busta contenente 15 g di maltodestrine sciolta in acqua 30 minuti prima dei pasti. Entrambi i gruppi dovevano iniziare la terapia 1 settimana prima della radioterapia e dovevano continuare la somministrazione anche due settimane dopo il completamento della radioterapia.</p>	<p>Il 96,7% del gruppo glutamina ha manifestato mucosite orale mentre tutti i pazienti del gruppo placebo hanno sviluppato mucosite orale.</p> <p>I pazienti affetti da mucosite di grado 2-3-4 sono rispettivamente 17 per il gruppo trattamento e 26 per il gruppo controllo, questi dati concludono anche che il consumo di oppioidi fosse maggiore in questi soggetti.</p> <p>È stato valutato che la diminuzione del BMI durante lo studio è stata associata a una gravità maggiore di mucosite orale. Concludiamo affermando che la somministrazione di glutammato ha ridotto di media la gravità delle mucositi orali rispetto al gruppo placebo ma questo tuttavia non ci permette di affermare che la somministrazione di glutamina ha raggiunto l'obiettivo prefissato.</p>
<p>Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy Khodayar Oshvandi, Seyed Yaser Vafaei, Seyed Ramesh Kamallan , Salman Khazaei, Hossein Ranjbar and Fateme Mohammadi. Pubblicato nel 2021 da una ricerca svolta in Iran.</p>	<p>Studio randomizzato di controllo in doppio cieco.</p>	<p>Lo scopo di questo studio era valutare l'effetto del collutorio al cloruro di zinco in termini di prevenzione e trattamento della mucosite e sulla riduzione di incidenza e gravità di mucosite dei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia.</p>	<p>campione= 96 Gruppo 1 (n=48 poi 45 per aumento gravità mucosite): dovevano assumere collutorio di zinco (contente cloruro di zinco 0,2%, grasso di menta e conservante) effettuando degli sciacqui ogni 8 ore due volte con 7,5ml di collutorio. Gruppo 2(n=48 poi 25 per aumento della gravità della Mucosite): Dovevano assumere collutorio placebo effettuando degli sciacqui ogni 8 ore due volte con 7,5ml di collutorio. Entrambi educati ad effettuare una igiene orale routinaria.</p>	<p>I dati mostrano che alla fine della prima settimana nel gruppo 1 non era presente mucosite orale di grado 1-2-3 nella seconda settimana c'era un paziente che aveva la mucosite di grado 2 e nella terza settimana c'erano 2 pazienti con una mucosite di grado 3. Il collutorio è allo zinco stato in grado quindi di ridurre l'incidenza della mucosite orale al 93,75% . È stata indagata anche una differenza di peso tra i due gruppi in quanto alla fine della terza settimana la differenza era sostanziale tra il gruppo uno e due. In conclusione si può affermare che l'utilizzo del collutorio allo zinco è efficace per prevenire/trattare e ridurre la gravità della mucosite.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>A randomised controlled trial of Caphosol mouthwash in management of radiation-induced mucositis in head and neck cancer Kee H Wong, et al</p> <p>Publicato nel 2017 da una ricerca svolta in Inghilterra.</p>	<p>Studio randomizzato e controllato a gruppi paralleli non in cieco.</p>	<p>analizzare l'efficacia dell'utilizzo del collutorio Caphosol per ridurre l'incidenza di mucositi gravi in pazienti con cancro al collo o alla testa in radioterapia. Obiettivi secondari erano di indagare rispetto l'efficacia di Caphosol nel ridurre: la durata della mucosite, incidenza e durata della mucosite faringea grave, incidenza e durata della disfagia grave, incidenza e durata del dolore grave indotto da radiazioni. Valutare se l'utilizzo del collutorio poteva migliorare la qualità di vita dei pz.</p>	<p>campione= 215 pz Gruppo 1(n=108): collutorio Caphosol dalla I settimana di radioterapia fino ad una settimana dopo il completamento della terapia= totale di 7 settimane (min 4 volte /die max 10 volte discrezione del medico o del paziente (associato a una buona igiene orale). Gruppo 2 (n=107): collutorio salino 4 volte /die, un collutorio all'aspirina 3 volte/die +igiene con dentifrici al fluoro. Per entrambi i gruppi era prevista l'eventuale prescrizione di farmaci analgesici e topici anestetici e dove occorreva farmaci antivirali e antimicotici.