



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in
Scienze delle Professioni Sanitarie Tecniche Assistenziali

**Interventi nutrizionali nella prevenzione della
mucosite orale indotta da chemioterapia e
radioterapia nei pazienti oncologici: una
revisione della letteratura**

Relatore: Chiar.ma
Dott.ssa Giovanna Orsini

Tesi di Laurea di:
Elisa Pelati

Correlatore: Chiar.mo
Dott. Riccardo Monterubbianesi

A.A. 2020/2021

INDICE

1. INTRODUZIONE	2
1.1 La mucosite orale	2
1.2 Epidemiologia	4
1.3 Patogenesi	6
1.4 Manifestazioni cliniche e conseguenze	10
1.5 Fattori di rischio	13
1.6 Scale di valutazione della mucosite orale	16
1.7 Gestione della mucosite orale	19
2. SCOPO DELLO STUDIO	22
3. MATERIALI E METODI	23
4. RISULTATI	24
4.1 Prevenzione della mucosite orale con supplementazione orale	25
4.2 Prevenzione della mucosite orale con altri approcci	33
4.3 Trattamento della mucosite orale	45
5. DISCUSSIONE	49
6. CONCLUSIONI	71
7. BIBLIOGRAFIA	73
8. RINGRAZIAMENTI	97

1. INTRODUZIONE

1.1 La mucosite orale

Le malattie tumorali sono responsabili di più del 12% di tutte le morti a livello mondiale (1). Inoltre, esse rappresentano la principale causa di morte nei Paesi in via di sviluppo (1,2). Le principali strategie terapeutiche sono rappresentate dalla chirurgia, dalla chemioterapia (CT) e dalla radioterapia (RT) o da una loro combinazione, responsabili spesso dell'insorgenza di complicazioni nei pazienti (2,3,4).

Durante il trattamento oncologico, uno degli effetti collaterali più comuni è rappresentato dalla mucosite, una manifestazione che si presenta soprattutto perché le cellule epiteliali della mucosa hanno un elevato tasso di ricambio. Questo le espone maggiormente a qualsiasi elemento che generi un danno al DNA tale da causare la morte delle cellule o la riduzione della loro proliferazione (5) (Figura 1).

In campo oncologico, una delle battaglie più impegnative è rappresentata dalla necessità di fronteggiare, in maniera corretta ed efficace, il danno provocato dalla mucosite, in particolare la mucosite del cavo orale, che può essere definita come una infiammazione della membrana mucosa caratterizzata dalla tendenza all'ulcerazione, che può provocare dolore, disfagia e difficoltà nell'articolazione della parola (5,6).

Spesso, le lesioni della mucosite orale sono molto dolorose, tali da compromettere la nutrizione. La mucotossicità prodotta dalla chemioterapia può essere diretta (causata da un comune effetto degli agenti chemioterapici come metotressato, atacytin, 5-fluorouracile, ciclofosfamide, doxorubicina, idarubicina, bleomicina) o indiretta (derivante dall'immunosoppressione causata dalla chemioterapia) (7).

L'avvento della chemioterapia nel 1940 portò ad un drammatico aumento degli eventi avversi della mucosite, genericamente identificati come stomatite. La mancanza di terapie efficaci e di linee guida per la prevenzione della stomatite ha costantemente ridotto la

qualità della vita e la prognosi dei pazienti. Solo sessant'anni dopo sono stati chiariti i complessi meccanismi alla base della patogenesi di questa manifestazione clinica e nel 2007 è stato adottato il termine mucosite per descrivere le lesioni associate agli effetti citotossici della chemio e/o radioterapia (8).

Storicamente, la mucosite è stata descritta per la sua distribuzione anatomica: mucosite orale per coinvolgimento dei tessuti del tratto aero-digestivo superiore, mucosite gastrointestinale per lesioni prevalentemente nell'intestino tenue e proctite per lesione della mucosa rettale.

La mucosite orale è stata la più studiata, probabilmente a causa della sua frequenza, del suo decorso e dell'impatto sintomatologico sulla qualità della vita dei pazienti. Tuttavia, tutte le forme di mucosite (così come altre tossicità a base epiteliale) condividono caratteristiche comuni in un complesso schema di patogenesi.

