



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Scuola di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Pediatria
Corso di Laurea in Infermieristica

**TERAPIA CONVENZIONALE E MEDICINA COMPLEMENTARE A
CONFRONTO PER LA PREVENZIONE E GESTIONE
INFERMIERISTICA DELLA MUCOSITE ORALE NEI PAZIENTI
ONCOLOGICI PEDIATRICI: UNA REVISIONE DI LETTERATURA**

Relatore: Prof. Zulian Francesco
Correlatore: Dott.ssa Cosma Laura

Laureando: Vescovi Giulia
(matricola n.: 2008011)

Anno Accademico 2022-2023

ABSTRACT

Background: La mucosite orale è l'effetto collaterale non ematologico più frequente e debilitante della terapia del cancro e dei regimi di condizionamento pre-trapianto. La comprensione del modello patogenico, una corretta prevenzione dei fattori di rischio ed un trattamento efficace, effettuati da personale sanitario adeguatamente formato, potrebbero prevenire tutte le complicanze dannose ad essa associate, comportando outcomes positivi per il paziente in primis, ma anche per la famiglia.

Obiettivo: L'obiettivo primario di questa revisione di letteratura è indagare gli interventi maggiormente validi ai fini della prevenzione ed il trattamento della mucosite orale, nella popolazione oncologica pediatrica. L'obiettivo secondario è mettere a confronto i trattamenti di assistenza infermieristica standard con i trattamenti di medicina complementare ed alternativa, quali agenti naturali e a base di erbe, ponendo particolare attenzione alla gestione del dolore e dell'alterazione nutrizionale.

Materiali e Metodi: L'elaborato prevede una revisione degli studi clinici trovati in letteratura, mediante una ricerca sistematica su due banche dati principali: PubMed© e Google Scholar©. Gli articoli sono stati selezionati applicando specifici criteri di inclusione ed esclusione e seguendo la metodologia **PICOM**: **P** = popolazione oncologica pediatrica; **I** = interventi di medicina complementare; **C** = assistenza infermieristica standard; **O** = definire gli interventi più efficaci per la gestione della mucosite orale; **M** = revisioni sistematiche, metanalisi, RCT, studi prospettici e retrospettivi, linee guida.

Risultati: Sono stati selezionati 37 articoli per la ricerca, di cui 22 Revisioni sistematiche, 7 RCT, 2 Metanalisi, 1 Linea Guida, 2 Studi prospettici, 1 Studio retrospettivo, 1 Studio clinico a singolo cieco e 1 Studio di fase II a singolo braccio. La popolazione dello studio è rappresentata da pazienti oncologici pediatrici in trattamento antitumorale o sottoposti a regimi di condizionamento pre-trapianto di cellule staminali emopoietiche. Gli studi affrontano il problema della gestione della mucosite orale in maniera differente: alcuni propongono interventi convenzionali, come l'interleuchina-11 e l'uso di oppioidi, altri invece interventi alternativi, come l'uso di miele ed aloe

vera, dimostrando proprietà benefiche che apportano per i pazienti pediatrici, ma spesso, da sole, non sufficienti e per questo più vantaggiose se combinate tra loro. Si è riscontrato come il problema mucosite orale sia ancora troppo presente e sottostimato.

Conclusioni: La combinazione di trattamenti tradizionali e medicina complementare si è dimostrata la strategia più efficace, sicura e tollerata. Questa revisione pone le basi per ulteriori ricerche future, poiché, le prove presenti ad oggi per la popolazione pediatrica non risultano sufficienti per la gestione della mucosite orale.

INDICE

INTRODUZIONE	3
CAPITOLO 1: BACKGROUND	5
1.1 Epidemiologia delle neoplasie nei pazienti pediatrici	5
1.2 Chemioterapia e radioterapia: definizioni ed usi	5
1.3 Trapianto di cellule staminali emopoietiche	6
1.4 Effetti collaterali delle terapie antineoplastiche	7
1.4.1 Mucosite orale: definizione, epidemiologia e sintomatologia correlata	7
1.4.1.1 Patogenesi: il modello a 5 fasi	10
1.4.1.2 Scale di valutazione	12
1.4.1.3 Fattori di rischio	13
1.4.1.4. Il ruolo dell'infermiere	14
CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI	15
2.1 Obiettivo dello studio	15
2.2 Metodologia dello studio	15
2.3 Quesito di ricerca	15
2.4 Strategia di ricerca	15
2.5 Percorso di ricerca e stringa di ricerca	16
2.6 Criteri di inclusione ed esclusione	16
2.7 Strategie di selezione	17
2.8 Durata dello studio	18
CAPITOLO 3: RISULTATI DELLA RICERCA	19
3.1 Gestione e prevenzione della mucosite: trattamenti standard	19
3.1.1 Igiene orale: bicarbonato di sodio e soluzione salina 0,9%	19
3.1.2 Fotobiomodulazione (PBM)	21
3.1.3 Fattori di crescita: macrofagi (GM-CSF), cheratinociti (KGF) ed epidermico (EGF)	22
3.1.4 Interleuchina-11 umana ricombinante	23
3.1.5 Agenti antisettici ed antimicrobici: clorexidina gluconato e benzidamina cloridrato	24
3.2 Gestione e prevenzione della mucosite: medicina complementare	26

3.2.1 Miele e altri derivati delle api	26
3.2.2 Olio d'oliva ed Estratto di foglie d'olivo	30
3.2.3 Crioterapia orale	31
3.2.4 Aloe Vera	32
3.2.5 Zinco.....	33
3.2.6 Altri agenti naturali: camomilla, menta piperita, curcumina e liquirizia	35
 3.3 Dolore e mucosite orale	 37
3.3.1 Oppioidi VS Non oppioidi	38
3.3.2 Tramadolo VS Morfina	40
 3.4 Nutrizione e mucosite orale: disfagia, disgeusia e calo ponderale	 42
3.4.1 Nutrizione Enterale VS Nutrizione Parenterale	43
3.4.2 Disfagia e COMEDY	44
3.4.3 Integratori alimentari.....	45
3.4.3.1 Glutammina	46
3.4.3.2 Ocoxin	47
3.4.3.3 Vitamina E e Vitamina D.....	48
3.4.3.4 Proteine del siero del latte	49
3.4.3.5 Probiotici	51
 CAPITOLO 4: DISCUSSIONE	 53
 CAPITOLO 5: CONCLUSIONI.....	 59
5.1 Limiti dello studio.....	59
5.2 Sviluppi futuri.....	59

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

ALLEGATI

INTRODUZIONE

Al momento della diagnosi di tumore in un soggetto pediatrico, il carico fisico, emotivo ed economico ricade sull'intera famiglia. L'infermiere è il responsabile unico dell'assistenza infermieristica e come tale deve gestire il paziente in modo olistico, proponendo e poi attuando, insieme al paziente stesso ed alla famiglia, un percorso di assistenza mirato, personalizzato e quanto più possibile efficace.

Ad oggi, i principali trattamenti antitumorali proposti per il paziente pediatrico prevedono la somministrazione di chemioterapia, radioterapia, una combinazione di entrambe o il trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Così come tutte le tipologie di trattamento farmacologico, anche il trattamento antitumorale comporta l'insorgenza di effetti collaterali, immediati, tardivi o a lungo termine.

Tra gli effetti collaterali tardivi vi è l'insorgenza della mucosite orale, una condizione dolorosa e debilitante, che compromette la qualità di vita del paziente, la capacità di assumere liquidi e nutrienti e il proseguimento del trattamento antineoplastico, in quanto in molti casi richiede riduzione della dose, arrivando fino alla sospensione. Ciò comporta un aumento dei costi per l'utilizzo di terapie di supporto, il prolungamento dei tempi di ospedalizzazione e il ricorso a farmaci oppioidi per la gestione del dolore, con conseguente insorgenza di effetti collaterali in seguito alla loro somministrazione.

Essa è considerata l'effetto collaterale non ematologico più frequente e debilitante, soprattutto per la popolazione pediatrica ed è causata dal blocco della capacità riproduttiva delle cellule epiteliali da parte di chemioterapia e radioterapia. Pertanto, la mucosa del cavo orale, in assenza di nuove cellule, va incontro ad assottigliamento, atrofia ed ulcerazione, associata ad eritema, dolore, sanguinamento e conseguente rischio di infezioni locali e sistemiche.

Alte dosi di farmaci citotossici e di radiazioni comportano un aumento dell'intensità della mucosite orale e brevi periodi di recupero tra i cicli di chemioterapia e/o radioterapia ne influenzano la durata.

Negli anni sono stati valutati diversi interventi terapeutici per la gestione della mucosite orale e un rigido protocollo di igiene orale, la terapia di fotobiomodulazione e l'uso di antimicrobici e fattori di crescita epiteliali, sono risultati i più efficaci ed i più utilizzati.

Ad oggi, però, non esiste ancora, né in Italia, né in altri Paesi, un protocollo accettato ed utilizzato all'unanimità dai professionisti sanitari.

Proprio per questo motivo, nell'ultimo periodo hanno preso sempre più importanza interventi di medicina complementare ed alternativa, come l'uso di agenti naturali, tra i quali aloe vera, miele e olio d'oliva, dello zinco, dei probiotici ed altri integratori alimentari e della crioterapia orale.

L'obiettivo di questa revisione di letteratura è quindi confrontare i trattamenti standard, utilizzati nella pratica clinica quotidiana e considerati relativamente efficaci, dal momento in cui non esiste ancora un protocollo univoco, e la medicina complementare ed alternativa, in combinazione o in qualità di singolo trattamento, per la gestione, in termini sia di prevenzione che di trattamento, della mucosite orale, con la premessa che c'è ancora molto lavoro da fare per raccogliere informazioni relative ad un argomento ancora poco studiato e ponendo l'attenzione sulla necessità di ulteriori studi clinici e scientifici a riguardo.

CAPITOLO 1: BACKGROUND

1.1 Epidemiologia delle neoplasie nella popolazione pediatrica

La popolazione pediatrica include individui da zero a diciotto anni, con differenze sostanziali rispetto alla popolazione adulta, a livello anatomico, fisiologico e psicologico.

Proprio per questo motivo, quando giunge una diagnosi di tumore, non è solo il paziente a subirla, ma anche la sua famiglia, che deve rimodularsi rispetto alla patologia, nel bambino ancora di più che nell'adulto.

Con il termine "tumore" si fa riferimento ad una condizione patologica debilitante, caratterizzata da proliferazione cellulare incontrollata ed alterazione di struttura, omeostasi e funzionamento di organi e tessuti dell'organismo.

Secondo i dati dell'AIRC, ad oggi si stima che ogni anno in Italia circa 1400 bambini di età inferiore ai 14 anni e 900 adolescenti tra i 15 e i 18 anni siano colpiti da tumore.

In totale, i tumori pediatrici costituiscono circa l'1% di tutte le neoplasie.

La sopravvivenza a 5 anni supera l'80% per le neoplasie ematologiche e si aggira attorno al 70% per i tumori solidi.

In età pediatrica, al primo posto in termini di frequenza vi è la leucemia acuta, linfoide (LLA) e mieloide (LMA) (33%), seguita dai tumori cerebrali (25%) e infine dai linfomi, Hodgkin e non Hodgkin (15%). (1s)

1.2 Chemioterapia e Radioterapia: definizioni ed usi

Le conquiste della ricerca scientifica, le maggiori conoscenze sulle caratteristiche cellulari, metaboliche e molecolari delle neoplasie, consentono di effettuare trattamenti farmacologici (chemioterapia, immunoterapia) e non (radioterapia, chirurgia) personalizzati, mirati ed efficaci, rendendo, ad oggi, i tumori pediatrici delle patologie sempre più curabili.

Con il termine chemioterapia si intende qualsiasi trattamento a base di sostanze chimiche ed è fondamentale distinguere tra chemioterapia antibatterica, rappresentata da chemioterapici di origine sintetica ed antibiotici, il cui bersaglio sono microrganismi patogeni e chemioterapia antineoplastica, il cui bersaglio è rappresentato dalle cellule tumorali.

Con il termine radioterapia si intende invece il trattamento a base di radiazioni ionizzanti, volte a provocare la necrosi delle cellule cancerose, danneggiandone il materiale genetico (DNA).

Gli scopi principali della chemioterapia, sovrapponibili a quelli della radioterapia, sono eliminare il tumore primitivo, aumentare l'efficacia di altri trattamenti, ad esempio se usata in combinazione con la radioterapia, ridurre il volume tumorale prima dell'intervento chirurgico, diminuire il rischio di recidiva, alleviare i sintomi e rallentare il decorso della malattia, in caso di stadio avanzato. (1s)

1.3 Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche rappresenta, ad oggi, la cura principale per molte neoplasie ematologiche ed altre malattie ematologiche, come l'aplasia midollare. Esistono tre principali tipi di trapianto: autologo, in cui donatore e ricevente coincidono, allogenico, in cui donatore e ricevente sono diversi ma compatibili, e singenico, quando il donatore e il ricevente sono gemelli monozigoti.

Solitamente, prima del trapianto, il ricevente viene sottoposto a chemioterapia e/o radioterapia e/o immunoterapia ad alte dosi, dove per immunoterapia si intende la cura con sostanze che agiscono sul sistema immunitario. Essa può essere di tre tipi: cellulare, che prevede la somministrazione di vaccini contro il cancro, anticorpale, in cui si utilizzano gli anticorpi monoclonali diretti contro gli antigeni tumorali, e mediante l'utilizzo di citochine, specificatamente interleuchina-2 e interferone- α . (Guberti et al., 2022)

Questa fase è denominata condizionamento pre-trapianto e si assiste ad aplasia di tutte le cellule ematiche, esponendo il soggetto a rischio di contrarre infezioni, anemia, sanguinamenti.

Successivamente il soggetto viene sottoposto all'infusione delle cellule staminali emopoietiche, ossia delle cellule adulte immature con capacità di auto-rinnovamento e di produzione di cellule differenziate, ossia globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

Esse possono essere raccolte dal midollo osseo, da sangue periferico o da sangue del cordone ombelicale, riservato principalmente ai bambini.

Le cellule infuse, dopo circa 2-3 settimane, riescono a ripopolare il midollo osseo, dando inizio alla produzione di nuove cellule ematiche. (1s)

1.4 Effetti collaterali delle terapie antineoplastiche

I farmaci chemioterapici sono attivi anche in alcune cellule sane ad alta replicazione, come quelle che rivestono la mucosa dell'apparato gastrointestinale, le cellule dei tubuli piliferi e le cellule ematiche, da qui i numerosi effetti collaterali che li contraddistinguono, distinti in immediati (entro poche ore), come sindrome da lisi tumorale, fatigue, nausea e vomito, diarrea e stipsi, disturbi del ritmo cardiaco, danno renale, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, reazioni anafilattiche; ritardati (dopo giorni, settimane), come neutropenia (grave se neutrofili $< 500 \text{ U/mm}^3$), piastrinopenia, anemia, con conseguente aumentato rischio di contrarre infezioni, sanguinamenti e petecchie, alopecia e *mucosite orale* (soprattutto in caso di combinazione di chemioterapia e radioterapia e se esposizione cumulativa $\geq 15 \text{ Gy}$); a lungo termine (dopo mesi, anni), come sterilità, seconde neoplasie, fibrosi polmonare. Gli effetti collaterali della radioterapia sono sovrapponibili a quelli della chemioterapia, con l'aggiunta di: reazioni cutanee immediate, come arrossamenti, irritazioni, scottature; e disturbi del sistema nervoso centrale per irradiazione cerebrale, problemi articolari con formazione di tessuto cicatriziale a livello dell'area irradiata, linfedema a causa dell'alterazione della circolazione linfatica, a lungo termine.

In caso di condizionamento pre-trapianto con chemioterapia e/o radioterapia ad alte dosi, i pazienti sottoposti possono andare incontro ai medesimi effetti indesiderati.

1.4.1 Mucosite orale: definizione, epidemiologia e sintomatologia correlata

Con il termine mucosite orale (MO) si fa riferimento all'infiammazione ed ulcerazione della mucosa orale, la membrana che riveste l'interno delle labbra, delle guance e la parte inferiore delle arcate dentali. (2s)

Lo strato corticale della mucosa orale è ricoperto da epitelio squamoso stratificato, al di sotto del quale si trova tessuto connettivo fibroso, contenente un gran numero di capillari e di linfociti. (Singh & Singh, 2020)

La mucosite orale è l'effetto collaterale non ematologico più frequente del trattamento chemioterapico e/o radioterapico e del trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), i quali interferiscono con il normale rinnovamento delle cellule epiteliali, provocando conseguente assottigliamento epiteliale e perdita di barriera protettiva della mucosa. (Nagi et al., 2018)

Si stima che i regimi di condizionamento per il trapianto di cellule staminali siano i trattamenti che generano i più alti tassi di incidenza di mucosite orale, seguiti dalla radioterapia e infine dalla chemioterapia. (García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021)

Vengono distinte due tipologie principali di mucosite orale:

- diretta, in cui le cellule epiteliali orali, dal momento in cui subiscono un rapido turnover (7-14 giorni), sono più suscettibili all'effetto del trattamento antitumorale e questo influisce nello sviluppo di MO. Molti agenti antitumorali, come Metotrexato ed Etoposide, vengono secreti nella saliva, comportando di conseguenza un aumento del rischio di mucosite diretta;
- indiretta, in cui sono coinvolti Gram- e funghi, che provocano infezioni, principalmente causate da neutropenia. (Singh & Singh, 2020)

I sintomi della mucosite orale diventano evidenti da 5 a 10 giorni dopo il trattamento antitumorale e possono protrarsi fino a 28 giorni, variando da live eritema della mucosa a gravi ulcerazioni e raggiungendo il picco massimo nel quattordicesimo giorno. (Ya-Ting, et al., 2020)

Spesso non è limitata a tale periodo, ma può diventare una patologia più duratura, inficiando il recupero del paziente ed ostacolando il completo benessere per anni. (2s)

Inizialmente la MO si manifesta come sensazione di formicolio, edema, presenza di chiazze eritematose nella cavità orale, bruciore e maggiore sensibilità al cibo caldo o piccante. Durante il decorso della mucosite, queste lesioni potrebbero eventualmente svilupparsi in ulcerazioni a tendenza infettiva, chiazze desquamative bianche e sanguinamenti. (Bahrololoomi & Sadat-Hashemi, 2020)

Clinicamente, le lesioni della MO possono essere raggruppate in tre categorie: atrofiche, eritematose ed ulcerative.

Le principali conseguenze dell'insorgenza di MO sono:

- compromissione nutrizionale e dell'introito di liquidi e conseguente calo ponderale, con necessità di ricorso a nutrizione enterale o parenterale totale;
- disfagia a liquidi o solidi o entrambi, disgeusia, in quanto l'esposizione diretta alla mucosa orale e faringea provoca danni ai recettori del gusto, ingrossamento gengivale, xerostomia, carie, parodontite, cheilite, scialoadenite;
- maggiore suscettibilità alle infezioni, soprattutto a batteriemia e sepsi dovute a Escherichia Coli, Pseudomonas Aeruginosa e Candida Albicans, in quanto le

ulcere forniscono un facile punto di accesso ai microrganismi per entrare nel circolo sanguigno, a causa della perdita di integrità della mucosa; (Ferreira et al., 2022; Thomsen & Vitetta, 2018)

- difficile mantenimento di una corretta igiene orale;
- difficoltà di comunicazione, in quanto la capacità di parlare risulta compromessa, anche a causa dell'alterazione nella produzione della saliva (si assiste a scialorrea o iposalivazione, ossia quando l'intero flusso di saliva non stimolato diminuisce del 40-50% del suo valore normale). Insieme all'ipofunzione salivare si verifica bruciore orale, aderenza di cibo e placca dentale alle superfici dentali, sensazione di sete, alitosi, reflusso acido, oltre a diminuzione della secrezione di IgA ed aumentata proliferazione batterica nelle vie respiratorie superiori e nel tratto gastrointestinale; (Alqahtani & Khan, 2022; Singh & Singh, 2020)
- ostruzione delle prime vie aeree, a causa di gonfiore, sanguinamento e minore capacità di proteggere le vie respiratorie, nei casi più gravi (2s)
- aumento del costo delle cure e dei tempi di degenza;
- problematiche a livello psicologico e drastica riduzione della qualità della vita;
- riduzione del dosaggio, fino alla sospensione, del trattamento antitumorale ed influenza sul successo complessivo della terapia, con riduzione delle possibilità di guarigione e sopravvivenza dei pazienti (tossicità dose-limitante). (Alqahtani & Khan, 2022; Anderson & Lalla, 2020)

La mucosite orale si verifica in circa il 20-40% dei pazienti che ricevono chemioterapia convenzionale, l'80% dei pazienti che ricevono chemioterapia e/o radioterapia ad alte dosi come regime di condizionamento pre-trapianto e la quasi totalità dei pazienti che ricevono radioterapia, soprattutto per carcinoma squamoso di testa-collo. (Anderson & Lalla, 2020; Ferreira et al., 2022)

Tende ad essere più comune nella popolazione pediatrica, con un tasso di incidenza fino al 45%. Questo è probabilmente attribuibile ai tassi più elevati di proliferazione cellulare nei bambini, rispetto alla popolazione adulta. (Bahrololoomi et al., 2020)

Questo evento avverso si registra, nella documentazione clinica, spesso solo quando i pazienti sviluppano una mucosite di alto grado per la quale è richiesto un trattamento.

E, dal momento in cui non esiste una scala standard per valutarne la gravità, la stadiazione e la valutazione della patologia risultano piuttosto difficili da confrontare.



Figura 1: *Mucosite orale caratterizzata da eritema irregolare e multiple ulcerazioni sulla superficie della lingua. Tratto da Development and Validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) Scale (Kushner et al., 2008).*

1.4.1.1 Patogenesi: il modello a 5 fasi

La patogenesi della mucosite orale è un processo complesso e multifattoriale. L'eziologia primaria è il danno diretto da chemioterapia e/o radioterapia alle cellule dell'epitelio orale, le quali diventano incapaci di ricostruire la mucosa a causa della loro divisione normalmente rapida.