</p>	<p>Il presente studio ha rilevato che nel corso delle settimane la percentuale di pazienti che utilizzavano caphosol almeno quattro volte al giorno è diminuita; nella prima settimana infatti l'80% dei pazienti utilizzava il collutorio alla settima settimana il 55,2% lo utilizzavo ancora il motivo di questa interruzione era la comparsa di nausea indotta dal trattamento oppure la comparsa irritazione e dolore orale ma anche il gusto intollerabile oppure la percezione della mancanza di beneficio. È stato rilevato che non c'erano differenze rispetto all'incidenza e alla durata della mucosite grave tra il gruppo di intervento e quello di controllo. È stato interessante rilevare però che nel gruppo 1 la percentuale di pz che si alimentava con il SNG era minore rispetto al gruppo 2 alla ottava settimana. I dati ci portano a concludere che l'utilizzo di Caphosol non ha ridotto l'incidenza o la durata della mucosite orale grave durante e dopo la terapia.</p>
<p>The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer: An Investigational Study Suresh Rao, et al.</p> <p>Publicato nel 2014 da una ricerca svolta in India.</p>	<p>Studio clinico monocentrico randomizzato in doppio cieco.</p>	<p>Lo scopo degli autori era di indagare l'efficacia della curcuma nel prevenire la mucosite nei pazienti aventi un tumore al capo o al collo in terapia con chemio o radioterapia. Gli obiettivi secondari riguardavano:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. la perdita di giorni di trattamento 2. la diminuzione del peso. 	<p>campione=80 Gruppo trattamento (n=40):collutorio a base di Iodopovidone al 1:100 quindi con 10 ml risciacqui 2 volte al giorno (mattina e sera) per 6 settimane. Gruppo controllo (n=40 poi 39): sciacquare la bocca con 10 ml di soluzione contenente 400 mg di Curcuma ogni quattro ore per 6 v/die. Prima dell'inizio della terapia e poi 1-2-4-6 ore dopo la radiazione e una volta prima di andare a letto</p>	<p>L'esposizione al trattamento oncologico ha causato mucosite in entrambi i gruppi tuttavia l'insorgenza di mucosite tollerabile e intollerabile è stata ritardata nel gruppo che utilizzava la curcuma con una differenza statisticamente significativa infatti i dati ci mostrano che nel gruppo trattamento solo 14 pazienti su 39 hanno sviluppato una mucosite intollerabile mentre nel gruppo dello controllo 34 pazienti dei 40 del gruppo l'hanno sviluppata. Inoltre il numero di giorni persi di trattamento erano 7,25 +/-0,56 e 7+/-0,00 giorni rispettivamente per il gruppo 1 e 2 anche se questi dati non sono statisticamente significativi i pazienti che quindi hanno interrotto il trattamento sono rispettivamente per il gruppo uno, 9 pazienti per il gruppo due sono stati 7 pazienti. È stata valutata anche la perdita di peso, nel gruppo della curcuma è stato rilevato un valore statisticamente minore rispetto all'altro gruppo. Si conclude affermando che l'utilizzo della curcuma ha portato un effettivo ritardo e riduzione della mucosite intollerabile ed ha aumentato anche l'alimentazione per questi pazienti riducendo la perdita di peso durante il trattamento.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer Mohammad Hasan et al. Pubblicato nel 2015 da una ricerca svolta in Iran.</p>	<p>Studio controllato randomizzato in doppio cieco.</p>	<p>L'obiettivo di questo studio era di indagare l'efficacia del collutorio al propoli nella riduzione della mucosite orale indotta dalla chemioterapia in pz con cancro alla testa o al collo. Gli obiettivi secondari era di valutare i benefici del collutorio al propoli per quanto riguarda l'alimentazione e l'ingestione di acqua.</p>	<p>campione=40 Gruppo trattamento (n=20): collutorio a base di propoli sciacqui con 5 ml di collutorio per 60 secondi ogni 8 ore 3 v/die per 7 giorni. Gruppo controllo (n=20): collutorio placebo (acqua sterile e additivi) risciacqui con 5 ml di soluzione da tenere per 60 secondi in bocca da effettuare ogni 8 ore per 3 v/die per sette giorni. due gruppi: evitare l'igiene orale per almeno un'ora dopo la somministrazione</p>	<p>I dati dimostrano che al terzo giorno di trattamento solo il gruppo trattamento aveva avuto una riduzione significativa della mucosite mentre al settimo giorno di esperimento entrambi i gruppi avevano avuto una diminuzione significativa nel momento in cui veniva valutata la mucosite. Nel valutare la capacità di alimentarsi e idratarsi per via orale i dati dimostrano che non ci sono significativi miglioramenti in entrambi i gruppi. È stato interessante valutare che il 65% dei pazienti del gruppo 1 erano completamente guariti al settimo giorno della sperimentazione. Si può quindi concludere che l'utilizzo del collutorio a base di propoli è un elemento sicuro ed efficace nel trattamento della mucosite indotta dalla radioterapia. I dati di questo studio hanno però mostrato che sia l'utilizzo del collutorio a base di propoli che del collutorio con acqua distillata hanno aiutato a controllare la mucosite orale anche se la propoli è stata molto più efficace; i dati ci mostrano che ha avuto una migliore aderenza da parte dei pazienti.</p>