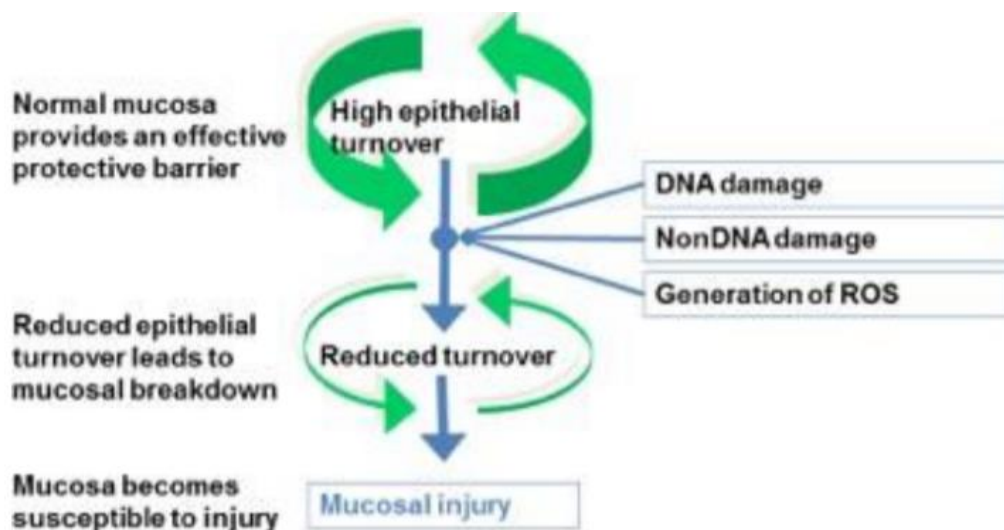


Figura 1. Le cellule della mucosa sono più esposte al danno provocato dalle terapie per l'elevato turn-over cellulare. (Sonis ST. et al., 2004)

1.2 Epidemiologia

I dati epidemiologici sulla mucosite sono ancora sottostimati e contraddittori. Questo evento avverso, infatti, viene spesso registrato solo quando i pazienti sviluppano una mucosite di grado severo per la quale è richiesto un trattamento clinico. Inoltre, non esiste una scala standard per valutarne la gravità, rendendo così la stadiazione e la valutazione della malattia piuttosto difficili da confrontare. L'incidenza e il decorso della mucosite dipendono dalla sede e sono correlati al regime di trattamento del cancro, oltre che al numero di cicli di chemio-radioterapia.

È stato riportato che l'incidenza di mucosite clinicamente significativa si verifichi nel 50% almeno dei pazienti che si sottopongono a chemioterapia per curare un tumore solido, nonostante alcuni studi indichino una percentuale di incidenza molto maggiore (9).

In generale, il 30-40% dei pazienti trattati con chemioterapia sviluppa mucosite e questa percentuale sale al 60-85% per i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) e a quasi il 90% per i pazienti con tumore della testa e del collo trattati con radio-chemioterapia (8). È ormai acclarato che gli antimetaboliti, le antracicline e i taxani sono farmaci chemioterapici frequentemente associati allo sviluppo di mucosite (10). Indagini epidemiologiche hanno riscontrato una incidenza di mucosite orale particolarmente elevata nei:

- Pazienti con tumori primari della cavità orale, dell'orofaringe e del rinofaringe;
- Pazienti che hanno ricevuto chemioterapia concomitante alla radioterapia;
- Pazienti che hanno ricevuto una dose totale >5000 cGy;
- Pazienti che sono stati trattati con programmi di radiazione che prevedono più di un trattamento al giorno (11).

Inoltre, tenendo in considerazione l'uso di nuovi approcci, in particolare l'avvento delle terapie mirate ("Targeted Therapies"), queste problematiche a livello del cavo orale sono destinate a crescere, aumentando le sfide per i professionisti sanitari.