In modo particolare, gli agenti chemioterapici influiscono su tutto l'epitelio orale in rapida divisione, provocando alterazione della replicazione e della riparazione del DNA, arresto del ciclo cellulare, danno al DNA e morte cellulare. È stato inoltre dimostrato che lo sviluppo della mucosite è influenzato dalle comunità del microbioma orale. (Münstedt & Männle, 2019)

La radioterapia, invece, causa l'attivazione di NF- κ B e TNF- α da parte delle specie reattive dell'ossigeno rilasciate dalle cellule epiteliali ed endoteliali, ottenendo come risultato la produzione di citochine pro-infiammatorie e di ceramide sintasi, le quali provocano danni al DNA e morte cellulare.

In caso di combinazione di chemioterapia e radioterapia, si ritiene che i due meccanismi si uniscano, aggravando in questo modo il problema. (Münstedt & Männle, 2019)

Stephen Sonis, scienziato e studioso specializzato in ambito oncologico, nel 2004, ha proposto un modello a 5 fasi che spiegasse lo sviluppo della MO:

- iniziazione o fase infiammatoria/vascolare, caratterizzata dal rilascio di citochine pro-infiammatorie (IL-1- β , IL-6 e TNF- α), chemochine e molecole di adesione, le quali causano danno tissutale, aumento della vascolarizzazione sub-epiteliale e limitazione dell'ossigenazione dei tessuti, con formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) da parte di cellule epiteliali ed endoteliali, macrofagi e fibroblasti;
- sovraregolazione/risposta al danno primario, in cui l'effetto negativo su cellule, DNA e ROS stimola la perossidazione lipidica e la sovra-produzione di citochine pro-infiammatorie, le quali provocano la formazione di lesioni, fino alla morte delle cellule basali per apoptosi. Vengono coinvolti i fattori di trascrizione, come NF-kB e p53, la cui attivazione produce l'espressione di numerosi geni, alcuni dei quali sono correlati alla produzione di molecole (COX-2, NO-sintasi inducibile, superossido dismutasi) che partecipano all'insorgenza della MO. Esistono anche altre vie direttamente collegate all'insorgenza di questa patologia, come la via del metabolismo dell'azoto, la via della ceramide e della fibrinolisi e la stimolazione delle metalloproteinasi della matrice (MMP);
- fase epiteliale/di danno ed amplificazione del segnale, in cui si assiste ad alterazione della sintesi del DNA (fase S del ciclo cellulare), ad insorgenza di atrofia epiteliale e marcato eritema. In questa fase, le lesioni causate direttamente dal trattamento antitumorale vengono amplificate;
- fase ulcerativa/batterica, con il picco sintomatico intorno al quattordicesimo giorno dall'inizio del trattamento antineoplastico. Sono comuni infezioni secondarie, soprattutto a causa di microrganismi Gram- e Streptococchi- α -emolitici. Si assiste a perdita dell'integrità della membrana basale e a formazione di pseudo-membrane;
- fase di guarigione, in cui i segnali della matrice extracellulare favoriscono proliferazione cellulare, differenziazione e normalizzazione dei globuli bianchi e conseguente ripristino della flora batterica orale. La mucosa orale si ripara, ma la presenza di angiogenesi residua mette il paziente a rischio di episodi ricorrenti di MO. (Ferreira et al., 2022; García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021; Münstedt & Männle, 2019; Singh & Singh, 2020)

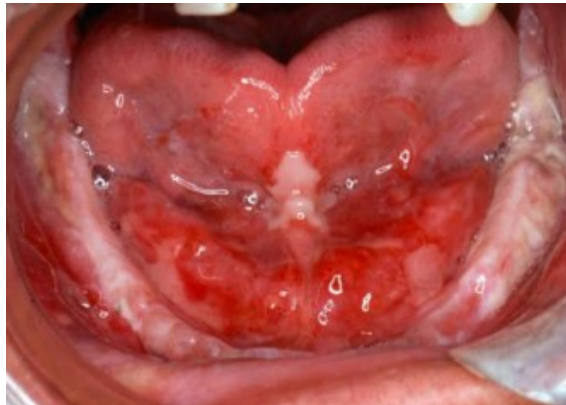


Figura 2: Aree di eritema della mucosa, con zone di erosione e ulcerazione sanguinanti rivestite da pseudomembrane. Tratto da *Linee Guida del Ministero della Salute (2018)*.

1.4.1.2 Scale di valutazione

Per la determinazione della gravità della mucosite, nella pratica quotidiana vengono utilizzate diverse scale di valutazione:

- Sistema di classificazione WHO-OMS (1979), che tiene conto di 5 livelli di gravità della mucosite orale, indicati con punteggi da 0 a 4;

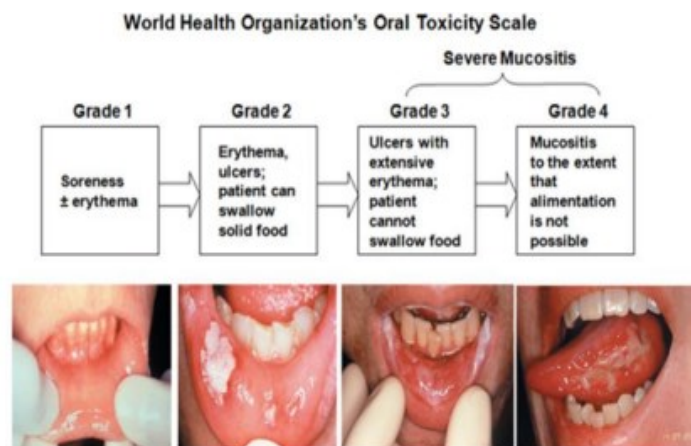


Figura 3: Sistema di valutazione OMS-WHO

- Sistema di punteggio OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale, Stokman, inizio anni 2000), che valuta il grado di ulcerazione/formazione di pseudomembrana ed eritema in nove siti della cavità orale: labbro superiore e inferiore, guancia interna destra e sinistra, lingua ventrale e laterale destra e sinistra, pavimento della bocca, palato molle/fauci e palato duro.

In ogni sito, l'eritema viene valutato utilizzando una scala a 3 punti (0-2) e la formazione di ulcerazione/pseudomembrana viene valutata utilizzando una scala a 4 punti (0-3). Il valore di OMAS si ottiene sommando i punteggi secondari (0-5) di eritema e ulcerazione/pseudomembrana in ciascun sito e quindi calcolando la media di questi punteggi tra i siti interessati;

- Sistema di classificazione oggettiva del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, 1984), che attribuisce punteggi da 0 a 4, dove 4 indica presenza di ulcerazione, emorragia o necrosi;
- Scala internazionale di valutazione della mucosite orale nei bambini (Children International Mucositis Evaluation Scale, ChiMES), un metodo di valutazione recentemente sviluppato (Tomlinson, 2009), che utilizza i volti di Wong-Baker per consentire l'auto-segnalazione del dolore e delle limitazioni funzionali, ossia mangiare, bere e deglutire;
- Scala NCI-CTCAE (National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2003, versione 5.0 2017), che valuta la gravità della mucosite orale con punteggi da 1 a 5, in cui 5 indica grave minaccia alla vita e addirittura morte da tossicità;
- Scala NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, 1983), che assegna punteggi da 0 a 4 in base alla gravità della mucosite orale. (Hurrell et al., 2022; P et al., 2021; Thomsen & Vitetta, 2018)

Come si può notare dagli anni di messa a punto delle scale di valutazione, non esistono, ad oggi, strumenti recenti mirati all'analisi della gravità e della sintomatologia della MO.

Nella tabella I (allegato 1) sono espressi i gradi di mucosite e i parametri di valutazione delle scale più utilizzate.

1.4.1.3 Fattori di rischio

Diversi fattori sono associati ad un aumentato rischio di mucosite orale: età molto giovane o avanzata, ridotti livelli di cheratina nella mucosa ed aumento dell'incidenza di gengiviti, sesso femminile, scarsa aderenza ai regimi di igiene orale, ridotta funzione secretoria salivare, alterazione della microflora batterica orale e gastrointestinale, fattori genetici, indice di massa corporea alterato e malnutrizione, alterata funzionalità renale,

diabete mellito, compromissione circolatoria, abitudine al fumo e all'alcool, uso di farmaci concomitanti, come gli steroidi, precedenti trattamenti antitumorali e precedenti episodi di mucosite orale. (Bardellini et al., 2023; Hurrell et al., 2022; Münstedt & Männle, 2019)

Questa condizione patologica si sviluppa a causa delle interazioni tra una lesione del tessuto orale, l'ambiente della cavità orale, la soppressione del midollo osseo, fattori predisponenti innati nei pazienti, la tipologia di trattamento, come in caso di chemioterapia mieloablativa ad alte dosi con agenti alchilanti (ciclofosfamide), antracicline (doxorubicina), altri agenti tumorali (bleomicina, vincristina e vinblastina), la durata e l'intensità del regime terapeutico, la combinazione di chemioterapia e radioterapia, la tecnica di irradiazione e le caratteristiche proprie del tumore, tra cui la sede. Infatti, per i tumori localizzati testa-collo, come il cancro alla lingua, il rischio di sviluppare MO è pari al 100%. (Alqahtani & Khan, 2022; Hurrell et al., 2022; Singh & Singh, 2020)

Insufficiente apporto di ossigeno, infezioni locali, presenza di corpi estranei e aumentati livelli tissutali di TNF- α , IL-1- β e IL-6 sono altri fattori predisponenti all'insorgenza di MO. (Nagi et al., 2018)

1.4.1.4 Il ruolo dell'infermiere

L'infermiere è considerato, dai genitori in primis, e di conseguenza dai bambini stessi, la figura di riferimento nella realtà ospedaliera, in grado di cogliere anche le minime alterazioni del quadro clinico dei pazienti.

L'assistenza infermieristica riguarda la gestione del paziente, il cui benessere psicofisico è considerato il primario obiettivo dell'assistenza, a 360 gradi.

Per quanto riguarda la gestione della mucosite orale, i cardini fondamentali che un buon infermiere deve seguire sono: effettuare una diagnosi precoce; monitorare costantemente la cavità orale, in modo da evidenziarne tempestivamente i cambiamenti; ricorrere a trattamenti interventistici ed educativi efficaci per il paziente e la famiglia. Per adempiere a ciò, c'è la necessità di adeguata formazione degli infermieri e di una quotidiana attenzione, fornendo costanti aggiornamenti sulle condizioni del cavo orale, annotando sulla cartella clinica eventuali miglioramenti o peggioramenti.

CAPITOLO 2: MATERIALI E METODI

2.1 Obiettivo dello studio

L'obiettivo di questa ricerca di letteratura è quello di identificare gli interventi più efficaci per la gestione, in termini di prevenzione e trattamento, della mucosite orale, mettendo in risalto interventi di medicina complementare ed alternativa, rispetto a quelli della medicina convenzionale, nella popolazione oncologica pediatrica.

2.2 Metodologia dello studio

La metodologia utilizzata è una revisione della letteratura, partendo dall'analisi di fonti non specifiche, con lo scopo di prendere conoscenza dell'argomento in maniera generale. Successivamente è stato definito il quesito di ricerca, declinandolo nelle due banche dati selezionate. Infine, sulla base degli studi clinici selezionati, è stata elaborata una trattazione specifica.

2.3 Quesito di ricerca

Tra i trattamenti convenzionali e la medicina alternativa, quali risultano più efficaci per la gestione della mucosite orale come effetto collaterale del trattamento antineoplastico, nei pazienti oncologici pediatrici?

P = popolazione oncologica pediatrica

I = interventi di medicina complementare

C = assistenza infermieristica standard

O = definire gli interventi più efficaci per la gestione della mucosite orale

M = revisioni sistematiche, metanalisi, RCT, studi prospettici e retrospettivi, linee guida

2.4 Strategia di ricerca

Sono state consultate le banche dati PubMed© e Google Scholar©, da cui sono stati estratti gli articoli per la revisione di letteratura.

Altre fonti di dati consultati sono Linee Guida MASCC/ISOO, Linee Guida Ministero della Salute, materiale e testi accademici, sito web dell'AIRC.

Le parole chiave utilizzate per la ricerca, intervallate dagli operatori booleani AND, OR, NOT sono: Oral Mucositis, Nutrition, Natural Agents, Oral Care, Clinical Practice Guideline, Majorana Alessandra, Human Interleukin, Opioids, Olive Leaf Extract.

2.5 Percorso di ricerca e stringhe di ricerca

La consultazione della banca dati PubMed©, tramite l'inserimento delle parole chiave nelle relative stringhe di ricerca, ha portato alla selezione degli studi presi poi in considerazione:

“Oral Mucositis AND Nutrition”: 203 Articoli (8 articoli selezionati)

“Oral Mucositis AND Natural Agents”: 115 Articoli (17 articoli selezionati)

“Oral Mucositis AND Majorana, Alessandra [Author]”:6 Articoli (3 articoli selezionati)

“Oral Mucositis AND Oral Care”: 598 Articoli (3 articoli selezionati)

“Oral Mucositis AND Clinical Practice Guideline”: 6 Articoli (2 articolo selezionato)

“Oral Mucositis AND Human Interleukin”: 2 Articoli (1 articolo selezionato)

Applicando il filtro di ricerca “ultimi 5 anni”.

Da questa ricerca sono stati reperiti 930 articoli, sottoposti a screening in base ai titoli doppi, alla lettura del titolo e dell'abstract ed alla disponibilità del testo completo.

Gli articoli rimanenti sono stati utilizzati per la sintesi qualitativa.

La consultazione della banca dati Google Scholar©, tramite l'inserimento delle parole chiave nelle relative stringhe di ricerca, ha portato alla selezione degli studi presi poi in considerazione:

“Oral Mucositis AND Pain AND Opioids”: 325 Articoli (2 articoli selezionati)

“Oral Mucositis AND Olive Leaf Extract”: 336 Articoli (1 articolo selezionato)

Da questa ricerca sono stati reperiti 661 articoli, sottoposti a screening in base ai duplicati, alla lettura del titolo e dell'abstract ed alla disponibilità del testo completo.

Gli articoli rimanenti sono stati utilizzati per la sintesi qualitativa, ad integrazione degli articoli individuati dalla banca dati PubMed©.

2.6 Criteri di inclusione ed esclusione

Con l'obiettivo di selezionare articoli mirati dalla ricerca effettuata nelle due banche dati, sono stati applicati i seguenti criteri di inclusione:

- Anno di pubblicazione: ultimi 5 anni;
- Lingua: italiana ed inglese;
- Articoli di cui era disponibile full-text o free full-text, accessibili mediante username e password di Ateneo;

- Articoli riguardanti la popolazione oncologica pediatrica;
- Disegni di studio: Metanalisi, Revisioni sistematiche, RCT, Studi prospettici.

I criteri di esclusione applicati sono:

- Articoli riguardanti la popolazione adulta;
- Anno di pubblicazione < 2018;
- Non pertinenza rispetto al quesito di ricerca;
- Studi non riguardanti il genere umano (studi in vitro, modello animale).

2.7 Strategie di selezione

È stato utilizzato un diagramma di flusso (flow chart) per schematizzare il processo attuato per la selezione degli studi utilizzati per la revisione di letteratura, riportato qui di seguito.

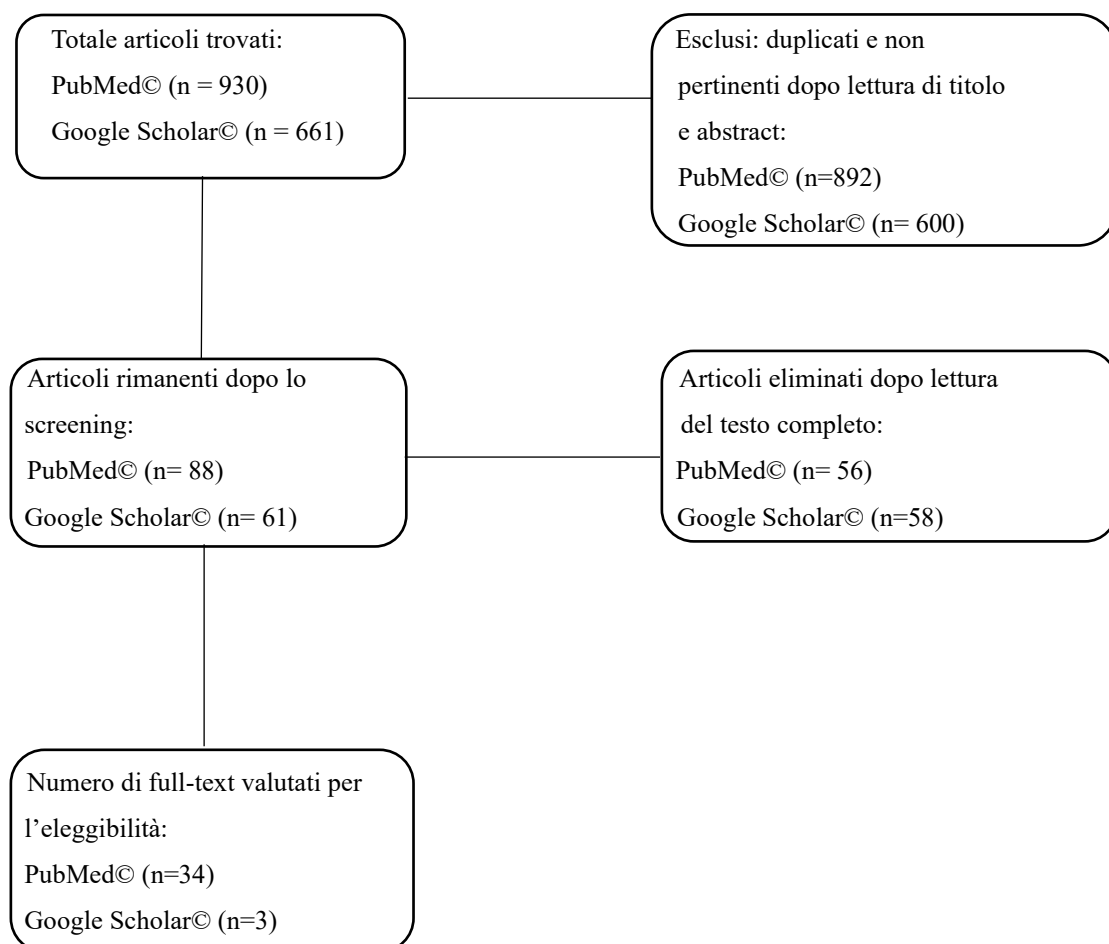


Figura 4: *flow chart per la selezione degli articoli*

2.8 Durata dello studio

La prima fase dello studio, ossia la formulazione del quesito di ricerca, si è svolta nel mese di maggio 2023.

La seconda fase, ossia la lettura e la revisione della letteratura, si è svolta nei mesi di giugno, luglio e agosto 2023.

La terza ed ultima fase, quindi la fase di stesura, conclusione e revisione, si è svolta nei mesi di settembre e ottobre 2023.

CAPITOLO 3: RISULTATI DELLA RICERCA

Nella tabella II (Allegato 2) è possibile consultare gli articoli individuati sulla base della revisione della letteratura nelle banche dati selezionate, con i relativi risultati rilevanti ai fini dell'obiettivo della tesi, in ordine secondo la data di pubblicazione.

3.1 Gestione e prevenzione della mucosite: trattamenti standard

Ad oggi non esiste un protocollo univoco, basato sull'evidenza, raccomandato per la gestione, sia in termini di prevenzione che di effettivo trattamento, della mucosite orale correlata al trattamento del cancro, soprattutto quando si parla di popolazione pediatrica e ciò porta a pensare ad un'evidente sottostima del problema.

Sono stati studiati diversi metodi e agenti terapeutici per la prevenzione e il trattamento delle complicanze orali indotte da trattamento antitumorale. Lo standard utilizzato nella pratica clinica quotidiana, le cui raccomandazioni sono contenute all'interno delle linee guida della Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO), aggiornate l'ultima volta nel 2021, prevede igiene orale di base, uso di agenti antinfiammatori, antimicrobici ed antisettici, terapia di fotobiomodulazione e somministrazione di citochine e di fattori di crescita. (Bahrololoomi et al., 2020)

Seguono definizioni, utilizzi, proprietà ed efficacia dei vari interventi utilizzati come trattamento convenzionale per la mucosite orale.

3.1.1 Igiene orale: bicarbonato di sodio e soluzione salina 0,9%

Lo scopo dell'igiene orale è promuovere la salute orale, idratare il cavo orale, rimuovere eventuali detriti e corpi estranei, mitigare il dolore e il sanguinamento e ridurre l'accumulo di placca dentale, limitando il rischio di infezione orale locale e di conseguenza di setticemia. Essa svolge un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel trattamento della MO e, svolta regolarmente prima e durante il trattamento del cancro, è stata a lungo considerata la base dell'igiene orale per i pazienti oncologici. (Khanjani pour-fard-pachekenari et al., 2019)

Le linee guida MASCC/ISOO raccomandano di eseguire igiene orale dalle due alle quattro volte al giorno, utilizzando degli spazzolini in setole morbide, filo interdentale, sfregamento della gengiva con una spugna e degli agenti idratanti per lubrificare e

mantenere morbide le superfici della mucosa orale. (Alqahtani & Khan, 2022; Khanjani pour-fard-pachekenari et al., 2019; Miranda-Silva et al., 2021)

Come riportato dall'American Academic of Pediatric Dentistry e dal National Cancer Institute, si ritiene necessario che i bambini seguano alcuni criteri fondamentali, come evitare dieta cariogena e dentifricio al fluoro, poiché causa dolore, ed utilizzare uno spazzolino da denti in nylon morbido. (Alkhouli, Laflouf, & Comisi, 2021)

Al fine di modificare la carica microbica orale e, di conseguenza, di diminuire il processo infiammatorio e la gravità della mucosite orale, sono altamente consigliate strategie di Basic Oral Care (BCO).