<p>Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis Xu Tian, Lingli Xu, Xiaoling Liu, Carol Chunfeng Wang, Wei Xie, María F Jiménez-Herrera, Weiqing Chen</p>	<p>Il presente studio è una revisione della letteratura in cui sono analizzati 7 tra e CCT (studi clinici controllati) RCT (Studi controllati e randomizzati).</p>	<p>L'obiettivo di questa revisione della letteratura è determinare se il miele può prevenire e/o alleviare la mucosite orale indotta dalla radio terapia nei pazienti aventi un tumore al collo e alla testa.</p>	<p>Le ricerche sono state fatte in PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e China National Knowledge Infrastructure (CNKI) dal gennaio fino a ottobre 2019. Sono stati selezionati 7 CCT /RCT per un totale di 412 pazienti analizzati.</p>	<p>Il presente studio ha dimostrato che l'incidenza della mucosite non era significativamente influenzata dall'impiego del miele contrapposto al gruppo di controllo. Tuttavia l'incidenza di gravi lesioni terzo e quarto grado erano significativamente inferiori tra i due gruppi inoltre è stato valutato come il gruppo in cui veniva utilizzato il miele ci fosse un aumento di peso o esso si mantenesse stabile nei pazienti. È stato riscontrato una minor incidenza nell'interruzione del trattamento correlato alla presenza di mucosite per quei soggetti che consumavano il miele. Inoltre sono stati considerati anche gli eventuali effetti collaterali relativi a questa tecnica, non evidenziando effetti collaterali. È stato accertato che nessuno ha interrotto lo studio a causa del miele. C'è comunque da considerare che nei diversi articoli selezionati la gravità della mucosite orale è stata valutata con diverse scale RTOG, OMAS, inoltre il gruppo controllo è stato differente: gel lidocaina, collutorio con acqua, protocollo standard, soluzione salina normale e anche le dimensioni del campione sono di variabile quantità perciò i dati sono difficilmente comparabili tra di loro.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Lactobacillus brevis CD2 for Prevention of Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Tumors: A Multicentric Randomized Study Vitaliana De Sanctis, Liliana Belgioia, Domenico Cante, Maria R. La Porta, Orietta Caspiani, Roberta Guarnaccia, Angela Argenone, Paolo Muto, Daniela Musio, Francesca De Felice, Francesca Maurizi, Feisal Bunkhelia, Maria G. Ruo Redda, Alessia Reali, Maurizio Valeriani, Mattia F. Osti, Daniela Alterio, Almalina Bacigalupo And Elvio G. Russi</p> <p>Pubblicato nel 2019 da una ricerca svolta in Italia.</p>	<p>Studio multicentrico in fase III randomizzato controllato e aperto.</p>	<p>Lo scopo primario di questo studio era valutare l'incidenza della mucosite di grado 3 - 4 in virtù dell'utilizzo di lactobacillus brevis CD2 come trattamento nei pazienti con tumore alla testa o al collo in terapia con radio e chemioterapia . Gli obiettivi secondari includono rispetto all'utilizzo del trattamento sopraccitato:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. valutare la necessità di ricorrere la nutrizione enterale 2. l'incidenza e la gravità della disfagia legata al trattamento 3. la qualità della vita del paziente 4. la perdita di peso corporeo durante il trattamento 5. l'incidenza e l'andamento temporale del dolore legato al trattamento. 	<p>campione= 75 pz con esclusione di 7 pz arriviamo 65</p> <p>Gruppo trattamento (n=32): dovevano assumere almeno 6 pastiglie di L.brevis CD2 (contenenti almeno 2x10⁹ cellule vitali) da assumere ogni 2-3 ore da sciogliere in bocca e poi inghiottire. Questo veniva fatto dal primo giorno di RT fino a 1 settimana dopo la fine del RT. Bisogna evitare di bere bevande calde per almeno mezz'ora dopo l'assunzione delle pastiglie per evitare l'inattivazione del contenuto.