1.3 Patogenesi

La patogenesi del danno della mucosa, conseguente alla chemio-radioterapia, è un complesso processo biologico che consiste in una cascata di eventi suddivisibili in cinque fasi, consecutive e meccanicamente legate, ben descritte nello studio di Pulito et al. (8) (Figura 2):

1. Iniziazione;
2. Sovrastimolazione e generazione di messaggeri;
3. Trasmissione e amplificazione;
4. Ulcerazione e infiammazione;
5. Guarigione.

Iniziazione: La lesione delle membrane mucose, denominata fase di inizio della mucosite, è causata dalla radioterapia e/o dalla chemioterapia: questa fase, infatti, si verifica in concomitanza con la somministrazione di quest'ultime.

La radioterapia e la chemioterapia provocano danni ai tessuti, causando il rilascio di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e danni al DNA, che portano alla morte cellulare delle cellule epiteliali basali e sovrasiali (12).

In particolare, la rottura dei filamenti di DNA porta all'attivazione del processo apoptotico che è regolato dall'attivazione di p53 e dall'aumento della caspasi 3 (13). Come diretta conseguenza di ciò, le cellule morte rilasciano modelli molecolari associati al danno endogeno (DAMPs). Questa risposta al danno primario caratterizza la seconda fase dello sviluppo della mucosite.

Sovrastimolazione e generazione di messaggeri: durante questa fase, le cellule della mucosa lesa promuovono la trascrizione di diversi geni coinvolti nel processo di mucosite. In questo scenario molecolare, il fattore nucleare- κ B (NF- κ B) rappresenta il

principale mediatore trascrizionale che modula oltre 200 geni associati a citochine proinfiammatorie, come il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), l'interleuchina-6 (IL-6) e l'interleuchina-1 β (IL-1 β), molecole di adesione cellulare, risposte allo stress e modulatori di citochine (14, 15). La presenza di citochine pro-infiammatorie è, inoltre, segnalata all'interno della mucosa, dove sembrano indurre un danno precoce del tessuto connettivo e dell'endotelio, nonché inibire l'ossigenazione dei tessuti e favorire la morte delle cellule basali epiteliali (12).

Durante questa fase avviene l'attivazione dei geni di risposta immediata, nonché l'attivazione di c-JUN e della chinasi aminoterminale c-JUN (JNK); quindi, in seguito al rilascio di molecole legate alla membrana cellulare, vengono attivati altri fattori di trascrizione coinvolti nel processo (16). Tra questi, il fattore nucleare 2 correlato all'eritroide 2 (NRF2) è una proteina cerniera di base della leucina, che promuove l'espressione di proteine antiossidanti come conseguenza del processo di lesione e infiammazione (17).

Inoltre, il trattamento antitumorale danneggia anche i fibroblasti, portando così all'attivazione della proteina-1 (AP1) e alla conseguente secrezione di metalloproteinasi (MMP), come MMP1 e MMP3 che degradano la matrice dei subepiteli collagenosi e disgregano rispettivamente la membrana basale ed epiteliale (12, 18).

Trasmissione e amplificazione: gli effettori prodotti durante il danno primario portano ad un'amplificazione del segnale di lesione. Contemporaneamente all'attivazione di altre vie, il danno primario viene amplificato attraverso meccanismi di feedback positivo. Il TNF- α rilasciato, infatti, avvia l'attivazione della proteina chinasi attivata da mitogeni (MAPK) sulle cellule bersaglio e, allo stesso tempo, sostiene l'attività di NF- κ B. Durante questa fase, vengono danneggiate le strutture della mucosa e della sottomucosa.

Tuttavia, i pazienti presentano pochi sintomi e la mucosa non rivela alcuna evidenza macroscopica di lesione. La segnalazione di MAPK media l'attivazione della caspasi 3 e la morte cellulare, attraverso l'attivazione di JNK, che a sua volta regola finemente l'attività trascrizionale di AP1 (16). Inoltre, gli elevati livelli di TNF- α attivano la sfingomielinasi aumentando il segnale pro-apoptotico mediato dalla via della ceramide e, insieme a IL-1 β , modulano le attività di MMP1 e MMP3 (18, 19).