Sebbene non vi siano prove sufficienti a sostegno, il gruppo di esperti scientifici consiglia valutazione e trattamento odontoiatrici, e quindi l'igiene orale fornita dai professionisti dentali, al fine di ridurre il rischio di infezioni locali e sistemiche, soprattutto perché si parla di bambini, i quali potrebbero manifestare scarsa collaborazione. Inoltre, è altamente consigliata l'attuazione di protocolli di igiene orale combinati multi-agente, in modo da aumentare la consapevolezza sia dei pazienti che del personale sanitario dell'importanza di una buona igiene orale. Gli agenti da utilizzare sono Clorexidina 0,12%, Perossido di Idrogeno 3% e Nistatina 100000 UI, con cui effettuare risciacqui orali 3 volte al giorno, in concomitanza con i pasti principali. (Alkhouli, Laflouf, & Comisi, 2021; Hong et al., 2019; Zwicker et al., 2023) Oltre a ciò, gli studi hanno esaminato l'importanza di fornire educazione al paziente e, di conseguenza, alla famiglia, mediante sessioni di formazione specializzate singole o multiple da parte di personale addestrato come dentisti ed infermieri oncologici ai pazienti, prima dell'inizio della terapia antitumorale. Ciò è sperabile poiché determina un miglioramento dell'autogestione e dell'aderenza al protocollo di igiene orale. (Alkhouli, Laflouf, & Comisi, 2021)

Sono state studiate diverse soluzioni per l'igiene orale, come clorexidina, benzidamina, sucralfato, fosfato di calcio supersaturo e iodopovidone, ma soluzione fisiologica e bicarbonato di sodio sono risultati i più sicuri e i meno aggressivi, quando si parla di popolazione pediatrica.

La normale soluzione salina (NaCl 0,9%) rappresenta un collutorio blando, non aggressivo e sicuro, che aiuta nella formazione del tessuto di granulazione e nella promozione del processo di guarigione dell'epitelio orale. È economico, facilmente

accessibile, privo di gravi effetti collaterali. Nonostante l'utilizzo di soluzione salina fisiologica non comporti un elevato impatto ai fini del controllo della mucosite, viene comunque inclusa nei protocolli terapeutici, con lo scopo di promuovere la salute orale dei pazienti con o a rischio di insorgenza di mucosite orale, dimostrandosi utile anche per il mantenimento dell'igiene orale e il comfort del paziente. (Bahrololoomi et al., 2020)

In alcuni studi, essa ha dimostrato un effetto inferiore sulla prevenzione della MO, rispetto a clorexidina, crioterapia orale e miele.

Il bicarbonato di sodio, invece, viene considerato un prodotto innocuo e benefico poiché è in grado di favorire un ambiente orale fresco e pulito, di mantenere un pH sano (6.5-7.5), di prevenire e/o trattare la xerostomia, di aumentare il flusso salivare e di ridurre il rischio di infezione orale. (Alqahtani & Khan, 2022)

In particolare, si consiglia di effettuare gargarismi con 10 mL di bicarbonato di sodio l'1% per quattro volte al giorno.

Nonostante i numerosi effetti positivi, i bambini potrebbero lamentarsi del suo sapore poco gradevole; per questo motivo è consigliata l'assunzione in combinazione con altri farmaci.

Inoltre, è stata studiata l'efficacia dei risciacqui con fosfato di calcio supersaturo (SCPR), una soluzione elettrolitica composta da ioni di calcio e fosfato di calcio, caratteristici per la loro funzione di riequilibrio del pH della saliva e di lubrificazione della mucosa orale, mediante diffusione intercellulare nell'epitelio. Ioni calcio e fosfato svolgono un compito significativo nei processi di infiammazione e nella riparazione dei tessuti danneggiati. (Alqahtani & Khan, 2022; Yarom et al., 2019)

Nonostante i sopracitati effetti benefici, la cura orale standard non risulta sufficiente per la risoluzione della mucosite orale, in quanto, da sola, non è abbastanza efficace per ridurre gravità, durata e sintomatologia della MO.

3.1.2 Fotobiomodulazione (PBM)

Con il termine fotobiomodulazione (PBM o terapia della luce o terapia laser a basso livello), si intende, attualmente, una vasta gamma di sorgenti luminose non ionizzanti, come laser, diodi emettitori di luce (LED), luce visibile a banda larga ed infrarossi a dosi molto basse e non termiche.

Essa può risultare benefica in termini di riduzione dell'insorgenza e della sintomatologia, quale dolore, stress ossidativo e infiammazione, della MO, grazie alla trasformazione dei fibroblasti in miofibroblasti e all'aumento della proliferazione delle cellule endoteliali e dei cheratinociti, che promuovono la guarigione delle ferite orali, attraverso il rilascio di endorfine. (Alqahtani & Khan, 2022; Miranda-Silva et al., 2021; Singh & Singh, 2020)

Viene raccomandato l'uso della terapia PBM intraorale a lunghezze d'onda da 630, precisamente 632.8, a 660 nm, per 4 giorni consecutivi, nei pazienti sottoposti a TCSE e in regime di condizionamento pre-trapianto che prevede chemioterapia ad alte dosi, anche in associazione con radioterapia e nei pazienti con carcinoma testa-collo in trattamento radioterapico; non è consigliato invece per i pazienti trattati con chemioterapia standard. (Zadik et al., 2019)

Concludendo, si può affermare che la terapia PBM può essere considerata una modalità di trattamento estremamente valida, specialmente nei pazienti pediatrici che potrebbero non essere in grado di rispettare altre modalità, come i risciacqui orali con il collutorio, tenendo però in considerazione che la capacità di fornire PBM a bambini molto piccoli richiede assistenza, conoscenza e supporto da parte dei membri della famiglia. (P et al., 2021; Zadik et al., 2019)

3.1.3 Fattori di crescita: macrofagi (GM-CSF), cheratinociti (KGF) ed epidermico (EGF)

Dal momento in cui si parla di salute orale, è doveroso porre l'attenzione anche sulla saliva e sulle sue proprietà. Essa, infatti, è vitale per la salute della cavità orale, poiché una qualsiasi riduzione del flusso salivare permette agli agenti citotossici di provocare danni; invece, un aumento può favorire integrità e guarigione della mucosa.

La saliva è composta da sostanze protettive della mucosa, principalmente formate da proteine. Tra queste troviamo i fattori di crescita, i cui principali sono il fattore di crescita epidermico (EGF) e dei fibroblasti (FGF), che svolgono un ruolo fondamentale nella guarigione delle ferite e nella riparazione tissutale. (Yarom et al., 2020)

I fattori di crescita sono efficaci in caso di compromissione della cicatrizzazione, e quindi della guarigione, dell'epitelio orale. Per questo motivo, in caso di insorgenza di mucosite orale, si utilizzano i fattori di crescita, in particolare il fattore stimolante le

colonie di granulociti/macrofagi (GM-CSF) e il fattore di crescita dei cheratinociti e dei fibroblasti (KGF/Palifermin), poiché i cheratinociti ricoprono la ferita e possono aiutare a rigenerare l'epitelio danneggiato.

KGF risulta utile e benefico per i pazienti pediatrici sottoposti a radioterapia o a chemioterapia con cisplatino o fluorouracile, per qualsiasi tipo di neoplasia. (Münstedt & Männle, 2019)

Il KGF più comunemente studiato ed utilizzato è il palifermin, un fattore di crescita umano ricombinante. La dose ideale è 60-90 µg/kg/die da assumere per 3 giorni prima e 3 giorni dopo la terapia antineoplastica. Come per tutte le tipologie di trattamento è necessario, però, porre attenzione ai possibili effetti tossici, come rash cutaneo, eritema, alterazione del gusto, forte dolore alla lingua, alla mucosa buccale ed al palato, proprio per questo motivo deve essere utilizzato con attenzione nei singoli pazienti, dopo aver valutato rischi e benefici.

Non deve essere utilizzato *di routine* nei pazienti pediatrici. (P et al., 2021)

EGF stimola la crescita, la proliferazione e la differenziazione cellulari, mediante legame con il suo recettore EGFR. Esso, nei pazienti pediatrici, viene somministrato sotto forma di aerosol. (Singh & Singh, 2020)

GM-CSF, invece, stimola lo sviluppo di cellule appartenenti a monociti/macrofagi. La dose consigliata è 150 µg/die in 100 mL di acqua sterile, suddivisi in 4 dosi con cui effettuare risciacqui orali per circa 1 minuto. L'assenza di benefici, la presenza di effetti avversi e costi elevati, ha portato a formulare una forte raccomandazione contro il suo utilizzo routinario ai fini della prevenzione della mucosite orale nei pazienti pediatrici, così come KGF. (P et al., 2021)

3.1.4 Interleuchina-11 umana ricombinante

La glicoproteina interleuchina-11 umana ricombinante (rhIL-11) è una citochina pleiotropica, ossia una citochina che è in grado di agire su cellule diverse, comportando per ognuna effetti differenti. Essa ha dimostrato, negli anni, diversi effetti terapeutici. Viene ampiamente utilizzata per il trattamento della soppressione del midollo osseo causata dalla chemioterapia e dalla radioterapia. È in grado di stimolare la differenziazione mieloide, eritroide e dei megacariociti, di modulare le funzioni infiammatorie dei macrofagi e dei linfociti T e di proteggere la funzione dell'epitelio

della mucosa. È nota anche per promuovere la mitosi delle cellule progenitrici staminali della mucosa orale e gastrointestinale, simili in termini di continuo autorinnovamento e rapida replicazione, e la proliferazione cellulare, mediante l'inibizione dell'apoptosi.

In modo particolare, rhIL-11 è in grado di promuovere direttamente la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali, di potenziare l'attività angiogenica e infine di promuovere la guarigione della mucosa orale. Pertanto, rhIL-11 ha il potenziale per ridurre la MO, dal momento in cui le cellule epiteliali contengono il recettore del fattore stimolante le colonie, che è legato a rhIL-11. Attraverso questo legame, vengono stimulate la migrazione e proliferazione delle cellule epiteliali, la promozione della crescita di cheratinociti e fibroblasti, e l'attenuazione dell'espressione di citochine pro-infiammatorie. (Wei et al., 2022)

In corso di mucosite orale, viene consigliato l'utilizzo di collutorio rhIL-11, il quale è composto da 3 mg di polvere liofilizzata di rhIL-11, sciolta in acqua distillata e aggiunta a 100 mL di soluzione fisiologica normale. I pazienti, e le loro famiglie, devono essere istruiti a fare risciacqui orali con 10 mL di collutorio quattro volte al giorno, in concomitanza con i pasti e una volta prima di coricarsi, per 2-3 minuti ed in seguito all'igiene orale di base, a partire dall'inizio del trattamento antitumorale, fino alla completa guarigione dalla MO. (Wei et al., 2022)

In modo da accelerare la guarigione delle ulcere orali, risulta utile eseguirne un trattamento locale, servendosi dell'utilizzo di un batuffolo di cotone imbevuto di soluzione di rhIL-11. (Wei et al., 2022)

Si può concludere affermando che rhIL-11 è una valida opzione per la prevenzione ed il trattamento della mucosite orale indotta dalla terapia antineoplastica.

3.1.5 Agenti antisettici ed antimicrobici: clorexidina gluconato e benzidamina cloridrato

Oltre ai composti terapeutici sopracitati, ai fini di prevenire ulteriori infiammazioni ed infezioni causate dalla colonizzazione batterica, fungina e virale della mucosa orale ulcerata, vengono utilizzati agenti antisettici ed antimicrobici. (Zwicker et al., 2023)

Tra i vari composti antisettici ed antiplacca, è stata ampiamente studiata l'efficacia della clorexidina gluconato alle concentrazioni 0,1%, 0,12% e 0,2%. Tra i numerosi effetti benefici della clorexidina, sono maggiormente riportati effetti antiplacca, antibatterici ed

antimicotici. Inoltre, durante la coagulazione delle proteine sieriche e salivari forma una membrana bianca sui tessuti infiammati, garantendo in questo modo riduzione dell'infiammazione delle mucose orali. È inoltre in grado di controllare l'insorgenza di gengivite. (Bahrololoomi et al., 2020)

Non ha alcun effetto sistemico avverso pericoloso, ma se usata per un lungo periodo può portare ad una decolorazione di denti e mucose.

Vengono suggeriti risciacqui con 15 mL di clorexidina gluconato 0,12% per 30 secondi prima della somministrazione della terapia, previo digiuno da liquidi e solidi per un'ora. Attualmente, l'uso di clorexidina è raccomandato esclusivamente quando l'igiene orale meccanica (con spazzolino) non è fattibile, durante infezioni fungine o sovrainfezioni batteriche delle lesioni della mucosa, dal momento in cui è stata, in numerosi studi su popolazione pediatrica, segnalata come scomoda o dolorosa a causa della sua citotossicità, nonostante la sua elevata efficacia antisettica. (Zwicker et al., 2023)

Di conseguenza, non è stato possibile pubblicare alcuna linea guida sull'utilità del collutorio alla clorexidina per la prevenzione della mucosite orale nella popolazione pediatrica. Il gruppo di esperti suggerisce che clorexidina, a qualsiasi concentrazione, non debba essere utilizzata, con l'obiettivo di prevenire e/o curare la mucosite orale, nei pazienti pediatrici sottoposti a radioterapia per carcinoma testa-collo, a causa del disagio, dell'alterazione del gusto e della decolorazione dei denti associate al suo uso. (Alkhouli, Laflouf, & Comisi, 2021)

Proprio per questo motivo, è necessario un risciacquo antisettico con una migliore tollerabilità per quanto riguarda l'integrità della mucosa: ad oggi, una delle alternative possibili è rappresentata dal collutorio a base di poliesanide, ossia ipoclorito di sodio in combinazione con acido ipocloroso (50 ppm NaOCl + 50 ppm HOCl), che svolge duplice funzione, antisettica ed antinfiammatoria. La guarigione della mucosa da parte dell'ipoclorito di sodio è garantita grazie alle sue proprietà di regolazione della produzione di citochine infiammatorie e fattori di crescita e di inibizione della crescita e della replicazione dei microrganismi patogeni. La sua concentrazione antisetticamente efficace è molto meno irritante di quella della clorexidina. (Zwicker et al., 2023)

La benzidamina cloridrato, invece, è un farmaco non steroideo con proprietà antinfiammatorie, analgesiche, anestetiche locali ed antimicrobiche. È utile soprattutto

in caso di mucosite orale indotta da radioterapia a dosi moderate (< 50 Gy). (Singh & Singh, 2020)

È accettata e ben tollerata anche nei bambini, tuttavia si è dimostrata meno efficace di clorexidina gluconato, in termini di riduzione di insorgenza e gravità delle ulcerazioni orali, nonostante sia meno citotossica della clorexidina.

3.2 Gestione e prevenzione della mucosite: medicina complementare

Dopo aver descritto i principali trattamenti tradizionali, si vuole fare un'analisi dei composti di medicina complementare utilizzati per la gestione della mucosite orale.

Il tasso di pazienti pediatriche con diagnosi di mucosite orale, che utilizzando medicina alternativa complementare (CAM), in aggiunta al regime terapeutico convenzionale, per alleviare la sintomatologia dolorosa e non, varia dal 40 al 90%.

L'uso di piante medicinali risale al XVIII secolo ed in Europa, i medicinali a base di erbe rientrano nelle Linee Guida dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA).

Quando si parla di medicina alternativa complementare, si fa riferimento alla fitoterapia, la branca della farmacoterapia che si occupa di prevenire e trattare diversi disturbi e malattie, mediante piante medicinali e preparazioni da esse ottenute.

Con tecniche industriali modernizzate, questi agenti sono disponibili per popolazioni più ampie, compresa la popolazione pediatrica, di specifico interesse per questa revisione della letteratura.

3.2.1 Miele e altri derivati delle api

Il primo prodotto di questa descrizione è il miele, definito come una miscela eterogenea composta da acqua, nettare, zuccheri e secrezioni ghiandolari prodotte dalle api mellifere. Esso contiene vitamine ed enzimi, come glucosio ossidasi che, a contatto con i tessuti corporei, stimola la produzione di perossido di idrogeno, il quale, a basse concentrazioni, garantisce la guarigione delle ferite e la rapida ri-epitelizzazione, mediante la promozione dell'attività di fibroblasti, cellule epiteliali e fattori angiogenici. (Ferreira et al., 2022; Yarom et al., 2020)

Il miele viene studiato ed utilizzato fin dall'antichità e numerosi studi hanno dimostrato i suoi molteplici benefici antiossidanti, antinfiammatori, antimicrobici ed antimutageni.

Il miele ha anche effetti immunomodulatori, in quanto influenza l'attivazione dei

macrofagi, la produzione di anticorpi e la proliferazione dei linfociti B e T. Inoltre, è in grado, mediante l'inibizione della via della ciclossigenasi, definita come la via principale del processo infiammatorio, e la diminuzione della sintesi delle prostaglandine, di regolare l'infiammazione. (Ferreira et al., 2022)

Il miele è dotato di numerose qualità, come l'alta viscosità, l'alta osmolarità, che previene la crescita batterica, l'idratazione, l'aumento dell'attività di linfociti e granulociti e il pH acido, che permettono di identificare il miele come un potente inibitore di microrganismi ed un potente induttore della secrezione salivare. Inoltre, producendo glucosio per i globuli bianchi, il miele attiva il sistema immunitario ed è anche ben tollerato dai pazienti, grazie a sapore e consistenza gradevoli. (Khanjani pour-fard-pachekenari et al., 2019)

Il miele, applicato per via topica, combinato con la somministrazione per via sistemica, è considerato un ottimo elemento per la prevenzione della mucosite orale nei pazienti oncologici in trattamento con chemioterapia e/o radioterapia. (Yarom et al., 2020)

È importante sottolineare che se da un lato il miele rappresenta un'alternativa valida, dall'altro potrebbe provocare effetti indesiderati come formazione di carie e adesione alla superficie dentale, soprattutto se applicato quotidianamente per un periodo molto lungo. Pertanto, si consiglia ai pazienti ed alla famiglia di procedere con risciacqui orali utilizzando NaCl 0,9% o bicarbonato di sodio, dopo ogni applicazione topica. (Nagi et al., 2018; Yarom et al., 2020)

A confronto con l'igiene orale standard, che prevede la combinazione con la somministrazione di capsule di fluconazolo, assunte con lo scopo di prevenire ulcere fungine e batteriche, il miele risulta maggiormente efficace per ridurre la gravità, l'incidenza e la sintomatologia della MO, aiutando al mantenimento di un corretto peso corporeo ed alla riparazione dei tessuti danneggiati. (Khanjani pour-fard-pachekenari et al., 2019)

La dose suggerita dalla maggior parte degli studi analizzati, è 20 mL di miele da assumere 15 minuti prima e 15 minuti dopo il trattamento antitumorale, e infine una terza dose da assumere 6 ore dopo, per 7 settimane totali.

In alternativa, è risultata efficace ed utile una combinazione di miele, in particolare miele di timo, olio d'oliva, propoli e cera d'api, soprattutto nei casi più gravi di mucosite orale, così come una combinazione di 300g di miele e 20g caffeina, la quale comporta

effetti ipoalgesici, antiossidanti ed antinfiammatori. La combinazione miele e caffeina, alcaloide naturale, ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alla lidocaina topica e al trattamento a base di steroidi, in particolare di betametasona. (Charalambous et al., 2018; Ferreira et al., 2022; Münstedt & Männle, 2019)

In sintesi, le linee guida MASCC/ISOO suggeriscono di applicare il miele, combinato per via topica e sistemica, per la prevenzione della MO nei pazienti oncologici, poiché è facile da maneggiare anche da parte della famiglia a domicilio, ha bassi costi, alle giuste dosi non comporta l'insorgenza di effetti collaterali gravi ed i risultati dimostrano miglioramento della qualità della vita dei pazienti coinvolti, mantenimento del peso corporeo e riduzione dei sintomi dolorosi, con maggiore efficacia rispetto alle cure di igiene orale di routine. Inoltre, riduce le interruzioni del trattamento antineoplastico. (Ferreira et al., 2022; Khanjani pour-fard-pachekenari et al., 2019; Thomsen & Vitetta, 2018)

Altri prodotti delle api, come propoli e pappa reale, sono stati ampiamente studiati per la gestione della mucosite orale.

In particolare, la propoli viene utilizzata come medicina naturale poiché comporta benefici antibatterici, antisetici, antinfiammatori, antimicotici, anestetici e cicatrizzanti nei tessuti epiteliali. All'interno, la propoli contiene ferro e zinco, le cui qualità regolano la sintesi del collagene, la proteina più abbondante presente nel nostro organismo, con funzione di rafforzamento e miglioramento della salute orale. Le proprietà antinfiammatorie della propoli sono direttamente correlate con l'inibizione della sintesi delle prostaglandine e la promozione dell'attività fagocitaria. (Ferreira et al., 2022; Yarom et al., 2020)

Essa è spesso utilizzata come integratore alimentare naturale, composto da proteine, aminoacidi, vitamine (A, B1, B2, B3 e B7), minerali, oli essenziali, acidi fenolici, alcoli, acidi grassi e flavonoidi, i quali sono in grado di sequestrare o inibire la formazione di radicali liberi. (Ferreira et al., 2022)

5 mL di collutorio alla propoli con cui effettuare gargarismi, risciacqui orali ed infine espettorazione, per almeno 60 secondi ogni 8h e per 7 giorni consecutivi, comporta un significativo miglioramento della MO, della guarigione delle ferite e dell'eritema.

La propoli viene studiata da molteplici anni, in particolare dal 1989. Durante quest'anno è stata analizzata la sua efficacia in corso di trattamento radioterapico: è stato dimostrato

che sia gli estratti di propoli a base acquosa, sia quelli a base alcolica riducono la mucosite indotta da radiazioni e la relativa sintomatologia correlata. Infatti, il suo utilizzo comporta un minor danno al DNA nelle cellule sane ed ha un effetto antimicrobico nei confronti di batteri e virus. (Münstedt & Männle, 2019)

In combinazione con il bicarbonato di sodio o somministrata come parte di una miscela di altri tre agenti naturali, ossia aloe vera, calendula e camomilla, ha comportato risultati significativamente più efficaci per la prevenzione della MO.

Se da una parte la propoli ha dimostrato proprietà benefiche, è da evidenziare il fatto che essa è una sostanza con molte molecole farmacologicamente attive e che esiste quindi la possibilità che possa interferire con alcuni tipi di agenti chemioterapici, come la bleomicina solfato, appartenente alla classe degli antibiotici. Tali interazioni farmacologiche potrebbero portare alla compromissione dell'efficacia della terapia, che rappresenta una delle conseguenze della mucosite orale, assolutamente da evitare. (Münstedt & Männle, 2019)

Così come la propoli, anche la pappa reale è stata studiata per la gestione della MO. Tra le varie tipologie, la pappa reale contenente chitosano-alginato di sodio, ha dimostrato capacità di promozione della guarigione delle ferite e delle ulcere orali indotte da agenti citotossici. (Münstedt & Männle, 2019)

Il composto principale della pappa reale sono gli zuccheri, specificatamente glucosio, saccarosio, maltosio, trealosio e ribosio; seguono poi proteine, nucleotidi, acido ascorbico, fenoli, fosfolipidi, steroidi e acidi grassi.