</p> <p>Gruppo controllo (n=36): dovevano effettuare un'igiene orale con collutorio al bicarbonato di sodio almeno 3 volte al giorno dal primo giorno di RT fino alla fine.</p>	<p>15 pz hanno interrotto la terapia con le pastiglie, 4 persone hanno dovuto lasciare l'assunzione delle pastiglie poiché al subentro di complicanze necessitano di assumere antibiotici. Sono stati registrati 2 decessi (dovuti a insufficienza renale acuta e sindrome da distress respiratorio). è stato riscontrato che gli altri 11 pz hanno interrotto per nausea l'assunzione della pastiglie in quanto esse avevano un sapore sgradevole. I risultati non hanno mostrato nessuna differenza significativa tra i due gruppi rispetto all'incidenza della mucosite. La valutazione della qualità di vita ci mostra che essa tendeva a peggiorare durante il trattamento rispetto al pre trattamento, ciò nonostante nel periodo di Follow up essa tendeva a recuperare il livello di partenza. Anche il dolore è aumentato durante il trattamento e diminuiva nel periodo di Follow up senza nessuna differenza tra i due gruppi. Per quanto riguarda la disfagia abbiamo rilevato una differenza significativa tra i due gruppi nello stesso tempo abbiamo valutato una riduzione significativa del rischio di ricorrere alla nutrizione enterale da parte del gruppo controllo rispetto al gruppo trattamento. Si conclude affermando che il presente studio non ha evidenziato benefici nell'utilizzo delle pastiglie di L.brevis CD2 nella riduzione dell'incidenza della mucosite e che non sono stati dimostrati miglioramenti rispetto alla qualità di vita, la disfagia, il dolore e il peso.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Efficacy and safety of Dentoxol® in the prevention of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients (ESDOM): a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, phase II trial</p> <p>Rajesh V. Lalla & Sebastián Solé et al Pubblicato nel 2020 da una ricerca svolta in Cile.</p>	<p>Studio clinico di fase II randomizzato e multicentrico in doppio cieco.</p>	<p>Lo scopo di questo articolo era indagare l'utilizzo del collutorio Dentoxol per ridurre la gravità della mucosite. Gli obiettivi secondari consistono nel determinare se Dentoxol potesse essere considerato un composto sicuro e potesse ridurre: la durata della mucosite e del dolore.</p>	<p>campione= 108 Gruppo trattamento (n=54): collutorio Dentoxol 5 v/die dal primo fino all'ultimo giorno Gruppo controllo (n= 53): collutorio placebo (acqua purificata, xilitolo, bicarbonato di sodio, sucralosio e essenza di menta piperita) 5 v/die dal primo fino all'ultimo giorno Entrambi i gruppi dovevano seguire un protocollo di igiene orale che consisteva nel spazzolare i denti 2 volte al giorno con dentifricio al fluoro, utilizzare il filo interdentale 1 volta al giorno e sciacquare la bocca con un collutorio con bicarbonato.</p>	<p>L'aderenza alle disposizioni dello studio è stata altalenante in quanto il 10% dei pz effettuava sciacqui meno di 2 volte al giorno, il 20 % 2-4 volte al giorno e il 70% più di 4 volte al giorno. L'incidenza della mucosite nel gruppo trattamento è stata del 40,7% rispetto al 51,0% del gruppo controllo. Nel gruppo trattamento l'incidenza di mucosite grave è rappresentata dal 13,33% mentre nel gruppo controllo è il 21,82%. per i soggetti che non hanno ricevuto una chemioterapia concomitante durante il trattamento è emerso che nel gruppo trattamento il 43,2% ha sviluppato mucosite orale grave mentre nel gruppo controllo il 47,5%. È stato inoltre valutato che il fatto di non seguire alla lettera quanto prescritto dagli autori, ossia di assumere meno di due volte al giorno e due-quattro volte al giorno, il collutorio non consisteva in una differenza rispetto all'insorgenza di mucosite orale grave. Le persone che hanno utilizzato più di quattro volte al giorno il collutorio dopo la quinta settimana hanno avuto una riduzione dei casi di mucosite orale grave. La durata media della mucosite era rispettivamente per il gruppo trattamento di 11,95 giorni mentre per il gruppo controllo di 14,59 giorni. Non è stata rilevata una differenza significativa rispetto al dolore e all'impatto sull'alimentazione e l'idratazione per via orale nei due gruppi. Dentoxol che ricevono una chemioterapia concomitante era la metà dei soggetti del gruppo controllo sottoposti a chemioterapia concomitante ciò tuttavia non raggiunge una significatività