In aggiunta, i cheratinociti danneggiati rilasciano il fattore di crescita trasformante β 1 (TGF- β 1), che a sua volta inibisce il ciclo cellulare, recluta leucociti e sostiene l'attività di NF- κ B, aumentando così la segnalazione mediata dal danno (20).

Ulcerazione e infiammazione: Le manifestazioni cliniche della mucosite sono apprezzabili nella quarta fase del processo infiammatorio, la fase dell'ulcerazione. Durante questa fase, l'integrità della mucosa e della sottomucosa è compromessa, i pazienti lamentano dolore e potrebbero aver bisogno di cure da parte del personale sanitario. La presenza di rotture nella sottomucosa permette a diversi microrganismi, abitanti simbiotici della mucosa sana, di invadere questo distretto tissutale, portando a una risposta infiammatoria mediata dalle cellule infiltranti i mononuclei, promuovendo così il rilascio di nuove citochine pro-infiammatorie che amplificano l'espressione dei mediatori pro-apoptotici e aumentano il danno tissutale (21, 22).

Guarigione: la mucosite è un evento acuto che, solitamente, si risolve per lo più da solo al termine del trattamento antitumorale. In questa fase si attiva il processo di guarigione, durante il quale stimoli provenienti dalla matrice extracellulare della sottomucosa e dal mesenchima favoriscono la riepitelizzazione tissutale (12, 23).

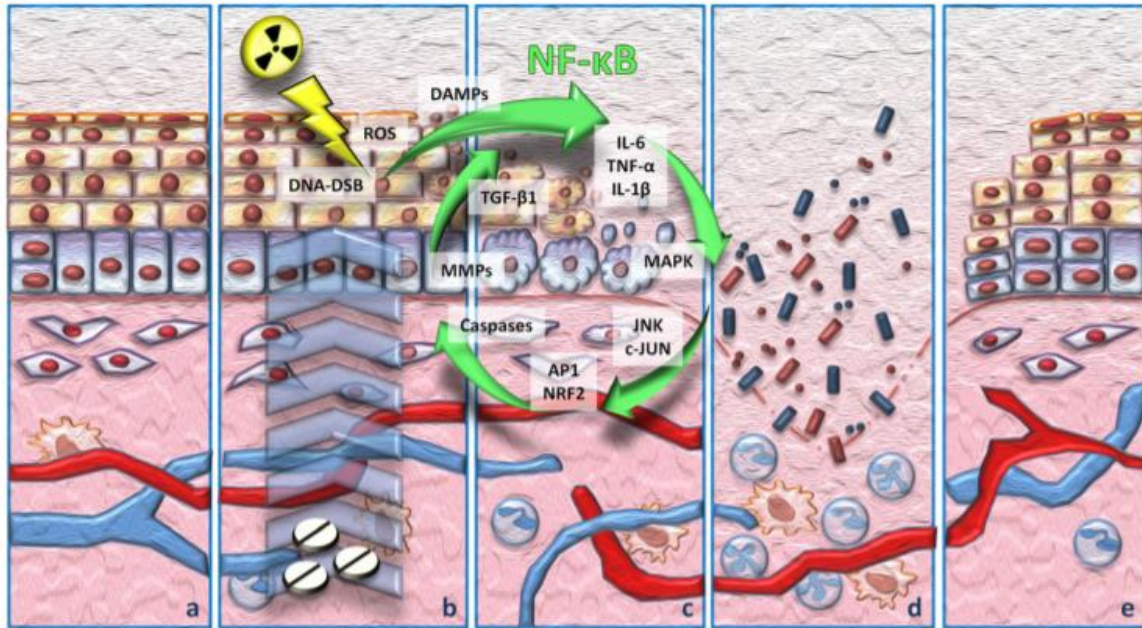


Figura 2. Patobiologia della mucosite: (a) tessuto normale; (b) fase di inizio e risposta alla lesione primaria; (c) amplificazione del segnale di lesione; (d) ulcerazione; (e) riepitelizzazione dei tessuti. (Pulito C. et al., 2020)

1.4 Manifestazioni cliniche e conseguenze

La mucosite orale si manifesta in un primo momento come un eritema a livello della mucosa orale, che poi si trasforma in erosione e ulcerazione, secondo le varie fasi precedentemente descritte. Solitamente, la fibrina ricopre le ulcerazioni, andando a creare delle pseudomembrane di colore bianco. Il tempo di guarigione delle lesioni varia dalle due alle quattro settimane dopo l'ultima dose di radioterapia e/o chemioterapia.