Essa è in grado di modulare le conseguenze della mucosite orale, la sua intensità e la sua durata grazie alle proprietà antinfiammatorie e cicatrizzanti.

In particolare, gli unguenti alla pappa reale alle concentrazioni 3%, 10% e 30% consentono la guarigione dal danno indotto dal trattamento antitumorale, in modo dose-dipendente. (Ferreira et al., 2022)

Va inoltre ricordato che la pappa reale e la propoli hanno un potenziale allergico; quindi, le decisioni relative al loro uso devono essere prese con molta cautela.

3.2.2 Olio d'oliva ed Estratto di foglie d'olivo

Secondo gli studi di Ferreira e di Nagi (rispettivamente 2022 e 2018), la dose consigliata, al fine di ridurre la severità e la durata della mucosite orale nei pazienti affetti, è 300 mg/mL di estratto di foglie d'olivo, in associazione a 0,15 mg/100 mL di benzidamina cloridrato e soluzione fisiologica, da assumere oralmente per 3-4 volte al giorno, prolungando la durata del trattamento per un minimo di 14 giorni. Nei pazienti trattati con estratto di foglie d'olivo, i livelli di IL-1- β e TNF- α e i sintomi da mucosite, in particolare dolore e disfagia, risultano minori rispetto che nei pazienti trattati con interventi standard. Ciò è a sostegno delle prove a favore delle proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, analgesiche ed antimicrobiche delle foglie d'olivo. (Ferreira et al., 2022; Nagi et al., 2018)

Le foglie contengono un'alta concentrazione di composti fenolici, di cui il principale è l'oleuropeina, promotore dell'attività di guarigione delle ferite e delle ulcere orali, attraverso l'aumento della deposizione delle fibre di collagene e della riepitelizzazione orale avanzata. In modo particolare, oleuropeina riduce lo stress ossidativo e lo stato infiammatorio attraverso la modulazione delle vie di segnalazione cellulare COX-2, AMPK, eNOS ed attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica. È in grado di inibire l'azione di NF-kB, che ha un ruolo fondamentale nel deterioramento dell'integrità della mucosa orale. Oltre a ciò, i composti fenolici dell'olio d'oliva ostacolano l'attivazione delle metalloproteinasi 1 e 3 della matrice cellulare, le quali hanno un ruolo sostanziale nel favorire l'insorgenza delle ulcere, anche sanguinanti, nella cavità orale. (Alkhouli, Laflouf, & Comisi, 2021; Borjan et al., 2020; Ferreira et al., 2022)

L'olio d'oliva è stato ampiamente studiato per trattare diverse condizioni mediche, sia per via topica che per via sistemica. Ha dimostrato maggiore efficacia, in termini di riduzione della gravità della mucosite e del dolore, rispetto al placebo e ad altre cure convenzionali. Deve il suo successo alla sua economicità ed alla tolleranza da parte delle popolazione pediatrica, che fanno sì che esso sia definito una medicina alternativa efficace ed accessibile a tutti, anche nei paesi a medio e basso reddito, dove terapie più costose potrebbero non essere disponibili. (Badr et al., 2023)

Olio d'oliva ed estratto di foglie d'olivo possono anche prevenire la formazione di biofilm batterico e quindi eradicare i patogeni presenti all'interno della cavità orale,

responsabili dell'insorgenza di infezioni secondarie, localizzate e poi sistemiche. Un uso quotidiano di agenti contenenti olio d'oliva può alleviare i sintomi della xerostomia, riducendo anche le dimensioni delle ferite ed ulcere orali.

Dopo aver delineato caratteristiche, proprietà e benefici, si può concludere che olio d'oliva ed estratto di foglie d'olivo possono essere somministrati per via topica, ancor di più che per via sistemica, allo scopo di gestire la mucosite orale indotta dalle terapie antineoplastiche nei pazienti pediatrici. (Alkhouli, Laflouf, & Comisi, 2021)

3.2.3 Crioterapia orale

La crioterapia orale viene utilizzata nella prevenzione della mucosite orale nei pazienti sottoposti a trattamento antineoplastico. È un intervento semplice, naturale ed a basso costo, che difficilmente causa effetti collaterali estremamente debilitanti e gravi.

È ben tollerato, sicuro e facilmente somministrabile, anche dai genitori stessi, il che garantisce che l'adesione, sia da parte della famiglia che da parte dei pazienti pediatrici stessi, a questa terapia sia generalmente elevata.

Con il termine crioterapia orale si fa riferimento all'utilizzo di scaglie o cubetti di ghiaccio, acqua ghiacciata, ghiaccio tritato, gelato o ghiaccioli, da inserire all'interno della bocca 5 minuti prima dell'inizio della terapia antitumorale, per poi proseguire da 30-60 minuti fino a 7 ore. I frammenti di ghiaccio utilizzati per i bambini solitamente sono arrotondati, in modo da poter essere spostati facilmente all'interno della bocca e da non provocare irritazione e/o sanguinamenti. La crioterapia orale viene utilizzata con lo scopo di prevenire e/o trattare il dolore e le ulcere orali (Ferreira et al., 2022; P et al., 2021)

L'introduzione di scaglie di ghiaccio nella cavità orale provoca raffreddamento e di conseguenza vasocostrizione, il che garantisce che gli agenti citotossici vengano distribuiti in misura ridotta, riducendo in questo modo gli effetti collaterali a livello della mucosa orale.

Dal momento in cui il raffreddamento è temporaneo, i regimi appropriati per la crioterapia orale, però, sono limitati agli agenti antineoplastici con un breve tempo di infusione ed una breve emivita, ossia il tempo necessario per dimezzare la concentrazione plasmatica del farmaco: è il caso di 5-fluorouracile, melfalan e metotrexato. (Miranda-Silva et al., 2021; Münstedt & Männle, 2019)

Inoltre, essa è utile solamente in caso di MO indotta da trattamento chemioterapico, più che da radioterapia. (García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021)

Un'alternativa, maggiormente efficace, poiché comporta riduzione di MO di qualsiasi gravità, è l'uso di ghiaccio aromatizzato, ad esempio con la camomilla o il miele, che combina gli effetti antinfiammatori, antiossidanti ed analgesici degli agenti naturali e l'effetto di vasocostrizione del ghiaccio.

3.2.4 Aloe Vera

L'aloe vera è un'erba naturale, in uso da molteplici anni, composta da minerali, enzimi, ormoni, vitamine e composti fenolici, che le garantiscono le proprietà di guarigione delle ferite, attraverso il miglioramento dell'ossigenazione, la riduzione della vasocostrizione e l'aggregazione piastrinica nel sito della ferita, proprietà di protezione delle mucose e di trattamento delle ulcere orali, oltre a proprietà antinfiammatorie, immunomodulatorie, antimicrobiche, antiossidanti, di aumento della formazione delle fibre di collagene, le cui fibre sono i principali costituenti del tessuto connettivo della mucosa orale ed elemento chiave nella funzione di barriera protettiva, e di inibizione della collagenasi. L'effetto antinfiammatorio viene espletato sulla via dell'acido arachidonico, responsabile della produzione di prostaglandine, trombossani e leucotrieni, attraverso l'inibizione di COX-2 e mediante la riduzione delle molecole di adesione leucocitaria e dei livelli di TNF- α . (Alqahtani & Khan, 2022; Ferreira et al., 2022)

L'effetto antiossidante, invece, viene garantito dalla presenza degli antrachinoni, che riducono l'emissione di radicali liberi e sono anche dotati di proprietà antibatteriche e dalla superossido dismutasi, un enzima che si trova all'interno del gel di aloe vera e con azione di prevenzione del danno tissutale da parte delle specie reattive dell'ossigeno. (Alkhouli, Laflouf, & Alhaddad, 2021)

L'aloe vera può non solo prevenire la mucosite indotta da chemioterapia e/o radiazioni, ma può anche ridurre la candidosi orale ad essa associata, grazie alle sue proprietà antimicotiche ed immunomodulanti.

Ha, inoltre, effetti idratanti grazie alla presenza di componenti polisaccaridici, come mannosio, glucosio, galattosio e ramnosio, che forniscono e mantengono l'umidità nei tessuti. I suoi effetti idratanti spiegano la sua maggiore efficacia nel trattamento della

mucosite orale indotta da radioterapia, piuttosto che da chemioterapia. (Alkhouli, Laflouf, & Alhaddad, 2021; Ferreira et al., 2022)

L'applicazione topica di aloe vera è efficace nella prevenzione della mucosite orale nei pazienti pediatrici, a confronto con bicarbonato di sodio al 5% o benzidamina cloridrato. (Alkhouli, Laflouf, & Alhaddad, 2021)

Dai dati emersi dai due studi clinici di Alkhouli (2021), si consiglia di utilizzare dei bastoncini spugnosi morbidi imbevuti di soluzione di aloe vera, in modo da facilitarne l'applicazione su lingua, mucosa labiale e buccale, labbra, pavimento della bocca e palato duro, invitando i pazienti a non mangiare, bere o fare gargarismi per mezz'ora dopo ogni applicazione, in modo da mantenere i materiali aderenti ai tessuti orali. (Alkhouli, Laflouf, & Alhaddad, 2021; Alkhouli, Laflouf, & Comisi, 2021)

La dose ideale concordata dai vari autori è 20 mL di soluzione di aloe vera da deglutire per 4 volte al giorno, a partire dal primo giorno di terapia e continuando per tutto il suo corso.

Se da un lato le proprietà benefiche dell'aloè vera sono numerose, dall'altro è necessario educare i pazienti ai potenziali effetti collaterali di un possibile sovradosaggio, come diarrea severa ed incompatibilità farmacologiche con corticosteroidi e diuretici tiazidici, che potrebbero provocare squilibrio idroelettrolitico, con iponatriemia, ipokaliemia e ipercalcemia. (Nagi et al., 2018)

3.2.5 Zinco

Lo zinco viene definito come l'elettrolita vitale per l'omeostasi del nostro organismo, coinvolto in processi biologici come la proliferazione e riparazione cellulare, soprattutto delle cellule epiteliali ed epidermiche, la guarigione delle ferite e la reazione immunitaria. Lo zinco è disponibile in varie forme, tra cui solfato di zinco, aspartato di zinco e L-carnosina di zinco. (Hewlings & Kalman, 2020; Yarom et al., 2019)

Tra le sue principali caratteristiche, vi sono le proprietà di attivazione dei macrofagi e di modulazione dello stress ossidativo, mediante la diminuzione del danno causato dai ROS. Lo zinco garantisce anche una corretta funzione immunitaria e l'integrità del tessuto connettivo e delle membrane cellulari. Ha un ruolo chiave nella sintesi di collagene e nella proliferazione di fibroblasti e di cheratinociti, coinvolti nei processi di cicatrizzazione. È, inoltre, il cofattore di alcuni processi cellulari, come la sintesi di

DNA, proteina, RNA polimerasi e trascrittasi inversa. (Hoppe et al., 2021; Sahebnaasagh et al., 2023)

Dallo studio di Thomsen (2018), è emerso che la dose giornaliera consigliata varia da 50 a 150 mg, in formulazione di capsule/comprese orali di zinco elementare o di collutorio di solfato di zinco allo 0,2%, con cui effettuare risciacqui orali 2 volte al giorno, per tutta la durata del trattamento antitumorale. (Thomsen & Vitetta, 2018)

Esso ha dimostrato proprietà di riduzione della xerostomia, della disgeusia e del dolore orale correlato alla mucosite, di mantenimento del peso corporeo durante la terapia e di protezione dal peggioramento della qualità della vita. (Hoppe et al., 2021)

Così come per gli altri agenti, è necessario tenere in considerazione i possibili svantaggi dell'assunzione dello zinco. Tra i principali, l'insorgenza di nausea e vomito, che può aggravare quella già presente a causa dei farmaci chemioterapici.

Oltre allo zinco, nello studio di Hewlings (2020) è stata analizzata l'efficacia di un composto di L-carnosina e zinco, chiamato zinco-L-carnosina (ZnC). È una molecola relativamente nuova, studiata dalla Food and Drug Administration nel 2002 per la prima volta, e associata a molteplici benefici per la salute, tra cui migliorare i disturbi del gusto (disgeusia), la malnutrizione e la disidratazione correlate all'insorgenza di mucosite orale. (Hewlings & Kalman, 2020)

Si ritiene che i principali meccanismi d'azione siano localizzati e correlati alle funzioni antinfiammatorie ed antiossidanti di ZnC. Le prove supportano la sicurezza e l'efficacia di ZnC per il mantenimento, la prevenzione ed il trattamento del rivestimento della mucosa orale e di altri tessuti epiteliali. Le proprietà antiossidanti di L-carnosina le garantiscono un ruolo protettivo nella guarigione delle ferite e nella funzione immunitaria. La combinazione, o chelazione, dello zinco e della carnosina ha effetti superiori per la salute rispetto ai singoli elementi, poiché viene migliorato l'assorbimento e il rifornimento tissutale dello zinco, da parte della carnosina. (Hewlings & Kalman, 2020)

ZnC ha dimostrato di comportare una diminuzione dose-dipendente delle citochine responsabili dei processi infiammatori, come IL-1- β , IL-8, IL-6, e di TNF- α . Inoltre, NF-kB, uno dei principali fattori trascrizionali che regola l'espressione di diversi geni coinvolti nell'infiammazione e nelle risposte immunitarie, viene inibito dall'azione di ZnC. Oltre a ciò, ZnC contribuisce all'azione antiossidante, mediante l'aumento di

enzimi antiossidanti, come superossido dismutasi-1 e -2. Anche i fattori di crescita, come il fattore di crescita endoteliale vascolare, aumentano significativamente in seguito all'assunzione di ZnC. (Hewlings & Kalman, 2020)

Hewlings, nel suo studio, suggerisce di assumere 150 mg/die di ZnC, con cui effettuare risciacqui orali di 1-2 minuti per 4 volte al giorno, fino ad un mese dopo il trattamento antineoplastico o dopo il trapianto. Il risciacquo orale con ZnC è ben tollerato dai pazienti, soprattutto quelli pediatrici. (Hewlings & Kalman, 2020)

In conclusione, le prove supportano la sicurezza e l'efficacia di ZnC per il mantenimento, la prevenzione ed il trattamento del rivestimento della mucosa orale.

3.2.6 Altri agenti naturali: camomilla, menta piperita, curcumina e liquirizia

Oltre agli agenti sopracitati, si ritiene necessario fare una breve descrizione di altri composti naturali utili per la gestione della mucosite orale e delle sue conseguenze.

Per prima, la camomilla. Essa è dotata di proprietà antinfiammatorie, mediate dall'inibizione del rilascio di prostaglandina E e dalla riduzione dell'attività dell'enzima ciclo-ossigenasi 2 (COX-2) e di IL-6.

È stato inoltre riportato che la camomilla è dotata di proprietà antibatteriche, antivirali ed antimicotiche. Viene principalmente utilizzata per trattare condizioni infiammatorie delle mucose, poiché promuove un processo di guarigione delle ferite più rapido, rispetto, ad esempio, ai corticosteroidi. Essa deve la sua attività terapeutica a camazulene, α -bisabololo, ossidi di bisabololo, spiroeteri e flavonoidi. I flavonoidi, in particolare l'apigenina-7-glucoside, sono stati ritenuti responsabili dell'attività antinfiammatoria che può essere coinvolta nel recupero dalla MO. (de Lima Dantas et al., 2022; Ferreira et al., 2022)

Con lo scopo di ridurre gravità e durata della mucosite orale, è consigliato effettuare igiene orale con estratto di camomilla all'1%, in sostituzione all'igiene orale convenzionale con clorexidina 0,12%. (Yarom et al., 2020)

Confrontando crioterapia orale preparata con infusione di camomilla al 2,5% e crioterapia orale preparata con acqua pura, la prima soluzione si dimostra maggiormente efficace, in termini di riduzione del dolore e della presenza di ulcerazioni, e quindi della gravità della mucosite orale. (Ferreira et al., 2022)

Per seconda, la curcumina. Essa è un estratto della curcuma caratterizzata da proprietà antiossidanti, esplicate mediante scavenging dei radicali liberi, antinfiammatorie, radioprotettive, antimicrobiche e antitumorali. Viene utilizzata nella fitoterapia nella gestione della guarigione delle ferite, orali e non.

Media i suoi effetti attraverso interazioni dirette o indirette con fattori di crescita, chinasi, enzimi, fattori di trascrizione, recettori e proteine che regolano la proliferazione cellulare e l'apoptosi. La curcumina sovra regola l'espressione di TGF- β -1, responsabile della rimozione del tessuto devitalizzato, attraverso il reclutamento dei macrofagi e la promozione della riepitelizzazione, stimolando la produzione di fibronectina e fibroblasti, che aumentano il tasso di granulazione. D'altra parte, essa inibisce l'azione di NF-kB e regola quella del fattore nucleare eritroide 2, il quale garantisce un aumento dell'espressione di enzimi antiossidanti come superossido dismutasi, catalasi, glutatione e glutatione perossidasi. La capacità di guarigione delle ferite è dovuta alla sua attività antiossidante, grazie alla quale diminuisce i livelli di perossidi lipidi ed aumenta quelli degli enzimi antiossidanti sopracitati. (Ferreira et al., 2022; Nagi et al., 2018)

Inoltre, nello studio di Ya-Ting (2020), è stato dimostrato che, nella popolazione pediatrica, la combinazione di curcumina e miele ha maggiori vantaggi per la MO, in termini di riduzione della sintomatologia, del dolore, della durata e dell'intensità. (Ya-Ting, et al., 2020)

Le dosi e formulazioni consigliate di curcumina sono 10 gocce orali da assumere 2 volte al giorno oppure 10 mL di collutorio, con cui effettuare gargarismi e risciacqui orali per 6 volte al giorno. Ciò è da preferire rispetto a iodopovidone, soluzione fisiologica o clorexidina 0,2%, in quanto comporta una riduzione dell'incidenza di mucosite prima, durante e alla fine del trattamento del cancro maggiore ed una minore perdita di peso. (Nagi et al., 2018)

Poi, l'essenza di menta piperita. Essa è dotata di proprietà analgesiche, antimicrobiche ed antiossidanti, garantite dalla presenza di composti attivi, come terpenoidi, flavonoidi, polifenoli e alfa-tocoferolo. (Sahebnasagh et al., 2023)

Lo studio di Nagi (2018) consiglia di effettuare risciacqui orali con essenza di menta piperita, utili soprattutto per la gestione del dolore associato alla mucosite orale.

Essa va a limitare i danni indotti dagli agenti chemioterapici e dalle radiazioni, proteggendo il DNA cellulare. (Nagi et al., 2018)

Inoltre, è stato dimostrato che la combinazione di camomilla e menta piperita, specificatamente nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche, riduce durata, gravità e sintomatologia della MO, in particolare l'intensità del dolore, la xerostomia e la disfagia. (Sahebnaasagh et al., 2023)

Tra i vari composti, nello studio di Sahebnaasagh (2023), è stata valutata l'efficacia di una preparazione a base di erbe, denominata polyherbal e formata da estratto di camomilla, essenza di menta piperita, gel di aloe vera, miele, sorbato di potassio, acido ascorbico, acido citrico, glicerina ed acqua, e posta poi a confronto con la clorexidina. Dai risultati, si può affermare che la dose consigliata è di 5 mL di collutorio polyherbal, con cui effettuare risciacqui orali per 3 volte al giorno e per un minimo di 60 secondi ciascuna, dal primo giorno di trattamento, in modo da determinare riduzione della gravità della MO e dell'intensità del dolore; tuttavia, sono necessarie ulteriori valutazioni per confermare sicurezza ed efficacia di polyherbal. (Sahebnaasagh et al., 2023)

Infine, la liquirizia. Le sue radici possiedono metaboliti secondari, come i flavonoidi, dotati di proprietà antinfiammatorie, antimicrobiche ed antivirali, dimostratesi utili per la gestione della MO, in termini di riduzione del dolore, delle dimensioni delle ulcere e del grado di irritazione, infiammazione ed eritema, attraverso l'inibizione della secrezione di citochine pro-infiammatorie e di TNF- α . La dose consigliata, dallo studio di Ferreira (2022) è 20 mL di estratto di liquirizia al 50%, da assumere 2 volte al giorno per 14 giorni consecutivi dopo l'inizio della terapia del cancro. (Ferreira et al., 2022; García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021)

3.3 Dolore e Mucosite Orale

I dati sulla gestione del dolore correlato alla mucosite orale nella popolazione pediatrica sono scarsi, nonostante il sollievo dal dolore sia uno dei cardini della gestione della mucosite orale.

Il trattamento farmacologico consiste, a seconda dell'intensità del dolore, in un duplice approccio: la prima prevede la somministrazione di farmaci non oppioidi per il dolore lieve, la seconda la somministrazione di farmaci oppioidi, come Morfina e Tramadolo,

per il dolore moderato-forte, ossia in caso di mucosite orale ulcerosa. Questo, però, ha un doppio effetto: da un lato il dolore viene alleviato, dall'altro ci si trova ad affrontare la conseguente insorgenza di effetti collaterali correlati all'assunzione di farmaci oppioidi.

La mucosa buccale fornisce un'ampia superficie e per questo la somministrazione orale offre il vantaggio di una somministrazione semplice e sicura, che non risente del metabolismo di primo passaggio ed aumenta la disponibilità del farmaco. Questa via, rispetto alla via sistemica, ha un'azione rapida, effetti collaterali ridotti, facile accesso alla condizione locale e permette di ottenere grande compliance da parte del paziente e della famiglia, poiché facilmente riproducibile anche a domicilio.

Se da una parte i benefici sono numerosi, dall'altra si deve tener conto della presenza di alcune limitazioni, come la presenza di saliva e la sua azione proteo-enzimatica, la costante pressione meccanica causata dai movimenti alimentari e verbali, che possono compromettere la penetrazione del farmaco a livello della mucosa orale. (Ferreira et al., 2022)

Di seguito, si analizzano pro e contro dell'uso di oppioidi, in particolare facendo un confronto tra morfina e tramadolo, e non, per la gestione del dolore correlato a mucosite orale.