statistica a causa del rilevamento di un numero basso di soggetti sottoposti a chemioterapia concomitante. Nel gruppo dei trattamento si è verificato un evento avverso grave ossia c'è stato un caso di neutropenia febbrile e sepsi anche se questo fatto non è stato giudicato collegabile alla partecipazione allo studio; nel gruppo dei controlli invece ci sono stati due casi di ospedalizzazione a causa di una grave mucosite orale: un caso di ricovero per dolore, un altro invece per pancreatite e uno per influenza. Si sono verificati anche eventi avversi più comuni e quindi non gravi come la nausea e il vomito rispettivamente il 25% del gruppo trattamento e il 25% del gruppo controllo e per quanto riguarda il vomito il 13% del gruppo 1 e l'11% del gruppo 2. In conclusione si può affermare che l'utilizzo del collutorio Dentoxol ha portato a una minore incidenza di mucosite grave anche se questa differenza non è stata ritenuta significativa. Esso ha ridotto anche il numero di giorni di durata media della mucosite. L'utilizzo del collutorio non ha portato ad una riduzione del dolore e delle limitazioni funzionali.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients</p> <p>Sreedevi Dharman , Maragathavalli G , Karpagavalli Shanmugasundaram, Rajesh Kumar Sampath</p> <p>Publicato nel 2021 in India.</p>	<p>Revisione sistematica della letteratura.</p>	<p>L'obiettivo di questa revisione sistematica è indagare l'efficacia della curcuma/curcumina per prevenire e migliorare l'insorgenza e la gravità della mucosite orale indotta da radioterapia o una combinazione di radioterapia e chemioterapia, in pazienti affetti da tumore alla testa o al collo.</p>	<p>Le ricerche sono state effettuate utilizzando PubMed, Google scholar, Science Direct, Cochrane library dal 2010 ad aprile 2021. Identificando 9 articoli in cui erano inclusi nell'analisi 582 pazienti.</p>	<p>Gli interventi collegati all'utilizzo della curcuma/curcumina e la loro posologia erano diversificati, infatti dalla revisione si evidenziano l'utilizzo: del collutorio alla curcumina, del gel di curcumina, del collutorio a base di curcuma, delle capsule di estratto di curcuma 500mg, delle capsule di nanomicelle di curcuma 80mg, ecc. All'interno dei vari studi presi in considerazione vi è la presenza di un'eterogeneità dell'intervento nei vari gruppi di controllo e nella valutazione della mucosite e del dolore infatti rispettivamente per questi due parametri sono state utilizzate: la scala OMAS, WHO, RTOG, NCI-CTCAE, NRS e VAS. Ciononostante gli autori considerando 7 studi riportati all'interno della revisione sistematica affermano che l'impiego di curcuma/curcumina delle sue varie forme sia efficace come strategia preventiva in quanto il suo impiego ha ritardato efficacemente l'incidenza d'insorgenza della mucosite e ha ridotto la gravità media della mucosite. Inoltre gli studi hanno evidenziato che l'utilizzo della curcumina ha ridotto efficacemente sia il dolore con una riduzione dei punteggi ,rilevati tramite le scale valutative, sia l'eventuale perdita di peso associata alla presenza della mucosite. Dalla valutazione dei 9 studi, gli autori hanno potuto rilevare una funzione strategica, dell'impiego della curcuma/curcumina, anche considerando che essa ha comportato una riduzione dei giorni persi di trattamento e la sua assunzione è stata ben tollerata, in tutte le sue forme, dai pazienti non comportando effetti avversi. Gli studiosi sono molto fiduciosi delle potenzialità di questi prodotti perché sicure, ben tollerate e utili nella prevenzione e nel miglioramento della mucosite orale indotta da RT e RCT nei pazienti affetti da tumore alla testa o al collo, con la conseguenza, tuttavia, che sarà necessario effettuare ulteriori studi per supportare il suo impiego nell'ambito clinico.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Topical Treatment of Oral Mucositis in Cancer Patients: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials</p> <p>Geisa Sant Ana , Ana Gabriela Costa Normando , Isabela De Toledo, Paula Elaine Diniz Dos Reis, Eliete Neves Silva Guerra.</p> <p>Publicato nel 2020 in Brasile.</p>	<p>Revisione sistematica della letteratura.</p>	<p>La finalità dello studio era di valutare la letteratura scientifica disponibile per determinare quali trattamenti topici abbiano un'efficacia per il trattamento della mucosite orale indotta da chemioterapia o/e radioterapia.