3.3.1 Oppioidi VS Non oppioidi

Numerosi effetti collaterali dovuti al trattamento del cancro, in particolare la mucosite orale, possono richiedere la giornaliera somministrazione di oppioidi e prolungarne la necessità a settimane e mesi.

Gli analgesici oppioidi sono farmaci agonisti in grado di attivare i recettori dei peptidi oppioidi (μ , K , δ), i quali inibiscono la trasmissione e l'elaborazione degli impulsi dolorifici sia a livello del midollo spinale che delle vie nervose sovra-spinali.

Dallo studio di Alqahtani (2022), è emerso che i farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento del dolore in regime oncologico pediatrico sono, appunto, gli analgesici oppioidi. Tra i loro benefici, però, non vi è la riduzione della gravità della mucosite orale, ma al contrario, dal momento in cui tra gli effetti avversi ad essi correlati vi è la secchezza delle fauci, si pensa che aggravino ancora di più l'intensità della MO. (Alqahtani & Khan, 2022)

D'altra parte, i farmaci oppioidi somministrati per via endovenosa si sono rivelati necessari per trattare il dolore associato a mucosite grave (corrispondente ai gradi 3-4 della scala OMS-WHO), quando l'assunzione orale e i farmaci analgesici non oppioidi, come FANS, FAS e Paracetamolo, non sono più tollerati o non forniscono un'analgesia adeguata, perché l'intensità del dolore è troppo elevata. Il trattamento con oppioidi prevede una regolare valutazione del dolore, mediante scala NRS o scala di Wong-Baker, prevenzione ed in caso gestione degli effetti avversi, rilevazione regolare dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e respiratoria, saturazione dell'ossigeno e dolore) e del livello di sedazione, essendo essa tra i possibili effetti indesiderati.

Inoltre, soprattutto perché si sta parlando di pazienti pediatrici, l'uso di FANS per il trattamento del dolore è altamente sconsigliato, dal momento in cui essi potrebbero provocare effetto trombocitopenico, ossia, letteralmente, *distruzione piastrinica*. (Walker et al., 2022)

Se il grado di mucosite orale aumenta, e quindi aumentano gli episodi di ulcerazione, sanguinamento, disfagia, disgeusia e disfonia, il programma di gestione del dolore prevede la somministrazione di oppioidi per via orale ogni 4h da prescrizione medica. Si deve tenere in considerazione che gradi minimi di mucosite orale, corrispondenti ai livelli 0-1-2 della scala OMS-WHO. (Yaffe Ornstein et al., 2022)

Dall'analisi dei dati raccolti dallo studio di Walker (2022), il farmaco di prima scelta è la morfina, alla dose di 5 mg/mL. In caso di aumento dell'intensità del dolore, di riduzione della tolleranza e di mancata garanzia di analgesia adeguata, si procede con la somministrazione di oppioidi per via endovenosa (EV). Sempre secondo lo studio di Walker, l'agente EV di prima linea è, così come per la via orale, la morfina, alla dose di 20 mcg/Kg/mL, ad una velocità infusione iniziale di 0,2-0,5 mL/h; in caso di insorgenza di effetti collaterali gravi e intrattabili da morfina, disfunzione renale, poiché l'uso prolungato di morfina peggiora il danno renale, sviluppo del fenomeno della tolleranza o analgesia inadeguata, i farmaci da utilizzare in alternativa alla morfina sono il fentanil alla dose di 0,5 mcg/Kg/mL, fino ad un massimo di 25 mcg/mL per pazienti con peso corporeo > 50 Kg e l'ossicodone alla dose di 20 mcg/Kg/mL, fino ad un massimo di 1 mg/mL per pazienti con peso corporeo > 50 Kg. (Walker et al., 2022)

Inoltre, se l'analgesia risulta ancora inadeguata o se si assiste all'insorgenza di effetti collaterali da oppioidi, viene aggiunta una dose di Ketamina, un anestetico, alla dose di 20 mcg/Kg/mL, fino ad un massimo di 2 mg/mL per pazienti con peso corporeo > 50 Kg. Se il dolore rimane costante e severo, in alcuni casi è possibile aggiungere anche Paracetamolo, da alternare alla Ketamina. (Walker et al., 2022)

Invece, se si assiste ad una diminuzione del dolore, si effettua il processo inverso, ossia si inizia con una graduale riduzione, in termini di dosaggio, dell'infusione endovenosa e con un periodo di sola somministrazione di oppioidi in bolo, si passa poi all'assunzione di oppioidi per via orale e infine alla sola terapia al bisogno, composta da morfina alla dose di 200 mcg/Kg ogni 4 ore al massimo, fino alla scomparsa effettiva del dolore e pian piano della mucosite.

La durata del trattamento analgesico viene influenzata principalmente da due fattori: il tipo di chemioterapia e l'età dei pazienti. Infatti, i bambini più piccoli richiedono somministrazione di oppioidi EV per periodi più lunghi.

Altri fattori predisponenti all'uso di oppioidi sono la gravità della mucosite e punteggi elevati nella valutazione del dolore. Inoltre, la scelta della tipologia dell'oppioidi viene influenzata da precedenti esperienze di effetti avversi degli oppioidi e da un alto rischio di sviluppo di disfunzione epatica o renale.

In particolar modo, i primi giorni di terapia richiedono un fabbisogno crescente di oppioidi, fino ad arrivare poi a riduzioni graduali della dose, in corrispondenza ad una diminuzione di gravità, durata ed intensità del dolore e della mucosite orale.

Il picco di fabbisogno di oppioidi, secondo gli studi analizzati, coincide con segni di infiammazione sistemica, e quindi con il più alto livello di PCR, e con la massima perdita di eritrociti.

3.3.2 Tramadolo VS Morfina

Nonostante nel capitolo precedente non sia stato citato l'uso del Tramadolo, secondo lo studio di Yaffe-Ornstein (2022), esso è efficace per la gestione del dolore correlato a mucosite orale.

Il tramadolo attiva i recettori oppioidi μ , con cui ha un'elevata affinità e inibisce la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, meccanismo che contribuisce alla

sua azione analgesica. Poiché viene eliminato principalmente dai reni, una delle indicazioni all'utilizzo è la mancanza di alterata funzionalità renale.

La potenza analgesica del tramadolo è pari a circa il 10% di quella della morfina, ma comporta minori effetti collaterali, quali stipsi, prurito, nausea e vomito, ritenzione urinaria, e più raramente sedazione e depressione respiratoria. Per via endovenosa ha un'emivita più lunga, da 6 a 8 ore, rispetto a quella della morfina, che è pari a 2-4 ore e di conseguenza richiede minore fabbisogno di dosaggio se somministrato nelle 24 ore. Uno degli obiettivi di questa revisione di letteratura era analizzare se il tramadolo, come singolo agente, potesse trattare con successo il dolore indotto dalla mucosite.

Sempre secondo Yaffe Ornstein e il suo studio clinico (2022), i bambini con dolore moderato o severo, corrispondente a NRS > 4, causato da MO, dovrebbero seguire trattamento con tramadolo per via endovenosa alla dose di 1 mg/kg da somministrare ogni 6 ore, fino ad una dose massima giornaliera di 400 mg. In caso la prima dose di tramadolo non comportasse riduzione dell'intensità del dolore, la successiva dose deve essere aumentata di 1 mg/Kg. Se ancora l'intensità del dolore dovesse rimanere tale al valore iniziale, è necessario ricorrere alla somministrazione di morfina per via endovenosa alla dose di 0,1 mg/Kg da somministrare al massimo ogni due ore. (Yaffe Ornstein et al., 2022)

I risultati degli studi evidenziano che l'intensità del dolore è significativamente più alta tra i pazienti che necessitano di ulteriori oppioidi, oltre a tramadolo e morfina, come ad esempio il fentanil o l'ossicodone, rispetto a coloro in trattamento con tramadolo come agente singolo. Anche il numero di giorni con neutropenia grave, intesa come conta assoluta dei neutrofili $< 500 \times 10^3/\mu\text{L}$, è significativamente inferiore nei pazienti pediatrici trattati con tramadolo rispetto a quelli che necessitano di ulteriore morfina. Ciò è indicatore dell'importanza di "recuperare" i neutrofili nel processo di guarigione della mucosite orale. (Walker et al., 2022; Yaffe Ornstein et al., 2022)

Concludendo, si può affermare che il tramadolo come monoterapia o il tramadolo combinato con dosi minime di morfina, comporta una adeguata analgesia in caso di dolore correlato alla mucosite orale. Pertanto, il tramadolo si è rivelato utile e vantaggioso per il trattamento della MO, determinando una riduzione, più o meno elevata, dell'uso di oppioidi forti. (Yaffe Ornstein et al., 2022)

3.4 Nutrizione e mucosite orale: disfagia, disgeusia e calo ponderale

L'impatto del cancro e dei suoi effetti collaterali, in primis la mucosite orale, sullo stato nutrizionale dei pazienti è inevitabile. La perdita di peso è uno dei principali sintomi di malnutrizione, associata poi ad un rischio più elevato di complicanze, una risposta più scarsa al trattamento, una riduzione della qualità della vita ed un aumento della morbilità e della mortalità. (Khanjani pour-fard-pachekenari et al., 2019)

In alcuni casi, in cui la mucosite è talmente grave da compromette quasi interamente la capacità di alimentarsi, l'unica soluzione da adottare è la dieta liquida, ed in caso non venisse tollerata dai pazienti, la nutrizione artificiale, enterale o parenterale. (Ferreira et al., 2022)

In tutti i casi di MO è altamente suggerito evitare il consumo di alimenti dal gusto aspro e/o acido, piccante, speziato, zuccherato e cibi molto caldi, prediligendo quindi alimenti a temperatura ambiente o freddi; utilizzare cannucce per facilitare la deglutizione dei liquidi; evitare di parlare mentre si mangia; preferire alimenti morbidi e tagliati in piccoli pezzi; assumere alimenti e bevande ad elevato contenuto calorico e proteico, in modo da garantire quantità giornaliere sufficienti di calorie e proteine, ed assumere liquidi in abbondanza, soprattutto per alleviare la sensazione di secchezza delle fauci e per evitare un conseguente peggioramento della mucosite. (Singh & Singh, 2020)

L'efficacia dei trattamenti antitumorali, e, di conseguenza, il processo di guarigione dei pazienti, soprattutto quelli pediatrici, sono fortemente influenzati dallo stato nutrizionale. Dal momento in cui la malnutrizione comporta un aumento della mortalità e del peggioramento degli effetti collaterali presenti, come la mucosite, i prodotti naturali e i complementi che potrebbero ridurre questi rischi, grazie alle loro proprietà antinfiammatorie ed antiossidanti, dovrebbero essere considerati come parte essenziale del trattamento. (Benedicto et al., 2021)

I disturbi del gusto sono associati alla mucosite orale: colpiscono fino al 90% dei pazienti oncologici in trattamenti antitumorale, hanno un impatto sulla qualità della vita e influenzano indirettamente gli esiti di condizioni più gravi, diminuendo l'apporto nutrizionale. In caso di alterazioni del gusto e di xerostomia, è consigliato effettuare l'igiene orale prima, durante e dopo i pasti, in modo da mantenere la cavità orale pulita e idrata, così sentire un sapore più gradevole e quindi fare in modo che i pazienti siano maggiormente invogliati ad alimentarsi. (Hewlings & Kalman, 2020)

Disfagia, intesa come difficoltà a deglutire, xerostomia ed alterazioni del gusto (o disgeusia) possono aumentare i sintomi sistemici, come l'astenia, la fatigue e l'anoressia, e di conseguenza far insorgere o aggravare i già esistenti problemi psicologici. (Ferreira et al., 2022)

Proprio per i motivi sopra elencati, i pazienti oncologici dovrebbero essere sottoposti a screening nutrizionale a partire dal momento della diagnosi e poi monitorati per tutto il periodo del trattamento e quelli ad alto rischio dovrebbero essere affidati ad un dietista, ai fini di un intervento precoce.

La nutrizione artificiale, nelle sue diverse declinazioni, ossia come supplementi nutrizionali orali/integratori alimentari, nutrizione enterale o parenterale, è ad oggi uno strumento, a disposizione di pazienti, famiglia ed operatori sanitari, estremamente valido.

3.4.1 Nutrizione Enterale VS Nutrizione Parenterale

Per una gestione efficace della mucosite orale, è necessario un supporto nutrizionale adeguato, prima con supplementi nutrizionali orali e/o cibi a consistenza morbida o liquida, successivamente, in caso di grave compromissione, con nutrizione artificiale.

Il supporto nutrizionale è definito come la somministrazione di nutrienti insieme o in sostituzione alla normale alimentazione. In caso di pazienti con deficit calorico-proteici accertati o a rischio di malnutrizione, sono indicati degli integratori ipercalorici ed iperproteici; in generale poi sono raccomandate formulazioni rinfrescanti, soprattutto in presenza di xerostomia ed ulcerazioni ed alimenti a consistenza modificata, soprattutto in caso di disfagia.

Solo nei pazienti più gravi, ossia quando l'alimentazione per via orale non fornisce apporti nutritivi ed energetici adeguati, è raccomandato l'utilizzo di nutrizione enterale (NE) o parenterale (NPT) nei casi di mucosite orale estremamente grave e debilitante, di alto rischio di morte da tossicità e di scarsa tolleranza/totale rifiuto del SNG da parte dei pazienti, in modo da ridurre il calo ponderale, le interruzioni del trattamento, le ospedalizzazioni per disidratazione, malnutrizione e anoressia/cachessia, e per garantire miglioramento della qualità della vita.

Per i pazienti oncologici con diagnosi di mucosite orale, la nutrizione enterale viene, generalmente, fornita tramite sondino naso-gastrico (SNG).

In caso di pazienti pediatriche sottoposti a TCSE, la NE viene avviata quando l'assunzione orale fornisce un fabbisogno $\leq 75\%$ per tre giorni consecutivi o quando un bambino perde più del 5% di peso al ricovero e/o si è di fronte ad una diminuzione $\geq 10\%$ della circonferenza medio-superiore del braccio. (Evans et al., 2019)

Durante i periodi di massima tossicità orale e intestinale, la fornitura di NE supporta la funzione di barriera intestinale, previene l'atrofia della mucosa orale e riduce il rischio di traslocazione batterica, e quindi di insorgenza di infezioni secondarie. (Evans et al., 2019)

Si può concludere dicendo che sono stati osservati risultati a favore di entrambi i metodi di supporto nutrizionale. Tuttavia, i risultati supportano il numero crescente di prove pediatriche, di qualità sempre più elevata, che affermano che la NE è fattibile, ben tollerata ed in grado di fornire benefici favorevoli rispetto alla NPT.

Se da un lato il supporto alimentare artificiale risulta estremamente utile nella gestione della malnutrizione correlata alla mucosite orale, dall'altro è necessario fare attenzione ai possibili effetti collaterali, tra cui l'ipoalbuminemia e la deplezione di zinco.

3.4.2 Disfagia e COMEDY

Recentemente è stato segnalato, nella popolazione pediatrica oncologica, una particolare tipologia di mucosite orale, le cui caratteristiche sono abbreviate nell'acronimo COMEDY, che sta per *Clenching* (Serramento), *Oral Mucositis* (Mucosite Orale), *Closed Eyes* (Occhi Chiusi), *Dysphagia* (Disfagia). Essa, appunto, si manifesta con serramento dei denti in risposta al dolore faringeo, con conseguente formazione di edema traumatico e diffuso aspetto lattiginoso della mucosa orale, con segni di rientranza sulle guance.

Il quadro clinico dei pazienti con diagnosi di COMEDY è caratteristico per la limitata apertura orale, la presenza di un elevato livello di dolore, associato ad una peculiare postura caratterizzata da contrazione della muscolatura e chiusura degli occhi. Questo atteggiamento potrebbe essere collegato ad una reazione difensiva dovuta a dolore faringeo e disagio emotivo. (Bardellini et al., 2023)



Figura 4-5: *Aspetto lattiginoso della mucosa orale da COMEDY*

La disfagia è una complicanza debilitante, deprimente e potenzialmente pericolosa per la vita nei pazienti oncologici, probabilmente sottostimata. È correlata ad una serie di fattori come l’impatto diretto del tumore, il trattamento antineoplastico, ossia resezione chirurgica, chemioterapia, radioterapia, inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico. La gravità della disfagia indotta dalla radioterapia dipende dalla dose totale di radiazioni, dalla dimensione e dal programma di frazione, dalle tecniche di erogazione del trattamento, da eventuale chemioterapia concomitante e da fattori genetici e psicologici. La disfagia è causata anche da presenza di lesioni erosive ed ulcerative all’interno della cavità orale, e quindi da mucosite orale.

Riconoscere il pattern COMEDY nei bambini oncologici può aiutare a pianificare un trattamento specifico che tiene conto dell’eziopatogenesi multifattoriale delle lesioni della mucosa orale. (Bardellini et al., 2023)

3.4.3 Integratori alimentari

Assumere estratti di erbe, come aloe vera, tè verde, camomilla, miele ed altri integratori alimentari è consigliato soprattutto se la dieta è squilibrata e vi è un alto rischio di malnutrizione, condizione che predispone ad un aumento della gravità della mucosite. Gli agenti naturali hanno proprietà antiossidanti, garantite grazie al meccanismo di

soppressione dell'enzima ciclo-ossigenasi 2 (COX-2) e di modulazione immunitaria. (Singh & Singh, 2020)

Gli estratti di erbe hanno dimostrato di avere proprietà di neutralizzazione della produzione di ROS e della distruzione ulcerosa, proprietà antimicrobiche, soprattutto nei confronti di miceti e batteri, ed antinfiammatorie. In particolare, hanno dimostrato efficacia in termini di riduzione della perdita di peso, delle difficoltà di deglutizione e dei livelli sierici delle citochine pro-infiammatorie, soprattutto di IL-6.

Lo studio di Thomsen (2018) suggerisce, con lo scopo di ridurre la gravità di mucosite e di favorire il completamento del trattamento chemioterapico e/o radioterapico, di assumere formulazioni multi-nutrienti, composte da aminoacidi, vitamine, acidi ribonucleici e antiossidanti (Thomsen & Vitetta, 2018)

3.4.3.1 Glutamina

La glutamina è l'amminoacido maggiormente utilizzato dalle cellule del sistema immunitario, specificatamente da linfociti e macrofagi. È l'amminoacido più abbondante nel sangue, ad una concentrazione plasmatica di 500 μm , e funge sia da carburante che da donatore di azoto, fondamentale per la guarigione dei tessuti danneggiati da chemioterapia e radioterapia.

Essa svolge un ruolo importante nell'aiutare la mucosa a fungere da barriera contro le infezioni. (Guberti et al., 2022)

Viene utilizzato come nutriente ai fini di aumentare la proliferazione cellulare e la sopravvivenza in condizioni di stress metabolico, e quindi in caso di mucosite orale.

Dal momento in cui viene utilizzata dalle cellule in rapida divisione, ossia le cellule che vengono più spesso colpite dalle neoplasie, nei pazienti oncologici potrebbe svilupparsi una carenza di glutamina, che influisce negativamente sulle funzioni dei tessuti dell'ospite. Per questo motivo, è fondamentale garantirne un compenso. (Yarom et al., 2019)

Nei pazienti sottoposti a trapianto, però, è sconsigliato l'uso di glutamina parenterale ai fini di prevenzione della mucosite orale, in quanto è stata documentata una significativa correlazione statistica con recidiva e mortalità. (Yarom et al., 2019)

Le prove supportano invece il beneficio della glutamina assunta per via orale per ridurre la sintomatologia della mucosite. I benefici includono non solo una migliore

alimentazione, ma anche una riduzione dei danni alla mucosa, compresi dolore e ulcerazioni. (Anderson & Lalla, 2020)

La dose orale suggerita è compresa tra 10 e 30 mg/die per 3 volte al giorno, due ore prima dell'inizio del trattamento e per tutta la durata dei cicli. Oltre alla glutammina come singolo composto, è consigliata l'integrazione di glutammina e disaccaridi, come il trealosio o il saccarosio (alla dose di 4 g/die), in modo da aumentare l'assorbimento di glutammina da parte delle cellule della mucosa. Ciò è utile in caso di mucosite orale, poiché è una condizione che riduce l'ingestione di proteine e quindi di amminoacidi, tra cui la glutammina. (Anderson & Lalla, 2020; Yarom et al., 2020)

Con l'integrazione di glutammina sono state osservate una diminuzione delle citochine infiammatorie nelle cellule sane ed un aumento delle proteine pro-apoptotiche nelle cellule tumorali. Pertanto, la glutammina può contribuire ad un miglioramento selettivo della resilienza della cellula ospite, una minore infiammazione, ad ottenere un migliore indice terapeutico della terapia antitumorale, una riduzione della degradazione orale, tra cui una minore possibilità di ulcerazioni e sanguinamenti. (Anderson & Lalla, 2020)

In conclusione, si può affermare che un compenso orale di amminoacidi può contribuire a migliorare lo stato nutrizionale generale, migliorare la sopravvivenza e ridurre la gravità e la sintomatologia correlata alla mucosite orale indotta da trattamento antineoplastico.

3.4.3.2 Ocoxin

Ocoxin è un complemento nutrizionale a base di estratti vegetali e composti naturali ricchi di antiossidanti e mediatori antinfiammatori, responsabili dell'attenuazione degli effetti collaterali di chemioterapia e radioterapia, in modo particolare della mucosite orale. Ocoxin si è inoltre dimostrato efficace come agente antitumorale, poiché in grado di ridurre i marcatori delle cellule staminali del cancro, e quindi di potenziare l'effetto citotossico di diversi composti chemioterapici, come Lapatinib, Gemcitabina, Paclitaxel, Sorafenib e Irinotecan. (Benedicto et al., 2021)

Specificatamente, Ocoxin è una miscela nutrizionale bioattiva per via orale ricca di polifenoli del tè verde, come l'epigallocatechina-3 gallato, acido glicirrizico, acido cinnamico, vitamina B6, acido folico, benzoato di sodio, acido ascorbico, solfato di zinco, magnesio solfato, sorbato di potassio, glicina, glucosamina, arginina e cisteina.

I polifenoli del tè verde esercitano funzioni immunomodulatorie ed antinfiammatorie. (Benedicto et al., 2021)

Per quanto riguarda la mucosite orale, Ocoxin riduce l'area ulcerosa, facilita la guarigione del tessuto danneggiato ed elimina il dolore correlato alla deglutizione di liquidi e solidi. Questi effetti sono dovuti alle proprietà di Ocoxin.