</p>	<p>Le ricerche sono state effettuate utilizzando CINAHL, Cochrane Library LILACS, Livivo, PubMed, SCOPUS, Google scholar e Web of science, Identificando 23 RCT in cui erano inclusi nell'analisi 1169 pazienti. Gli articoli sono stati esaminati e raggruppati in 5 gruppi: analgesici 30.4%, agenti naturali 21.7%, agenti antimicrobici 17.4%, altri agenti topici 21.7% e fattori di crescita 8.8% .</p>	<p>All'interno della categoria degli agenti topici naturali sono stati presi in considerazione studi che analizzavano l'impiego di: propoli, miele, pappa reale, distillato di Achillea millefolium e l'estratto di Plantago major.</p> <p>Dai dati raccolti si evidenzia che tra gli agenti sopracitati, la propoli e la pappa reale, somministrati come collutorio, hanno manifestato risultati superiori rispetto alle altre sostanze; infatti il 65% dei pazienti che assumevano propoli era completamente guarito dalla mucosite entro il settimo giorno di trattamento mentre il 98% dei pazienti che assumeva la pappa reale era completamente guarito in 3-4 giorni.</p> <p>Una spiccata efficacia si nota, anche, dai risultati che derivano dall'impiego del miele, infatti esso ha ridotto significativamente la gravità della mucosite di grado 3-4 indotta dalle radiazioni comportando una guarigione più rapida.</p> <p>Il distillato di Achillea millefolium ha migliorato il tempo medio di guarigione della mucosite di grado 3-4 a 14 giorni dall'inizio del trattamento. Anche l'estratto di Plantago major ha ridotto il tempo di guarigione a 5-7 giorni se combinato a sciacqui con collutorio al bicarbonato di sodio. Una riduzione significativa del dolore e dell'intensità della mucosite orale dopo 3-14 giorni dall'inizio del trattamento, è stata rilevata in seguito all'assunzione del gel a base di Aloe vera. In generale tutti gli elementi naturali considerati all'interno di questa revisione sistematica, hanno ridotto l'intensità della mucosite orale, in particolare del grado 3, e il dolore entro 4-14 giorni dall'intervento.</p> <p>Altri agenti topici che rientrano nel nostro quesito di ricerca sono: l'applicazione topica di olio a base di vitamina E, ritenuto un'importante sostanza antiossidante, e l'impiego del collutorio AG013. Il 66% dei pazienti che assumevano l'olio a base di vitamina E a livello topico hanno avuto una risoluzione completa della lesione della mucosa entro 4 giorni dal trattamento e hanno potuto riprendere l'alimentazione. Il collutorio AG013 contiene al suo interno ceppi ricombinanti di Lactococcus lactis, questi ultimi sono in grado di secernere il fattore protettivo della mucosa hTFF1. Il suo impiego ha ridotto del 35% la durata media della mucosite e il numero di visite ambulatoriali/al pronto soccorso non pianificate rispetto al placebo.</p> <p>Dalla presente revisione sistematica si evince che: l'applicazione di agenti topici naturali ha dimostrato un'effettiva efficacia in termini di riduzione della gravità della mucosite e del dolore, nei pazienti sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review</p> <p>Ravleen Nagia,, Deepa Jatti Patilb, N. Rakeshc, Supreet Jaind, Shashikant Sahueù.</p>	<p>Il presente studio è una revisione della letteratura in cui sono analizzati 26 RCT(Studi controllati e randomizzati.</p>	<p>Lo scopo del presente studio è indagare sull'utilizzo di sostanze naturali per la prevenzione e la gestione della mucosite a livello della cavità orale nei pazienti oncologici in trattamento con radioterapia e chemioterapia.</p>	<p>Le ricerche sono state fatte in, PUBMED, SCOPUS, SCIENCE DIRECT e BANCA DATI COCHRANE. MEDLINE, SCIENCE DIRECT, SCOPUS, è stata eseguita da marzo 2008 fino a ottobre 2016. Sono stati selezionati 26 articoli.</p>	<p>Gli studi dimostrano come l'impiego del miele riduca le ulcerazioni derivanti dalla mucosite orale, inoltre la diluizione del miele impiegato riduce fortemente la Bio attività. Studi che impiegano il miele di manuka hanno rilevato che esso possiede una buona attività antibatterica ma tuttavia un basso potenziale nel ridurre la gravità delle lesioni della mucosite inoltre presenta una bassa compliance del paziente e questo relativamente anche agli effetti che può determinare come nausea e vomito poiché è poco tollerato. Su quattro RCT due dimostrano che l'impiego dell'aloè vera sia efficace nel trattare la mucosite con attenzione però al suo dosaggio per evitare la comparsa di diarrea grave determinato da un eventuale sovradosaggio e attenzione anche all'eventuale interazione con i farmaci, in particolare con i corticosteroidi e diuretici tiazidici i quali comprometterebbero uno squilibrio elettrolitico. Anche l'olio d'oliva, la menta piperita, il propoli, la radice indaco, la Calendula officinalis e la Glycyrrhiza. Glabra sono state valutate negli studi raccolti e determinano una efficacia rilevante per il trattamento della mucosite.</p>
<p>Oral Glutamine May Have No Clinical Benefits to Prevent Radiation-Induced Oral Mucositis in Adult Patients With Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p> <p>Ting Shuai , Xu Tian et all</p>	<p>Il presente studio è una revisione della letteratura in cui sono analizzati 6 RCT(Studi controllati e randomizzati.</p>	<p>Lo scopo di questo articolo era indagare l'efficacia della glutammina nella prevenzione e nel trattamento della mucosite orale nei pazienti con cancro della testa e del collo trattati con radioterapia o chemioterapia o una loro combinazione.</p>	<p>Le ricerche sono state effettuate utilizzando PubMed, EMBASE, Cochrane Center Register of Controlled Trials (CENTRAL) e EBSCO da gennaio a giugno 2019. Identificando 6 articoli in cui erano inclusi nell'analisi 441 pazienti.</p>	<p>La gravità della mucosite orale è stata valutata nei diversi studi con diverse scale valutative come: CTCAE e OMAS. Il grado II è stato considerato moderato mentre il grado III-IV grave. La valutazione del dolore ,causato dalla mucosite, è stata valutata in rapporto all'utilizzo di oppioidi e ai punteggi del dolore individuato dalla scale NRS e VAS. Dei sei studi analizzati cinque hanno suggerito che l'incidenza della mucosite in generale non era statisticamente significativa tra i due gruppi e anche l'incidenza della mucosite moderata-grave non ha rilevato differenze tra i due gruppi. Tuttavia due studi hanno riportato i giorni medi di inizio della mucosite orale, riportando un ritardo di manifestazione della mucosite relativo al gruppo glutammina pari a 4 giorni rispetto al gruppo di controllo; perciò è stato osservato che la somministrazione di glutammina potrebbe avere un effetto ritardante nell'insorgenza della mucosite. Uno studio invece non ha rilevato questa differenza. Tre studi hanno dimostrato che la glutammina orale potrebbe ridurre significativamente l'utilizzo di oppioidi in quanto i valori misurati attraverso la scala del dolore erano nettamente inferiori rispetto al gruppo di controllo. Questo viene contrapposto a uno studio che invece non rileva differenze tra i due gruppi. Solamente due dei sei articoli valutano gli eventuali effetti collaterali non riscontrando nessun effetto collaterale.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>A systematic review of interventions to mitigate radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients</p> <p>Catrina Davy e Sharron Heathcote</p>	<p>Il presente studio è una revisione della letteratura in cui sono analizzati 24 RCT (Studi controllati e randomizzati).</p>	<p>Lo scopo del presente studio è indagare l'efficacia degli interventi a costo ridotto per la gestione della mucosite a livello della cavità orale nei pazienti oncologici in trattamento con radioterapia e chemioterapia.</p>	<p>Le Ricerche sono state effettuate in Amed, CINHL, Cochrane Library, EMBASE, EMCARE, Google Scholar, Medline e PubMed; con una selezione di 24 articoli analizzando in totale 5220 pazienti tra cui: n=311 per il collutorio a base di benzidamina cloridrato, n=3985 per il miele e n=924 per la glutammina orale.</p>	<p>L'analisi della letteratura ha individuato principalmente tre tipi di intervento: il miele, il collutorio con benzidamina cloridrato e la glutammina orale. Per quanto riguarda miele, sette studi hanno rilevato che i pazienti che utilizzavano il miele erano meno soggetti ad avere mucosite grave tuttavia altri due studi non hanno riportato differenze significative rispetto a questo dato. Tre studi hanno poi valutato l'impiego del miele rispetto a insorgenza della mucosite orale questi articoli dimostrano come nel gruppo in cui si impiegava il miele è stato ritardato l'insorgenza. Per quanto riguarda l'analisi del dolore, tre studi hanno rilevato che è più basso nel gruppo