Inoltre, la presenza di glucosamina al suo interno regola la sovra-espressione di TNF- α e IL-1- β , mediante la sottoregolazione del fattore nucleare kappa-potenziatore della catena leggera delle cellule B attivate (NF- $\kappa\beta$). Oltre a ciò, il potenziale antiossidante di Ocoxin può bloccare la sintesi di ROS e NOS durante la mucosite. (Benedicto et al., 2021)

In conclusione, si può affermare che Ocoxin è un composto utile ed efficace per garantire miglioramento della patologia orale, grazie alle sue proprietà antiossidanti ed antinfiammatorie.

3.4.3.3 Vitamina E e Vitamina D

Con il termine vitamina E ci si riferisce a otto composti liposolubili (α -, β -, γ -, δ -tocoferolo e α -, β -, γ -, δ -tocotrienolo) che agiscono come agenti antiossidanti, proteggendo i tessuti dai radicali liberi dell'ossigeno (ROS), soprattutto durante la radioterapia. (Yarom et al., 2019)

Si ritiene che α -tocoferolo, la forma più comune di vitamina E nei tessuti umani, abbia proprietà citoprotettive ed antinfiammatorie, oltre ad avere un ruolo nel mantenimento e nella riparazione delle membrane cellulari.

Essa garantisce effetti di riepitelizzazione della mucosa, aumenta la produzione di leucociti e rafforza il sistema immunitario, contribuendo anche all'emostasi. (Alqahtani & Khan, 2022)

Essendo un forte antiossidante, reagisce con molte molecole ossidanti, inibendo la loro funzione, e aiuta a proteggere le membrane dalla perossidazione lipidica, intrappolando i radicali perossilici.

La dose ideale consigliata, secondo numerosi studi analizzati, è 100 mg da assumere due volte al giorno.

L'applicazione topica, rispetto alla somministrazione per via sistemica, ha dimostrato maggiore efficacia, in termini di promozione della guarigione da MO. (Thomsen & Vitetta, 2018; Yarom et al., 2019)

Inoltre, la vitamina E *swish and swallow* (fruscio e deglutizione) è maggiormente efficace rispetto alla vitamina E in compresse. (Yarom et al., 2019)

Essa rappresenta un metodo di trattamento valido, sicuro ed economico, in grado di fornire sollievo ai pazienti oncologici affetti da MO.

La vitamina E riduce la mucosite orale regolando l'attivazione di NRF2, il fattore nucleare eritroide-2 che ha funzione di regolazione dell'espressione genica e di contrasto allo stress ossidativo, mediante eliminazione dei ROS e protezione della vitalità cellulare. (Thomsen & Vitetta, 2018)

Il calcitriolo, chiamato anche 1,25-diidrossicolecalciferolo, è il metabolita attivo della vitamina D. Quest'ultima consiste in un gruppo di ormoni liposolubili responsabili dell'aumento dell'assorbimento intestinale di calcio, magnesio e fosfato. Essa ha proprietà antinfiammatorie legate alla sua capacità di diminuire il rilascio di TNF- α e di aumentare la sintesi di IL-10, la quale inibisce l'attività dei macrofagi e la sintesi delle citochine pro-infiammatorie. (Yarom et al., 2019)

3.4.3.4 Proteine del siero del latte

Nello studio di Perrone, è stato dimostrato che l'integrazione alimentare con concentrato di proteine del siero di latte (WPC) influenza l'incidenza della mucosite orale, soprattutto in pazienti oncologici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche autologo o allogenico. In modo particolare, la dose consigliata di WPC è $\geq 40\%$ del fabbisogno proteico giornaliero (DPR), pari a circa 0,8 grammi di proteine/Kg di peso corporeo, dal momento in cui ciò ha portato ad una riduzione del 35% della durata e della gravità della MO. (Perrone et al., 2017)

Il siero di latte è composto da varie sostanze, tra cui la lattoferrina, la lattoperossidasi, immunoglobuline, fattori di crescita simili all'inulina I e II, fattori di crescita dei fibroblasti stimolanti acidi e basici, fattore di crescita trasformante beta (TGF- β), appartenente alla famiglia delle citochine. Il compito di TGF- β è duplice: da una parte è in grado di stimolare la proliferazione di alcuni tipi cellulari, specialmente nel tessuto connettivo, di controllare la funzione immunitaria, di promuovere la guarigione delle

ferite della mucosa orale, soprattutto se applicato localmente, ed intestinale; dall'altra parte inibisce linfociti e cellule epiteliali. (Guberti et al., 2022; Perrone et al., 2017)

WPC ha, inoltre, proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, idratanti, ri-epitelizzanti, immunostimolanti e antimicrobiche.

Può essere considerato un valido aiuto per la gestione delle alterazioni nutrizionali, in quanto promuove il potenziamento dell'assorbimento minerale e anche per la gestione del dolore, dal momento in cui potenzia l'assorbimento degli oppioidi e comporta una riduzione del numero di giorni di utilizzo della terapia analgesica con oppioidi per il trattamento del dolore da MO. (Perrone et al., 2017)

L'integrazione di WPC, in forma liquida, è da assumere una volta al giorno, a partire dal primo giorno di terapia chemioterapica e/o radioterapica. Se si tratta, invece, di pazienti sottoposti a TCSE, è consigliato assumere WPC dal primo giorno di condizionamento fino al momento dell'attecchimento del midollo osseo, sempre una volta al giorno. La via prescelta per la somministrazione è quella orale, diluito in latte o succo lavorato, a seconda delle preferenze del paziente.

Oltre a ciò, le proteine del siero di latte possono essere somministrate come integratori alimentari, se la capacità di alimentarsi e l'appetito sono conservati, con lo scopo di ottenere un effetto sistemico, o come collutori, garantendo quindi effetto topico.

Dallo studio di Garcia-Gozalbo (2021) è emerso che gravità e durata della mucosite orale risultano inferiori negli individui che assumono una quantità maggiore di WPC, rispetto a coloro che ne assumono una quantità inferiore o che non lo assumono. (García-Gozalbo & Cabañas-Alite, 2021)

Inoltre, è stata studiata l'efficacia della formula combinata di aloe vera e proteine del siero di latte, insieme ad un rigido protocollo di igiene orale, nella prevenzione e nel trattamento della mucosite orale grave nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE. Dai risultati ottenuti, si può consigliare ai pazienti e alla famiglia di eseguire risciacqui con la formula combinata per 40-60 secondi dopo ogni igiene orale e per un minimo di 3 volte al giorno, a partire dall'inizio del condizionamento pre-trapianto fino alla scomparsa di segni e sintomi di MO.

La formulazione combinata di aloe vera e proteine del siero di latte, essendo dotata di proprietà antinfiammatorie, antimicrobiche e di promozione della guarigione dei tessuti danneggiati, particolarmente a livello orale, risulta benefica soprattutto durante la fase

ulcerosa della mucosite orale, ossia quando la flora microbica orale svolge un ruolo cardine nell'amplificazione dei segnali genici, accelerando il danno tissutale, promuovendo il processo infiammatorio, l'insorgenza di dolore ed esponendo il paziente ad un aumentato rischio infettivo. (Guberti et al., 2022)

Nello studio di Guberti (2022) ciò si è dimostrato efficace, in quanto ha comportato una diminuzione, fino al 60%, dell'incidenza di MO grave, definita come grado 3-4 della scala OMS-WHO, della durata media e del numero degli episodi di neutropenia febbrile, e di conseguenza della durata della terapia antivirale. (Guberti et al., 2022)

WPC contiene una vasta gamma di citochine e altre sostanze antimicrobiche che insieme modulano l'infiammazione e mantengono o migliorano la risposta dell'ospite a diverse esposizioni del sistema immunitario.

È stato inoltre suggerito che alcuni suoi componenti, come i nucleotidi, il fattore di crescita epidermico e il fattore di crescita simile all'insulina-1, promuovono la crescita cellulare mucocutanea e aiutano anche a riparare il danno genico.

Si può concludere dicendo che WPC può essere considerato uno dei cardini della prevenzione e del trattamento della mucosite orale correlata al trattamento del cancro.

3.4.3.5 Probiotici

I probiotici vengono definiti microrganismi non patogeni vivi e attivi. Essi, tramite colonizzazione diretta, raggiungono l'intestino, si moltiplicano e garantiscono l'equilibrio della microflora intestinale.

Essi hanno diversi effetti benefici sulla funzione immunitaria, tramite aumento del numero di cellule che producono immunoglobuline, miglioramento della fagocitosi ed incremento di linfociti T e NK (Natural Killer). Inoltre, hanno capacità di modulare la risposta infiammatoria, mediante regolazione della funzione delle citochine.

Negli ultimi anni, l'uso dei probiotici nei campi correlati alla cura del cancro ha guadagnato una crescente attenzione. Nel prenderli in considerazione come trattamento, vi sono, in primo piano, i loro benefici nella prevenzione degli effetti collaterali tossici indotti dal trattamento antitumorale, tra cui la mucosite orale. L'uso dei probiotici è generalmente considerato sicuro e tollerato dai pazienti, oltre che benefico. (Liu et al., 2022)

Lactobacilli e bifidobatteri sono i più comuni tipi di microrganismi probiotici, con dimostrata efficacia nella prevenzione della MO, se somministrati per via topica o sistemica. I lactobacilli sono batteri Gram+, che garantiscono lo sviluppo di un ambiente acido, grazie alla fermentazione degli zuccheri esosi, dalla quale si ottiene acido lattico, in grado di inibire la crescita delle altre specie batteriche. (Liu et al., 2022; Yarom et al., 2019)

In particolare, il *Lactobacillus Brevis* è associato ad una ridotta incidenza di mucosite di grado 3-4. Invece, il *Bifidobacterium Brevis* è associato ad una ridotta frequenza di febbre e di conseguenza ad un minor uso di antibiotici per via endovenosa nei bambini sottoposti a chemio e/o radioterapia. (Thomsen & Vitetta, 2018)

Inoltre, l'uso di probiotici ha dimostrato capacità di riduzione del fabbisogno di nutrizione enterale durante il trattamento.

Dal momento in cui la disbiosi, l'invasione e la colonizzazione microbiche sono processi coinvolti nella fisiopatologia della mucosite orale, si può affermare che il microbiota orale svolge un ruolo cruciale nel suo sviluppo. Ed è qui che intervengono i probiotici: il loro uso, infatti, è in grado di prevenire o mitigare l'insorgenza e/o il peggioramento della MO, attraverso la riduzione delle risposte infiammatorie ed ossidative, la promozione della riparazione e della protezione epiteliali e la modulazione della disregolazione del microbiota della cavità orale. (Liu et al., 2022)

La somministrazione di probiotici profilattici dovrebbe idealmente iniziare 1 mese prima dell'inizio del trattamento antitumorale o del trapianto di cellule staminali emopoietiche. (Thomsen & Vitetta, 2018)

Oltre ai benefici, deve essere presa in considerazione anche la loro sicurezza, in quanto, a dosi massive, il loro uso comporta l'insorgenza di alcuni effetti collaterali, tra cui crampi addominali e diarrea, manifestazioni cutanee come eruzioni ed acne, eccessiva stimolazione immunitaria ed infezioni sistemiche.

Pertanto, in pazienti con determinate condizioni cliniche, come quelli con immunosoppressione o comorbilità, il possibile rischio derivante dall'uso dei probiotici deve essere attentamente considerato, in modo da bilanciare danni e benefici. (Liu et al., 2022)

CAPITOLO 4: DISCUSSIONE

La mucosite orale è un effetto collaterale estremamente comune della terapia del cancro: gli antimetaboliti che influenzano la sintesi del DNA, come il 5-fluorouracile e i derivati del platino (cisplastino), sono associati al 40-60% dell'incidenza di mucosite orale.

Essa è caratterizzata da lesioni eritematose ed ulcerative della mucosa orale, a causa della produzione di specie reattive dell'ossigeno e conseguente danno cellulare.

In questa revisione di letteratura è stata condotta una ricerca per indagare i metodi maggiormente efficaci per il trattamento e la prevenzione della mucosite orale correlata al trattamento antineoplastico nei pazienti oncologici pediatrici, dal momento che questo problema rimane tuttora sottostimato e, di conseguenza, considerando l'attuale incidenza, non adeguatamente prevenuto e trattato.

Dalla ricerca è emerso che, secondo le linee guida della Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology mucositis (ISOO), varie opzioni di trattamento, come igiene orale, terapia di fotobiomodulazione, agenti farmacologici antisettici ed antimicrobici, fattori di crescita e interleuchina-11 umana ricombinante, sono utili per la gestione della MO, ma nella maggior parte dei casi, non sufficienti e citotossici, soprattutto per la popolazione pediatrica.

Secondo gli articoli di Zwicker et al., di Singh et al. e di Alkhouli et al., la clorexidina gluconato, alle concentrazioni di 0,1%, 0,12% e 0,2%, nonostante la sua potenza antisettica, è raccomandata esclusivamente in caso di mucosite orale durante infezioni da *Candida Albicans* o sovrainfezioni batteriche delle lesioni orali, a causa della sua elevata attività citotossica, soprattutto nella popolazione pediatrica. Pertanto, è stato studiato un risciacquo antisettico con una migliore tollerabilità e con minore irritazione: si tratta di un collutorio a base di poliesanide, ossia ipoclorito di sodio combinato con acido ipocloroso, dotato di effetti antisettici ed antinfiammatori.

Per quanto riguarda l'uso di benzidamina cloridrato, è raccomandato soprattutto in caso di MO indotta da una dose moderata di radioterapia (< 50 Gy). Si è dimostrata ben tollerata dai bambini, anche se meno efficace della clorexidina, come descritto dallo studio sulla mucosite orale di Singh et al.

Dai risultati degli studi riguardanti l'analisi dell'efficacia dell'uso dei fattori di crescita, si evince che essi sono efficaci in caso di compromissione della cicatrizzazione dell'epitelio orale. Le tipologie più utilizzate sono il KGF, in particolare il Palifermin,

l'EGF e il GM-CSF. Secondo lo studio di Patel et al., il Palifermin non può essere usato come trattamento di routine nei pazienti pediatrici, a causa dell'elevata probabilità di insorgenza di effetti tossici, tra cui alterazioni cutanee, disgeusia, dolore alla lingua, alla mucosa buccale e al palato.

GM-CSF, nonostante sia ancora oggi utilizzato, comporta numerosi effetti avversi e costi elevati; pertanto, le linee guida hanno formulato una forte raccomandazione contro il suo utilizzo di routine nella popolazione pediatrica.

Gli studi di Majorana et al. e di Patel et al., hanno definito come la terapia di fotobiomodulazione possa essere considerata una modalità di trattamento della mucosite orale, nella popolazione pediatrica, utile ed efficace. La terapia PBM, però, presenta un limite: non può essere messa a disposizione per i pazienti trattati con chemioterapia standard, ossia come monoterapia e a dosi basse-moderate.

Wei et. al nel loro studio, hanno esaminato le proprietà benefiche dell'interleuchina-11 umana ricombinante, stabilendo che essa è in grado di migliorare l'attività delle cellule progenitrici staminali della mucosa orale e di attenuare l'espressione delle citochine pro-infiammatorie, se vengono eseguiti risciacqui orali quattro volte al giorno seguiti subito dopo da igiene orale di base, dall'inizio della terapia antineoplastica alla completa risoluzione della mucosite orale.

Secondo lo studio di Alkhouli et al. e le linee guida MASCC/ISOO, l'educazione a paziente e famiglia, l'igiene orale eseguita da professionisti dentali e l'uso di protocolli combinati multi-agente, sono alcuni dei criteri fondamentali per la gestione della mucosite orale.

L'igiene orale con bicarbonato di sodio e soluzione salina 0,9%, eseguita dalle due alle quattro volte al giorno, nonostante si sia dimostrata sicura, innocua ed efficace, come dimostrato dagli studi di Bahrololoomi et al. e di Alqahtani et al., poiché in grado di ridurre la carica microbica orale, e quindi il rischio infettivo, il grado di infiammazione e di conseguenza la gravità della mucosite orale, da sola non risulta sufficiente per la risoluzione.

Proprio per questo motivo, sono stati selezionati degli studi clinici che analizzano l'efficacia di trattamenti di medicina complementare ed alternativa, come l'uso del miele, della crioterapia orale, dell'aloè vera, dell'olio d'oliva e dello zinco, i quali hanno

dimostrato proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, analgesiche, antimicrobiche e di promozione della guarigione di ulcere e ferite orali.

Sono numerosi gli studi riguardanti la valutazione delle proprietà dell'aloè vera, dai quali è emerso che essa sia maggiormente efficace nella gestione della mucosite orale indotta da radioterapia, piuttosto che da chemioterapia, grazie al suo effetto idratante. Ha dimostrato avere, inoltre, effetti di miglioramento dell'ossigenazione, di riduzione della vasocostrizione e dell'aggregazione nel sito della ferita, e di conseguenza di promozione della guarigione delle ulcere orali, diminuendo in questo modo anche il dolore ad esse correlato.

Allo stesso modo, sono molteplici gli studi sul miele, che evidenziano come esso, grazie alla sua alta viscosità e osmolarità, al suo pH acido e alle proprietà di potenziamento dell'attività di linfociti e granulociti, sia definito un potente induttore della secrezione salivare e del sistema immunitario, e al tempo stesso un potente inibitore della colonizzazione e proliferazione dei microrganismi all'interno della cavità orale, soprattutto se assunto per via topica. Nello studio di Khanjani Pour-Fard-Pachekenari et al., è stato determinato che, a confronto con l'igiene orale standard e l'assunzione di capsule di fluconazolo, il miele è risultato maggiormente efficace nel ridurre gravità, incidenza e sintomatologia della mucosite orale, influenzando positivamente il mantenimento di un corretto peso corporeo e la riparazione dei tessuti danneggiati. Ferreira, Charalambous e Münstedt, nei loro rispettivi studi, hanno analizzato la combinazione di miele e caffeina, concludendo che essa sia maggiormente efficace degli agenti usati singolarmente.

Due studi più di altri, nello specifico gli studi di Borjan e di Kurdahi Badr, hanno approfondito l'analisi degli effetti dell'olio di oliva. Da questi, è emerso che l'olio d'oliva, soprattutto se applicato per via topica, rispetto al placebo, è molto più conveniente ed utile nella prevenzione della formazione di biofilm batterico, nella risoluzione della xerostomia, nella riduzione delle dimensioni delle ulcere orali.

Successivamente, sono stati selezionati alcuni studi riguardanti la crioterapia orale, ed è emerso che essa rappresenta un intervento semplice, naturale, facilmente somministrabile anche a domicilio da parte della famiglia, mediante scaglie o cubetti di ghiaccio, soprattutto se aromatizzati con la camomilla o con il miele, da inserire all'interno della cavità orale. Le uniche limitazioni all'uso della crioterapia orale, sono

che essa è utile solo in caso di mucosite orale indotta da chemioterapia, e che, dal momento in cui il raffreddamento è temporaneo, è riservata solo agli agenti antineoplastici con breve tempo di infusione e con breve emivita, come il 5-fluorouracile, il melfalan ed il metotrexato, come evidenziato dagli studi di Münstedt et al. e di Garcia-Gozalbo et al.

L'ultimo agente di medicina alternativa analizzato, dagli articoli di Hewlings et al., di Thomsen et al., di Sahebnaasagh et al. e di Hoppe et al., è stato lo zinco. È emerso che esso è in grado di attivare i macrofagi, di modulare lo stress ossidativo, di ridurre xerostomia, disgeusia e dolore. In particolare, lo studio di Hewlings, ha esaminato il composto di L-carnosina e zinco, evidenziandone proprietà antinfiammatorie ed antiossidanti e dimostrandosi sicura e ben tollerata dai pazienti pediatrici.

Anche altri composti naturali, come camomilla, menta piperita, curcumina e liquirizia si sono dimostrati validi per la gestione della mucosite orale, rispetto a iodopovidone, soluzione fisiologica e clorexidina 0,2%, nonostante siano ancora poco studiati ed utilizzati.

Gli studi che affrontano il problema del dolore correlato all'insorgenza della mucosite orale e la sua relativa gestione, considerano l'analgesia come uno dei punti chiave nella gestione della MO ma, nonostante questo, ancora non vi sono abbastanza dati, nella popolazione pediatrica, riguardanti i trattamenti antidolorifici più efficaci. Infatti, spesso volte, quando il grado di mucosite aumenta e i farmaci non oppioidi, ossia FANS e Paracetamolo, non sono sufficienti, si ricorre alla somministrazione endovenosa di farmaci oppioidi, come tramadolo, morfina, fentanil, con conseguente insorgenza di effetti collaterali, da stipsi, nausea e vomito, prurito, a, in casi più rari, confusione mentale e depressione respiratoria, come evidenziato dallo studio di Sullen Walker et al.

Oltre a ciò, uno studio, in particolare quello di Yaffe Ornstein et al., confrontando le caratteristiche di tramadolo e morfina, ha determinato che il tramadolo, anche quando usato come singolo agente e non in combinazione con la morfina, è in grado di comportare un'effettiva riduzione del dolore e di conseguenza dell'uso degli oppioidi forti, come morfina, fentanil ed ossicodone. Il tramadolo, infatti, comporta minori effetti collaterali, ha un'emivita più lunga e quindi richiede minori somministrazioni nell'arco

delle 24 ore, nonostante abbia una potenza analgesica pari ad un decimo di quella della morfina.

Dal momento in cui l'alterazione nutrizionale, è uno delle conseguenze più dannose dell'insorgenza di mucosite orale, è stato necessario individuare le strategie più vantaggiose e adeguate a limitarne i danni ed evitare il ricorso alla nutrizione artificiale. Tra queste, l'utilizzo di glutammina, ocoxin, vitamina E, vitamina D, proteine del siero del latte e probiotici, si sono rivelate le più efficaci.

Gli studi di Anderson et al. e di Majorana et al., hanno esaminato l'efficacia dell'uso di glutammina per la gestione della mucosite orale, facendo emergere che una quantità giornaliera di 10-30 mg di glutammina somministrata per via orale, poiché l'uso di glutammina parenterale, nei pazienti pediatrici, soprattutto sottoposti a TCSE, è sconsigliato, si è rivelata benefica al fine di ottenere una migliore alimentazione e una riduzione dei danni alla mucosa orale, ossia dolore, infiammazione, eritema ed ulcerazioni, ancor di più se combinata con 4 g al giorno di un disaccaride, come il saccarosio o il trealosio.