del miele mentre altri due studi non hanno riscontrato differenze tra i gruppi. L'analisi invece del peso per quanto riguarda i pazienti è stata valutata da quattro studi che hanno riscontrato una minor perdita di peso nel gruppo miele e mentre uno studio non ha trovato nessuna differenza significativa tra i gruppi. Sempre per il gruppo miele tre studi hanno rilevato una minore interruzione del trattamento radioterapico. Dall'analisi della qualità di vita è emerso che in tre studi i punteggi erano più elevati nel gruppo miele ma solo uno di questi ha una significatività statistica il quarto studio invece non ho trovato differenze relative tra i due gruppi.</p> <p>3 studi hanno registrato la comparsa di eventi avversi in particolare: nausea, forte sapore di miele e bruciore in bocca. Per quanto riguarda la glutammina orale, sette studi tranne uno hanno rilevato una riduzione di mucosite grave nei pazienti che assumevano la glutammina. Tre studi invece riportano un significativo ritardo nell'insorgenza di mucosite tra soggetti che applicavano la glutammina. Altri due studi invece riportano nessuna differenza significativa tra i gruppi in esame. Tre studi hanno rilevato che nel gruppo in cui si utilizzava la glutammina la durata della mucosite era minore.</p> <p>Quattro studi hanno misurato il dolore; due di questi hanno rilevato una significativa riduzione del gruppo della glutammina mentre gli altri due riportano una riduzione del dolore ma i dati non hanno una differenza significativamente statistica.</p> <p>Tre studi hanno misurato l'impiego di analgesici; due studi non hanno riportato differenze mentre il terzo dimostrò una riduzione delle richieste di analgesici per il gruppo glutammina. Due dei tre articoli che analizzavano la perdita di peso hanno trovato delle differenze significative in quanto i soggetti erano meno inclini alla perdita di peso; il terzo studio invece non ha rilevato differenze. Tutti e tre gli studi che analizzavano la richiesta di un'alimentazione tramite sondino naso gastrico affermano che i pazienti del gruppo glutammina erano meno soggetti a richiederne l'utilizzo. Quattro studi hanno tenuto conto di valutare la presenza di eventi avversi tre studi hanno riportato nessun evento avverso registrato mentre un unico studio ha rilevato degli eventi avversi relativi al gruppo di controllo presumibilmente dettati dalla mucosite piuttosto che al proprio prodotto di indagine. L'autore quindi non può raccomandare l'utilizzo del collutorio e nemmeno del miele ma può consigliarlo per ridurre le complicanze. Invece può consigliare l'assunzione della glutammina per mitigare la mucosite orale.</p>

Titolo e autori	Tipologia di studio	Obiettivo	Campione	Risultati
<p>Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials</p> <p>Ya-Ying Yu, Jia-Lin Deng, BNa, Xian-Rong Jin, Zhong-Zu Zhang, Xiao-Hua Zhang, Xin Zhou.</p>	<p>Il presente studio è una revisione della letteratura in cui sono analizzati 28 RCT(Studi controllati e randomizzati).</p>	<p>Gli studiosi hanno voluto valutare l'utilizzo di 9 trattamenti/soluzioni orali da utilizzare per prevenire la mucosite e/o attenuare la sua gravità. Nelle conclusioni essi riporteranno, inoltre, una scala gerarchica decrescente rispetto alla potenza/efficacia delle sostanze analizzate.</p>	<p>Le ricerche sono state fatte in Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane Library e Google Scholar. Hanno quindi identificato 28 RCT per un totale di 1861 pazienti analizzati.</p>	<p>I risultati della meta-analisi di rete hanno riportato come: la Clorexidina, la Benzidamina, il miele e la curcumina fossero più efficaci rispetto all'impiego del placebo (clorexidina: RR=0,39; IC 95%, 0,18–0,82; benzidamina: RR=0,30; IC al 95%, 0,13–0,68; miele: RR=0,25; 95% CI, 0,11–0,56; curcumina: RR=0,08; IC 95%, 0,01–0,60). L'elaborazione dei dati conferma che il miele e la curcumina sono più efficaci del iodopovidone (miele: RR=0,32; IC 95%, 0,11–0,97; curcumina: RR=0,10; IC 95%, 0,02–0,60). Tramite il metodo SUCRA (<i>surface under the cumulative ranking curve analysis</i>) si è arrivati alla formulazione di una classifica decrescente rispetto all'efficacia delle sostanze impiegate: curcumina, miele, benzidamina, clorexidina, allupuronio, sucralfato, fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi, iodopovidone, aloe e placebo.</p>