Aitor et al., nel loro studio, hanno delineato le proprietà benefiche di Ocoxin, una miscela nutrizionale composta da estratti vegetali ed agenti naturali antinfiammatori ed antiossidanti, in grado di ridurre le dimensioni delle ulcere ed il dolore che insorge nel momento della deglutizione di solidi e liquidi.

L'analisi delle proprietà di vitamina E e D è stata condotta principalmente da tre studi: Thomsen et al., Alqahtani et al. e Majorana et al., definendo che essi sono forti agenti antiossidanti, maggiormente efficaci se applicati per via topica piuttosto che per via sistemica.

Inoltre, l'incidenza, la gravità e la durata della mucosite orale, l'inibizione della crescita batterica, il potenziamento dell'assorbimento minerale e degli oppioidi, sono altamente influenzati dall'integrazione alimentare con il concentrato di proteine del siero di latte, ancora più efficace se in combinazione ad aloe vera e ad un preciso regime di igiene orale di base, come dimostrato dagli studi di Guberti et al. e di De São José Perron et al.

Infine, Liu et al., nella loro metanalisi e revisione sistematica, hanno studiato gli effetti dell'uso dei probiotici, in particolar modo di Lactobacilli e Bifidobatteri, concludendo

che essi possono essere considerati un valido trattamento, poiché hanno dimostrato proprietà di riduzione del fabbisogno di nutrizione artificiale, di modulazione della disregolazione del microbiota orale e dello stress infiammatorio ed ossidativo.

Dal momento in cui, però, il grado di mucosite orale è talmente elevato da rendere inefficaci i trattamenti sopracitati, sarà necessario ricorrere alla nutrizione artificiale, enterale o parenterale e nonostante vi siano prove a supporto di entrambe le tipologie di supporto nutrizionale, la nutrizione enterale è risultata più adatta e maggiormente tollerata dai pazienti pediatrici, a detta dello studio di Evans et al.

In aggiunta, da questa ricerca di letteratura, in particolare dallo studio di Bardellini et al., è emerso che nella popolazione pediatrica oncologica, vi è un particolare tipo di mucosite orale correlato alla disfagia, definito COMEDY e caratterizzato da serramento dei denti, mucosite orale, chiusura degli occhi, come atteggiamento di difesa, e, appunto, disfagia.

In generale, anche se gli interventi di medicina complementare risultano più sicuri ed efficaci, a dosi massive e se utilizzati per un tempo eccessivo, potrebbero comportare l'insorgenza di effetti collaterali, più o meno gravi. Ad esempio, dosi e durata di assunzione eccessive di miele provocano insorgenza di carie e adesione alla superficie dentale; dosi eccessive e somministrazioni ripetute di probiotici potrebbero determinare effetti gastrointestinali, come diarrea e crampi addominali, manifestazioni cutanee ed eccessiva immunostimolazione; lo zinco potrebbe causare nausea e vomito; e infine, l'assunzione di aloe potrebbe comportare diarrea ed incompatibilità farmacologiche.

CAPITOLO 5: CONCLUSIONI

5.1 Limiti dello studio

Questa revisione di letteratura presenta alcune limitazioni, prima fra tutte l'esigua disponibilità di prove affidabili nella popolazione pediatrica. Ciò è legato alla sottostima del problema tra i professionisti sanitari ed alla negligenza, unita alla mancanza di conoscenza, delle adeguate metodologie utilizzabili per la valutazione della mucosite orale nei bambini. Inoltre, non è stato possibile effettuare una sistematizzazione dell'analisi degli studi revisionati, a causa dell'eterogeneità degli articoli selezionati per la ricerca.

5.2 Implicazioni pratiche e Sviluppi futuri

Ad oggi, considerando le prove presenti, non esiste una terapia isolata in grado di prevenire o curare completamente la mucosite orale, a causa della sua elevata complessità biologica e della scarsa considerazione, intesa come non adeguata valutazione, da parte dei professionisti sanitari. Pertanto, gli approcci per affrontare la mucosite orale nella pratica clinica quotidiana spesso si basano su un'ampia varietà di prodotti supportati da prove non sufficienti.

Proprio per questo motivo, l'obiettivo principale di questa revisione di letteratura era indagare i trattamenti maggiormente validi ai fini della prevenzione ed il trattamento della mucosite orale, quale effetto collaterale della terapia del cancro, nella popolazione oncologica pediatrica, dal momento in cui si tratta di un problema ancora troppo presente e troppo poco considerato. Questo perché probabilmente si tende a sottostimare le sue conseguenze debilitanti, in primis per i bambini colpiti, e poi anche per la famiglia, su cui ricade la maggior parte del carico assistenziale ed emotivo.

Un altro obiettivo era quello di mettere a confronto i trattamenti di assistenza infermieristica standard, come l'uso di agenti antisettici, dell'igiene orale e dei fattori di crescita, con i trattamenti di medicina complementare ed alternativa, quali agenti naturali e a base di erbe, come il miele e l'aloe vera, considerando che questi ultimi, nei recenti anni, stanno prendendo sempre più piede, ponendo particolare attenzione alla gestione del dolore e dell'alterazione nutrizionale, considerati i due capisaldi dell'assistenza infermieristica dei pazienti affetti da mucosite orale, insieme alla prevenzione delle infezioni secondarie. La gestione è condizionata da variabilità

interindividuale e correlata alla terapia antitumorale, da durata e dose richiesta della terapia con oppioidi, dalla necessità di regolare revisione ed adeguamento dei protocolli, da requisiti di competenza e risorse adeguate a gestire il dolore complesso e dalle significative comorbilità che possono influenzarne la gestione nella popolazione pediatrica con mucosite orale grave.

La revisione ci dà una chiara visione dell'efficacia dei trattamenti alternativi per la gestione della mucosite. Essi comportano minori effetti collaterali e permettono di ottenere una migliore compliance e tollerabilità da parte del paziente pediatrico e della famiglia. Sono economici e maggiormente accessibili anche per i soggetti in regioni geografiche con risorse limitate. Il benessere del bambino, e quindi della famiglia, obiettivo primario dell'assistenza infermieristica, può trarre beneficio dalle nuove scoperte in ambito sanitario riguardanti la medicina complementare.

Se da un lato, però, i rimedi naturali, rispetto agli agenti farmacologici sintetici, sono generalmente considerati più sicuri e tollerati dai pazienti, soprattutto quelli pediatrici, dall'altro essi, come monoterapia, non sono sufficienti. È lo stesso principio dei trattamenti tradizionali e in uso da anni.

Proprio per questo motivo, con lo scopo principale di offrire a pazienti e famiglie un'assistenza mirata e il più efficace possibile e, di conseguenza, ridurre l'incidenza e la gravità di questo effetto tossico, è necessario combinare le proprietà benefiche degli uni e degli altri. La combinazione tra le due tipologie di trattamento offre maggiori vantaggi e rappresenta, ad oggi, la metodologia da seguire per la gestione della mucosite. La combinazione garantisce l'attenuazione dei possibili effetti avversi degli interventi, poiché permette di somministrare dosi più contenute, di limitare la durata di somministrazione e di evitare frequenti ri-dosaggi giornalieri, responsabili dell'insorgenza degli effetti collaterali, di entrambi i tipi di intervento.

Inoltre, l'utilizzo di agenti naturali, combinati con gli interventi standard giova anche alle strutture sanitarie, in quanto si ottimizzano i costi, i tempi di ospedalizzazione ed i ricoveri non programmati per disidratazione e/o malnutrizione, le interruzioni dei trattamenti antitumorali o delle riduzioni della dose terapeutica, e si migliora il grado di soddisfazione degli utenti, garantendo quindi una migliore qualità di vita.

In aggiunta, è necessario che vi siano dei professionisti sanitari formati e adeguatamente consapevoli di questo problema, in modo da riuscire a prevenirlo prima che le conseguenze siano dannose, mediante l'adozione di valide misure preventive e la valutazione della gravità della mucosite orale con le validate scale di valutazione, in modo da tenerne un costante monitoraggio.

In conclusione, questa revisione di letteratura fornisce delle prove atte a migliorare la terapia di supporto per i pazienti oncologici pediatrici e pone le basi per ulteriori studi futuri, che prevedano formazione adeguata dei professionisti sanitari, e di conseguenza educazione alla famiglia, e l'adozione delle migliori evidenze presenti in letteratura, poiché, sebbene siano disponibili numerosi agenti, ricercatori e professionisti sanitari non hanno ancora raggiunto un univoco consenso in merito alla prevenzione e al trattamento di questa complicanza.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Bibliografia

- Alkhouli, M., Laflouf, M., & Alhaddad, M. (2021). Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*, 44(1), 49–62. <https://doi.org/10.1080/24694193.2020.1727065>
- Alkhouli, M., Laflouf, M., & Comisi, J. C. (2021). Assessing the topical application efficiency of two biological agents in managing chemotherapy-induced oral mucositis in children: A randomized clinical trial. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11(3), 373–378. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.04.001>
- Alqahtani, S. S., & Khan, S. D. (2022). Management of oral mucositis in children. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 26(5), 1648–1657. https://doi.org/10.26355/eurrev_202203_28233
- Anderson, P. M., & Lalla, R. V. (2020). Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*, 12(6), 1675. <https://doi.org/10.3390/nu12061675>
- Badr, L. K., El Asmar, R., Hakim, S., Saad, R., Merhi, R., Zahreddine, A., & Muwakkit, S. (2023). The efficacy of honey or olive oil on the severity of oral mucositis and pain compared to placebo (standard care) in children with leukemia receiving intensive chemotherapy: A randomized controlled trial (RCT). *Journal of Pediatric Nursing*, 70, e48–e53. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2022.12.003>
- Bahrololoomi, Z., Sadat-Hashemi, A., Hassan-Akhavan-Karbassi, M., & Khaksar, Y. (2020). Evaluating the additive effect of Persica and chlorhexidine mouthwashes on oral health status of children receiving chemotherapy for their hematological malignancy: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 12(6), e574–e580. <https://doi.org/10.4317/jced.56104>

- Bardellini, E., Amadori, F., Veneri, F., Albini, G., Porta, F., & Alessandra, M. (2023). Dysphagia-related mucositis in children undergoing chemotherapy: The COMEDY pattern. *Oral Diseases*, 29(7), 2705–2709. <https://doi.org/10.1111/odi.14344>
- Benedicto, A., Sanz, E., & Márquez, J. (2021). Ocoxin as a complement to first line treatments in cancer. *International Journal of Medical Sciences*, 18(3), 835–845. <https://doi.org/10.7150/ijms.50122>
- Borjan, D., Leitgeb, M., Knez, Ž., & Hrnčič, M. K. (2020). Microbiological and Antioxidant Activity of Phenolic Compounds in Olive Leaf Extract. *Molecules*, 25(24), Articolo 24. <https://doi.org/10.3390/molecules25245946>
- Charalambous, M., Raftopoulos, V., Paikousis, L., Katodritis, N., Lambrinou, E., Vomvas, D., Georgiou, M., & Charalambous, A. (2018). The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 34, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.04.003>
- de Lima Dantas, J. B., Freire, T. F. C., Sanches, A. C. B., Julião, E. L. D., Medrado, A. R. A. P., & Martins, G. B. (2022). Action of *Matricaria recutita* (chamomile) in the management of radiochemotherapy oral mucositis: A systematic review. *Phytotherapy Research: PTR*, 36(3), 1115–1125. <https://doi.org/10.1002/ptr.7378>
- Evans, J. C., Hirani, S. P., & Needle, J. J. (2019). Nutritional and Post-Transplantation Outcomes of Enteral versus Parenteral Nutrition in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Studies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(8), e252–e259. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.02.023>
- Ferreira, A. S., Macedo, C., Silva, A. M., Delerue-Matos, C., Costa, P., & Rodrigues, F. (2022). Natural Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis-A Review. *International Journal of*

Molecular Sciences, 23(8), 4385.
<https://doi.org/10.3390/ijms23084385>

- García-Gozalbo, B., & Cabañas-Alite, L. (2021). A Narrative Review about Nutritional Management and Prevention of Oral Mucositis in Haematology and Oncology Cancer Patients Undergoing Antineoplastic Treatments. *Nutrients*, 13(11), 4075. <https://doi.org/10.3390/nu13114075>
- Guberti, M., Botti, S., Caffarri, C., Cavuto, S., Savoldi, L., Fusco, A., Merli, F., Piredda, M., & De Marinis, M. G. (2022). Efficacy and safety of a colostrum- and Aloe vera-based oral care protocol to prevent and treat severe oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A single-arm phase II study. *Annals of Hematology*, 101(10), 2325–2336. <https://doi.org/10.1007/s00277-022-04934-4>
- Hewlings, S., & Kalman, D. (2020). A Review of Zinc-L-Carnosine and Its Positive Effects on Oral Mucositis, Taste Disorders, and Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*, 12(3), 665. <https://doi.org/10.3390/nu12030665>
- Hong, C. H. L., Gueiros, L. A., Fulton, J. S., Cheng, K. K. F., Kandwal, A., Galiti, D., Fall-Dickson, J. M., Johansen, J., Ameringer, S., Kataoka, T., Weikel, D., Eilers, J., Ranna, V., 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). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(10), 3949–3967. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4>
- Hoppe, C., Kutschan, S., Dörfler, J., Büntzel, J., Büntzel, J., & Huebner, J. (2021). Zinc as a complementary treatment for cancer patients: A systematic review. *Clinical and Experimental Medicine*, 21(2), 297–313. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00677-6>

- Hurrell, L., Burgoyne, L. L., Logan, R. M., Revesz, T., & Gue, S. (2022). Factors Associated With Oral Mucositis Severity in Children Who Have Received Chemotherapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *44*(8), e1016. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002392>
- Khanjani pour-fard-pachekenari, A., Rahmani, A., Ghahramanian, A., Asghari Jafarabadi, M., Onyeka, T. C., & Davoodi, A. (2019). The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: A single-blind clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, *23*(4), 1811–1821. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2621-9>
- Liu, Y.-C., Wu, C.-R., & Huang, T.-W. (2022). Preventive Effect of Probiotics on Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(21), 13268. <https://doi.org/10.3390/ijms232113268>
- Miranda-Silva, W., Gomes-Silva, W., Zadik, Y., Yarom, N., Al-Azri, A. R., Hong, C. H. L., Ariyawardana, A., Saunders, D. P., Correa, M. E., Arany, P. R., Bowen, J., Cheng, K. K. F., Tissing, W. J. E., Bossi, P., Elad, S., & On behalf of the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2021). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: Sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, *29*(7), 3539–3562. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05803-4>
- Münstedt, K., & Männle, H. (2019). Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment. *Molecules*, *24*(17), 3023. <https://doi.org/10.3390/molecules24173023>
- 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>
- P, P., Pd, R., C, B., P, G., G, L., N, M., G, O., R, P., G, R.-R., N, T., M, W., S, C., L, D., & L, S. (2021). Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 154. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.05.013>
- Perrone, A. C. A. de S. J., Barbosa, T. R., da Silva, F. L., Perrone, Í. T., de Carvalho, A. F., Stephani, R., dos Santos, K. B., Atalla, Â., & Hallack Neto, A. E. (2017). Supplementation with concentrated milk protein in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrition*, 37, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.10.010>
- Sahebnaasagh, M., Aksi, V., Eslami, F., Lashkardoost, H., Kasaian, J., Golmohammadzadeh, S., Parkam, B., Negarandeh, R., Saghafi, F., & Sahebnaasagh, A. (2023). Prevention of radiotherapy-related oral mucositis with zinc and polyherbal mouthwash: A double-blind, randomized clinical trial. *European Journal of Medical Research*, 28, 109. <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01015-8>
- Singh, V., & Singh, A. K. (2020). Oral mucositis. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 11(2), 159–168. https://doi.org/10.4103/njms.NJMS_10_20
- Thomsen, M., & Vitetta, L. (2018). Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integrative Cancer Therapies*, 17(4), 1027–1047. <https://doi.org/10.1177/1534735418794885>
- Walker, S. M., Selers, E. L., Jay, M. A., & Service, G. O. S. H. I. P. (2022). Intravenous opioids for chemotherapy-induced severe mucositis pain in children: Systematic review and single-center case series of management with patient- or nurse-controlled analgesia (PCA/NCA). *Pediatric Anesthesia*, 32(1), 17–34. <https://doi.org/10.1111/pan.14324>

- Wei, H., Wei, J., & Dong, X. (2022). A prospective interventional study of recombinant human interleukin-11 mouthwash in chemotherapy-induced oral mucositis. *BMC Oral Health*, *22*, 313. <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02348-2>
- Yaffe Ornstein, M., Stocki, D., Levin, D., Dvir, R., Manisterski, M., Berger-Achituv, S., Rosenfeld Keidar, H., Peled, Y., Hazan, S., Rosenberg, T., Oppenheimer, N., & Elhasid, R. (2022). Tramadol Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis Pain in Children. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, *44*(2), e487. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002003>
- 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., Barasch, A., ... On behalf of the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2020). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines — part 2: Honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Supportive Care in Cancer*, *28*(5), 2457–2472. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05256-4>
- 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. K. F., ... On behalf of The 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*, 27(10), 3997–4010. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04887-x>
- Yu, Y.-Y., 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>
- Zadik, Y., Arany, P. R., Fregnani, E. R., Bossi, P., Antunes, H. S., Bensadoun, R.-J., Gueiros, L. A., Majorana, A., Nair, R. G., Ranna, V., Tissing, W. J. E., Vaddi, A., Lubart, R., Migliorati, C. A., Lalla, R. V., Cheng, K. K. F., Elad, S., & On behalf of The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2019). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer*, 27(10), 3969–3983. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2>
- Zwicker, P., Freitag, M., Heidel, F. H., Kocher, T., & Kramer, A. (2023). Antiseptic efficacy of two mouth rinses in the oral cavity to identify a suitable rinsing solution in radiation- or chemotherapy induced mucositis. *BMC Oral Health*, 23, 176. <https://doi.org/10.1186/s12903-023-02884-5>

Sitografia

- 1s. <https://www.airc.it/pediatrici> ultima consultazione ottobre 2023
- 2s. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_newsAree_1150_listaFile_itemName_0_file.pdf ultima consultazione ottobre 2023

ALLEGATI

Allegato 1

		WHO	RTOG	OMAS	NCI-CTC	NCI-CTCAE
Gradi di mucosite e parametri di valutazione	0	Nessun sintomo	Mucosa integra	Nessun cambiamento di colore della mucosa e nessuna lesione	Nessun sintomo	/
	1	Irritazione e/o Eritema, no ulcerazioni	Eritema della mucosa	Aumento intensità del colorito della mucosa e lesioni < 1 cm ²	Eritema, alimentazione normale	Asintomatica o sintomi lievi, intervento non indicato
	2	Dolore alla mucosa con ulcere, alimentazione normale	Placche e aree di lesione < 1,5 cm	Mucosa di colore sangue vivo e lesioni > 1 cm ² e ≤ 3 cm ²	Ulcere o pseudomembrane, sanguinamento al minimo trauma	Dolore moderato, no interferenza con assunzione orale di cibo, modifica dietetica indicata
	3	Eritema, ulcere, solo dieta liquida	Aree di lesione confluenti > 1,5 cm	Superficie di lesione ≥ 3 cm ²	Edema, dolore, pseudomembrane > 1,5 cm, idratazione EV richiesta	Dolore severo, interferenza con assunzione orale di cibo, limitazione ADL
	4	Mucosite estesa, alimentazione liquida e solida non possibile	Necrosi o ulcerazioni profonde, sanguinamento	/	Severe ulcerazioni, necrosi tissutale, alimentazione artificiale richiesta	Conseguenze che mettono a rischio la vita, intervento urgente indicato
	5	/	/	/	/	Morte

Tabella I: Gradi di mucosite orale e parametri di valutazione secondo le scale di valutazione più utilizzate.

Allegato 2

Titolo dello Studio	Tipo di Studio	Campione	Obiettivo	Risultati Principali	Autore/Anno
The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial	RCT	72 pazienti affetti da carcinoma testa-collo, suddivisi in gruppo intervento (risciacqui orali con miele di timo) e controllo (soluzione salina)	Lo studio è stato progettato per fornire prove sull'efficacia del miele di timo nella gestione della mucosite orale	Lo studio ha fornito prove sull'effetto positivo del miele di timo sulla gestione della mucosite orale indotta da radiazioni e sulla qualità di vita nei pazienti affetti da cancro testa-collo	2018 Charalambous M., Raftopoulos V., Paikousis L., Katodritis N., Lambrinou E., Vomvas D., Georgiou M., Charalambous A.
Supplementation with concentrated milk protein in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation	Studio prospettico	73 pazienti oncologici sottoposti a TCSE	Analizzare l'influenza dell'integrazione alimentare con concentrato di proteine (WPC) del siero di latte nell'incidenza di MO in pazienti sottoposti a TCSE	L'assunzione di WPC ad una dose $\geq 40\%$ del fabbisogno proteico giornaliero contribuisce a ridurre gravità e durata della MO	2018 De São José Perron A.C.A, Barbosa T.R., Da Silva F.L., De Carvalho I.T., Stephani R., Borges dos Santos K., Atalla A., Neto A.E.
Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review	Revisione sistematica	330 articoli individuati nei database PubMed, Scopus, ScienceDirect, Cochrane, che analizzano pazienti oncologici con diagnosi di mucosite orale correlata al trattamento antitumorale	Analisi dell'efficacia di aloe vera, curcumina, propoli, miele, pappa reale, estratto di foglie d'olivo, camomilla, menta piperita, nella prevenzione e nel trattamento della MO	Gli agenti naturali sono efficaci e comportano minori effetti collaterali, sono facilmente disponibili ed hanno un minor costo, rispetto ai trattamenti standard	2018 Nagi R., Patil D.J., Rakesh N., Jain S., Sahu S.
Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis	Revisione di letteratura	80 studi clinici (60 che esaminavano i composti nutrizionali, 20 i probiotici)	Studiare nuove opzioni preventive e terapeutiche, sicure ed efficaci	Probiotici in formulazione di compressa orale, glutammina orale, zinco orale, vitamina E e miele assunti per via topica, sono sostanze efficaci per la MO	2018 Thomsen M., Vitetta L.

Nutritional and Post-Transplantation Outcomes of Enteral versus Parenteral Nutrition in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review of Randomized and Nonrandomized Studies	Revisione sistematica	Studi clinici randomizzati e non che esaminano popolazione pediatrica oncologica sottoposta a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE)	Confrontare l'utilizzo e le indicazioni di nutrizione enterale (NE) e parenterale (NPT) in pazienti oncologici pediatrici sottoposti a TCSE	La NPT è raccomandata solo in caso di mucosite grave e malassorbimento, nei restanti casi è bene utilizzare NE, in quanto previene l'atrofia della mucosa e riduce il rischio di traslocazione batterica	2019 Evans J.C., Hirani S.P., Needle J.J.
Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines	Revisione sistematica	17 documenti che esaminano pazienti oncologici con mucosite orale	Aggiornare le linee guida di pratica clinica per l'uso di interventi di igiene orale di base per la prevenzione e/o il trattamento della mucosite orale	L'implementazione di protocolli di combinazione multi-agente per l'igiene orale è utile per la prevenzione della MO durante CT, RT e TCSE, così come l'uso di bicarbonato di sodio 1% e soluzione salina. L'educazione di paziente e caregiver è efficace per promuovere l'autogestione.	2019 Hong C.L., Gueiros Fulton J., Cheng K., Kandwal A., Galiti D., Fall-Dickson J., Johansen J., Ameringer S., Kataoka T., Weikel D., Eilers J., Ranna V., Vaddi A., Lalla R., Bossi C., Elad S.
The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: a single-blind clinical trial	Studio clinico a singolo cieco	60 pazienti oncologici suddivisi equamente in 3 gruppi (gruppo igiene orale standard, gruppo studio e gruppo di controllo)	Confrontare un protocollo di igiene orale standard ed un collutorio al miele in pazienti LMA in trattamento chemioterapico	Il miele è risultato maggiormente efficace in quanto ha ridotto e quasi eliminato la sintomatologia, l'incidenza, la durata e la gravità della MO. Ha garantito mantenimento del peso corporeo medio dei pazienti	2019 Khanjani Pour-Fard-Pachekenari A., Rahmani A., Ghahramanian A., Asghari Jafarabadi M., Onyeka T.C., Davoodi A.
Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines	Revisione sistematica	Studi clinici dai database PubMed e Web of Science che includono pazienti oncologici che hanno sviluppato mucosite orale	Studiare le proprietà benefiche dell'uso della fotobiomodulazione (PBM) e della terapia laser a basso livello per la prevenzione e/o trattamento della mucosite orale	L'evidenza supporta l'uso della PBM in pazienti sottoposti a trapianto, in radioterapia, o in combinazione con chemioterapia, per carcinoma testa-collo. Non è possibile utilizzare PBM in pazienti trattati con chemioterapia	2019 Majorana A., MASCC/ISOO

Using Bee Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment	Revisione sistematica	71 articoli che esaminano pazienti oncologici con diagnosi di mucosite orale correlata al trattamento del cancro	Definire se il miele e altri prodotti delle api possono essere integrati nel protocollo di prevenzione e trattamento della mucosite orale	Miele, propoli, pappa reale e polline sono appropriati per la profilassi ed il trattamento della MO indotta da RT/CT/RT+CT	2019 Münstedt K., Heidrun M.
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 e Part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics and miscellaneous agents	Revisione sistematica	78 studi clinici, dai database PubMed, Embase, Web of Science, che descrivono vitamine, minerali, integratori alimentari ed altri agenti naturali utilizzati in pazienti oncologici	Studiare l'efficacia di vitamine, minerali, integratori alimentari, miele, probiotici e stimolatori della saliva, nel trattamento della MO in pazienti oncologici	È sconsigliato l'uso della glutammina parenterale nei pazienti TCSE; è utile la glutammina orale; vitamina E, selenio, acido folinico prevengono la MO; miele e propoli riducono durata e gravità di MO; fattore di crescita epidermico e dei fibroblasti promuovono guarigione delle ferite, riparazione tissutale e stimolazione salivare; probiotici lactobacillus e lactococcus per via topica o sistemica sono utili	2019-2020 Majorana A, Ottaviani G, Pentenero M, MASCC/ISOO et al.
Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy	Revisione di letteratura	108 articoli dai database PubMed, CrossRef e Google Scholar	Supportare l'uso della glutammina, per via topica ed orale, per prevenire e/o trattare la MO in varie popolazioni tumorali	La dose di 10 gr/die di glutammina insieme a un disaccaride, in una dieta iperproteica, aumenta l'assorbimento di glutammina da parte delle cellule della mucosa, riducendo dolore ed ulcerazioni	2020 Anderson P.M., Lalla R.V.
Evaluating the additive effect of Persica and clorexidine mouthwashes on oral health status of children receiving chemotherapy for their hematolymphoma: a randomized clinical trial	RCT	44 pazienti pediatrici (6-12 anni) sottoposti ad un protocollo di chemioterapia per neoplasie ematologiche	Dimostrare l'efficacia di Persica (Salvadora persica, Achillea millefolium e Mentha spicata) e della Clorexidina nella riduzione di gravità e dolore da MO	La clorexidina (con cui effettuare risciacqui orali di 30s) si è dimostrata essere accettabile e ben tollerata nei bambini di età > 6 anni sottoposti a chemioterapia. Il composto Persica ha proprietà antibatteriche, antinfiammatorie ed antiulcera a livello orale	2020 Bahrololoomi Z., Sadat-Hashemi A., Hassan-Akhavan-Karbassi M., Khaksar Y.

Micro-biological and Antioxidant activity of phenolic compounds in Olive Leaf Extracts	Revisione sistematica	99 studi clinici riguardanti proprietà benefiche e composizione delle foglie d'olivo	Studiare le proprietà antimicrobiche (contro E. Coli, S. aureus, Pseudomonas, Candida albicans) ed antiossidanti dell'estratto delle foglie d'olivo	L'estratto di foglie d'olivo (contenente oleuropeina) ha proprietà di protezione del DNA, di induzione di apoptosi, antiossidanti, di modulazione del trattamento chemioterapico, di protezione della mucosa orale e gastrica	2020 Borjan D., Leitgeb M., Knez Z., Knez Hrnčić M.
A Review of Zinc-L-Carnosine and Its Positive Effects on Oral Mucositis, Taste Disorders, and Gastrointestinal Disorders	Revisione di letteratura	66 studi clinici dai database PubMed, CrossRef, Google Scholar	Lo scopo di questa revisione è esplorare i benefici di ZnC, assunto per via orale, in particolare nella gestione dei danni alle cellule epiteliali, come nella MO	Le prove supportano la sicurezza ed efficacia (effetti antinfiammatori ed antiossidanti) di ZnC per il mantenimento, la prevenzione ed il trattamento del rivestimento della mucosa orale e gastro-intestinale e di altri epiteli	2020 Hewlings S., Douglas K.
Effects of 9 oral care solutions on the preventions of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials	Metanalisi di RCT	28 RCT che includono 1861 pazienti	Studiare l'efficacia di 9 differenti soluzioni per l'igiene orale mirate alla prevenzione della mucosite orale	Clorexidina, benzidamina, miele e curcumina sono più efficaci del placebo; curcumina e miele hanno maggiore efficacia rispetto allo iodopovidone nel trattamento della MO	2020 Ya-Ting Y., Jia-Lin D., Xian-Rong J., Zhang Z.Z., Zhang X.H., Zhou X.
Oral Mucositis	Revisione di letteratura	Studi clinici riguardanti popolazione oncologica in trattamento chemio e/o radioterapico	Definire le caratteristiche principali di MO	La MO è la complicanza non ematologica più comune della terapia del cancro, caratterizzata da infiammazione, ulcerazioni ed infezioni della mucosa orale	2020 Singh V., Singh A.K.
Ocoxin as a complement to first line treatments in cancer	Revisione di letteratura	Pazienti oncologici	Determinare efficacia di Ocoxin (miscela antiossidante e antinfiammatoria, ricca di polifenoli del tè verde) sulla MO	I prodotti naturali con effetto antiossidante e antinfiammatorio come Ocoxin si sono dimostrati efficaci nel migliorare la MO	2021 Aitor B., Sanz E., Marquez J.
Assessing the topical application of two biological agents in managing	RCT	36 pazienti pediatrici (6-9 anni) affetti da mucosite di grado 3 o 4 secondo	Analizzare l'efficacia di 2 agenti naturali (aloe e olio d'oliva), somministrati 4	Aloe vera e olio d'oliva hanno dimostrato maggiore efficacia nella gestione della	2021 Alkhouli M., Laflouf M., Comisi J.C.

chemotherapy-induced oral mucositis in children: a Randomized Clinical Trial		WHO, reclutati durante il periodo di consolidamento della chemioterapia	vv/die con bastoncini in spugna, per 10 giorni	MO indotta da CT, rispetto al bicarbonato di sodio	
Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with LLA: a Randomized Controlled Clinical Trial	RCT	26 pazienti oncologici pediatrici (3-6 anni)	Valutare l'efficacia dell'Aloe Vera, a confronto con il bicarbonato di sodio, sulla gravità ed incidenza della MO	La gravità della MO (secondo scala WHO) è risultata minore nel gruppo aloe vera	2021 Alkhouli M., Laflouf M., L'Hadad M.
A Narrative Review about Nutritional Management and Prevention of Oral Mucositis in Haematology and Oncology Cancer Patients Undergoing Antineoplastic Treatments	Revisione sistematica	Studi clinici da PubMed e Medline che analizzano popolazione pediatrica oncologica da 1 a 19 anni	Valutare l'efficacia di diversi agenti (naturali e non) nella gestione dell'alterazione nutrizionale correlata all'insorgenza di MO	Miele: riduzione di incidenza e gravità, dolore e infezioni, maggiore efficacia se in combinazione con il caffè; glutammina in formula liquida: riduzione incidenza e uso di analgesici, miglioramento disfagia; altri componenti dietetici (liquirizia, vitamina E e B, proteine del siero di latte) sono efficaci	2021 García-Gozalbo B., Cabañas-Alite L.
Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review	Revisione sistematica	Studi clinici dai database PubMed, Cinahl, Embase, Cochrane e PsychInfo, che esaminano 1120 pazienti oncologici (420 F, 760 M) con diagnosi di mucosite orale	Verificare le proprietà benefiche dello zinco in termini di riduzione di mucosite orale, xerostomia, dolore, disfagia e disgeusia	Lo zinco riduce insorgenza, durata, gravità e sintomatologia della mucosite orale; ha effetto antiossidativo, di attivazione dei macrofagi ed antitumorale	2021 Hoppe C., Kutschan S., Dörfler J., Büntzel J., Huebner J.
MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients	Linea guida	45 Studi clinici riguardanti popolazione oncologica pediatrica con diagnosi di mucosite orale correlata al trattamento antitumorale	Analisi gestione pratica della mucosite orale secondaria al trattamento del cancro nella popolazione pediatrica	È sconsigliato l'uso di clorexidina nei pazienti con cancro testa-collo in RT, ad eccezione di infezione orale concomitante; crioterapia orale utilizzabile solo per protocolli citotossici erogati in breve tempo o con breve emivita; è raccomandato collutorio topico morfina 0,2% se dolore associato, a differenza del sucralfato topico e sistemico	2021 MASCC/ISOO

Clinical practice guidelines for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update	Revisione sistematica	7 studi clinici, di cui 4 RCT, su pazienti oncologici pediatrici, sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche	Studiare L'efficacia di crioterapia, KGF (fattore di crescita dei cheratinociti) e GCSF (fattore di crescita granulocitario) e PBM	Crioterapia utilizzabile nei pazienti pediatrici cooperanti in terapia con Melfalan o 5-FU; PBM intraorale con spettro 620-750 nm utilizzabile nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE e con cancro testa-collo in RT; Palifermin (KGF) e GCSF non devono essere usati <i>di routine</i> nei pazienti pediatrici	2021 Patel P., Robinson P.D., Baggott C., Gibson P., Ljungman G., Massey N., Ottaviani G et. al
Intravenous opioids for chemotherapy-induced severe mucositis pain in children: Systematic review and single-center case series of management with patient- or nurse-controlled analgesia (PCA/NCA)	Revisione sistematica di studi prospettici e retrospettivi	17 Studi clinici dai database Medline, PubMed, Cochrane, che esaminano 618 pazienti oncologici pediatrici (0-22 anni) che necessitano di oppioidi per il dolore da mucosite orale grave indotta da chemioterapia	Studiare la necessità di ricorrere all'uso di oppioidi per il controllo del dolore da mucosite severa: tipologia, durata del trattamento, posologia e dose	La morfina è l'oppioide più usato. In caso di analgesia inadeguata ed effetti collaterali gravi, usare Fentanyl, Ossicodone, Tramadolo e/o aggiungere ketamina o paracetamolo. La gravità della mucosite influenza la durata del trattamento con oppioidi	2021 Sullen M. Walker, Ebony L. Selers, Matthew A.J.
Management of Oral Mucositis in children	Revisione sistematica	16 studi clinici dai database Embase, PubMed, ScienceDirect e Cochrane, che analizzano pazienti oncologici 0-18 anni con diagnosi di mucosite orale	Valutare i protocolli più efficaci per la gestione della mucosite orale, in termini di riduzione della gravità, nei pazienti oncologici pediatrici	Igiene orale 2-3 vv/die con fosfato di calcio supersaturo e spazzolini in spugna morbida; bicarbonato di sodio; benzidamina; clorexidina; iodopovidone; fattori di crescita; vitamina E; terapia laser a basso livello; zinco e glutamina; crioterapia orale; olio d'oliva; aloe vera e miele	2022 Alqahtani S., Khan D.
Dysphagia-related mucositis in children undergoing chemotherapy: The COMEDY pattern	Revisione sistematica	Studi clinici che esaminano pazienti pediatrici di età media 8,5 anni, con diagnosi di mucosite orale correlata a chemioterapia	Definire le caratteristiche di un particolare tipo di mucosite orale, definita COMEDY (serramento, mucosite orale, occhi chiusi, disfagia) e le ripercussioni sulla capacità di alimentarsi	COMEDY comporta edema della mucosa orale, dolore, limitata apertura della bocca, rifiuto del cibo, stenosi laringo-tracheale con laringospasmo parossistico recidivante	2022 Bardellini E., Amadori F., Veneri F., Albini G., Porta F., Majorana A.

Action of Matricaria recutita (chamomile) in the management of radio-chemotherapy oral mucositis: a systematic review	Revisione sistematica	62 studi clinici dai database PubMed, Cochrane e Bireme, con un campione medio per ciascun studio di 82 pazienti oncologici con MO correlata a chemioradioterapia/regimi di condizionamento pre-TCSE	Verificare l'efficacia dell'applicazione topica della camomilla per prevenire e/o trattare la mucosite orale	La camomilla, in diverse formulazioni (scaglie di ghiaccio, gocce orali, diluita in acqua), non ha provocato tossicità ed intolleranza ed ha dimostrato proprietà antinfiammatorie ed analgesiche, utili per la MO	2022 Borges de Lima Dantas J., Costa Freire T.F., Barletta Sanches A.C., Dias Juliao E.L., Ribeiro Alves Peixoto Medrado A., Botelho Martins G.
Natural products for the prevention and treatment of Oral Mucositis: a review	Revisione sistematica	269 articoli che analizzano pazienti con diagnosi di mucosite orale	Mettere in evidenza le nuove potenziali applicazioni di prodotti naturali nella prevenzione e trattamento della MO, rispetto agli standard	Aloe vera, Liquirizia, Camomilla, Olio d'oliva, Miele e altri prodotti delle api, sono esempi di composti bioattivi con proprietà antinfiammatorie, antiossidanti, cicatrizzanti ed antiulcera, utili per la gestione della MO	2022 Ferreira A.S., Macedo C., Silva A.M., Delerue-Matos C., Costa P., Rodrigues F.
Efficacy and safety of a colostrum- and Aloe vera-based oral care protocol to prevent and treat severe oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a single-arm phase II study	Studio di fase II a singolo braccio	59 pazienti oncologici sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche, di cui 32 uomini e 27 donne	Valutare l'implementazione alla pratica standard di due prodotti contenenti colostro bovino e aloe vera, determinandone l'efficacia a confronto con gruppo controllo	Aloe vera e il colostro bovino hanno proprietà antinfiammatorie antimicrobiche e di guarigione dei tessuti, benefiche soprattutto per la fase ulcerativa della MO. Il loro uso determina riduzione dell'uso di oppioidi	2022 Guberti M., Botti S., Caffarri C., Cavuto S., Savoldi L., Fusco A., Merli F., Piredda M., De Marinis M.G.
Preventive Effect of Probiotics on Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis	Metanalisi e Revisione sistematica	Randomized Controlled Trials (RCT) da PubMed, Embase, Cochrane che includono pazienti oncologici con mucosite orale	Valutare gli effetti preventivi e terapeutici dei probiotici nello sviluppo della mucosite orale, includendo come parametri: incidenza di MO, ricorso a nutrizione enterale, calo ponderale, qualità di vita	I probiotici modulano le risposte immunitarie, causano effetti citotossici alle cellule tumorali, migliorano la deregolazione del microbiota orale, proteggono le cellule epiteliali	2022 Liu Y.C., Wu C.R., Huang T.W.
A prospective interventional study of recombinant human interleukin-11 mouthwash in chemotherapy-induced oral mucositis	Studio prospettico	112 pazienti oncologici, suddivisi in 2 gruppi: 50 pazienti nel gruppo di trattamento e 62 nel gruppo di prevenzione, suddivisi a loro volta in gruppo sperimentale e gruppo controllo	Valutare l'efficacia della glicoproteina interleuchina-11 umana ricombinante (rhIL-11), con cui effettuare risciacqui orali, nel trattamento della	rhIL-11 promuove direttamente la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali, migliora l'attività dei fattori	2022 Wei H., Wei J., Dong X.

			soppressione del midollo osseo da CT/RT	angiogenici e promuove la guarigione della mucosa orale	
Tramadol Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis Pain in Children	Studio retrospettivo	Pazienti oncologici pediatrici in trattamento chemioterapico e con diagnosi di mucosite orale ad esso correlata	Analizzare se il tramadolo, come singolo agente, può trattare con successo il dolore indotto dalla mucosite ed analizzare le correlazioni tra il grado di mucosite e l'efficacia del trattamento analgesico	Un'analgesia adeguata può essere raggiunta mediante tramadolo come monoagente (63% dei casi) o combinato con dosi di salvataggio di morfina (28%). È fondamentale una conta dei neutrofili adeguata e una consulenza nutrizionale durante il trattamento	2022 Yaffe Ornstein M., Stocki D., Levin D., Dvir R., Manisterski, et al.
Factors Associated with Oral Mucositis Severity in Children Who Have Received Chemotherapy	Revisione di letteratura	Studi clinici che esaminano 47 pazienti oncologici pediatrici in trattamento chemioterapico	Definire i fattori di rischio associati ad insorgenza, durata e gravità di MO; comparare due scale di valutazione	Conta dei neutrofili, età, sesso, tipologia di tumore, farmaci citotossici utilizzati; Scala OMS e Scala ChIMES sono le scale più frequentemente usate nei pediatrici	2022 Hurrell L., Burgoyne L., Richard M., Revesz T.M., Gue S.
The efficacy of honey or olive oil on the severity of oral mucositis and pain compared to placebo (standard care) in children with leukemia receiving intensive chemotherapy: A randomized controlled trial	RCT	42 pazienti pediatrici con diagnosi di leucemia	Valutare efficacia degli agenti naturali, a confronto con il placebo, nella riduzione della gravità della MO e del dolore ad essa associato	I bambini nel gruppo intervento (in trattamento con miele o olio d'oliva) hanno sperimentato una MO di gravità minore rispetto ai bambini del gruppo di controllo (placebo). Inoltre, tra miele e olio d'oliva, il primo ha dimostrato maggiore efficacia nel ridurre la gravità della MO.	2023 Kurdahi Badr L., El Asmar R., Hakim S., Rima S., Roni M., Zahreddine A., Muwakkitt S.

Prevention of radiotherapy-related oral mucositis with zinc and polyherbal mouthwash: a double-blind, randomized clinical trial	RCT a doppio cieco	67 pazienti oncologici, suddivisi in 4 gruppi: solfato di zinco, polyherbal e 2 gruppi controllo (clorexidina e placebo), per un totale di 7 settimane	Confrontare l'efficacia del collutorio polyherbal (camomilla, menta piperita, aloe vera, sorbato di potassio, glicerina, acqua, acido ascorbico e citrico) e del solfato di zinco nella gestione della MO	L'uso di solfato di zinco e dei collutori a base di erbe ha ridotto significativamente i punteggi MO secondo WHO e la gravità del dolore	2023 Sahebhasagh A. e M., Aksi V., Eslami F., Lashkardoost H., Kasaian J., Golmohammadzadeh S., Parkam B., Negarandeh R., Saghafi F.
Antiseptic efficacy of two mouth rinses in the oral cavity to identify a suitable rinsing solution in radiation- or chemotherapy induced mucositis	Randomized Controlled Trial (RCT)	20 individui sani volontari, suddivisi equamente in 2 gruppi	Confrontare la riduzione della carica batterica a 1 min, 15 min, 30 min e 60 min dopo il risciacquo orale con 2 differenti agenti antisettici (Collutorio Granudacyn e Octenidol)	Octenidol è risultato più efficace a livello di riduzione della conta batterica, accettabilità della soluzione, qualità del gusto, secrezione salivare, ma Granudacyn è preferito sulla mucosa orale già stressata per i minori effetti citotossici. Con entrambe le soluzioni sono da eseguire risciacqui orali per 30-60 secondi.	2023 Zwicker P., Freitag M., Heidel F.H., Kocher T., Kramer A.

Tabella II: Risultati rilevanti estratti dagli articoli selezionati per la ricerca, in ordine secondo l'Anno di pubblicazione.

Gli ultimi due articoli dal titolo *“Oral Mucositis”* e *“Factors Associated with Oral Mucositis Severity in Children Who Have Received Chemotherapy”* si limitano a descrivere la patologia ma non consigliano strategie di prevenzione e/o trattamento della MO e sono stati, pertanto, posti alla fine.