Ci sono vari fattori che vanno ad influenzare il decorso clinico della mucosite; in quella indotta da chemioterapia, usualmente le lesioni si limitano alle superfici non cheratinizzate (in particolare, le aree ventrali e laterali della lingua, la mucosa buccale e il palato molle) (7). Le ulcere si manifestano entro le due settimane dall'inizio del trattamento.

Nella mucosite orale indotta da radioterapia, le lesioni si limitano ai tessuti irradiati e i tessuti cheratinizzati sono quelli che vengono colpiti con più frequenza. Inoltre, è interessante notare come la gravità delle manifestazioni cliniche sia direttamente proporzionale alla dose di radiazione che viene somministrata. Nella maggior parte dei casi, i pazienti che ricevono più di 5000 cGy alla mucosa orale, possono sviluppare gravi forme di mucosite orale ulcerosa (24) (Figura 3).

Le manifestazioni cliniche della mucosite orale possono essere complicate da infezioni locali, soprattutto nei pazienti immunodepressi, come per esempio tutte quelle infezioni virali scaturite dalla riattivazione del virus dell'herpes simplex (herpes simplex virus, HSV), nonché infezioni fungine, come la candidosi. Seppure le infezioni da HSV non siano la causa della mucosite orale, possono sicuramente complicare la gestione clinica del paziente (25).

Riguardo le conseguenze della mucosite orale, nonostante ci sia una minoranza dei pazienti in cui le manifestazioni sono limitate ad un transitorio dolore alla bocca e quindi

facilmente controllabili, nella maggior parte dei casi la gravità della mucosite è tale da causare importanti modifiche della dieta, perdita di peso e rischio di malnutrizione fino all'anoressia e alla cachessia, richiedere analgesici oppioidi, nonché un'alimentazione supplementare e può anche portare all'interruzione della terapia ottimale contro il cancro (26).

Per i pazienti i cui regimi chemioterapici sono mielosoppressivi, la mucosite rappresenta un'ulteriore minaccia per lo sviluppo di batteriemia e sepsi, in quanto crea un *locus minoris resistentiae* tale da permettere l'ingresso sistemico per i microrganismi presenti nel cavo orale (27).

Non è da sottovalutare neanche l'aumento del disagio del paziente che si viene ad instaurare in concomitanza con la mucosite, che solitamente si manifesta con depressione, ansia, nervosismo e sconforto; questo, unito al senso di impotenza e allo stress nel personale sanitario, porta ad una prognosi peggiore rispetto a quella dei pazienti senza mucosite.

In generale, i pazienti con mucosite orale hanno maggiori probabilità di avere esiti terapeutici negativi, una qualità di vita inferiore e incorrere in costi maggiori rispetto ai pazienti che non sviluppano la condizione (28).



Figura 3. Immagini rappresentative di mucosite indotta da terapie mirate: a-b) ulcerazioni a chiazze (ulcerazioni aftose) indotte da cetuximab; (c) eritema della mucosa indotto da temsirolimus; (d) ulcerazioni sanguinanti con trauma minore indotto da everolimus (Pulito C. et al., 2020)

1.5 Fattori di rischio

Nonostante lo sviluppo di trattamenti antineoplastici innovativi, e della gestione della tossicità con l'avvento di nuove tecnologie, la mucosite secondaria a terapia oncologica continua a rappresentare una sfida importante per i professionisti del settore. È fondamentale che gli sforzi e le risorse della ricerca siano dedicati all'identificazione dei pazienti a rischio di mucosite orale, soprattutto quella grave, per mitigare l'impatto degli oneri clinici, psicosociali ed economici a cui essa è associata.

Nel 2020, la Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer e la International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) ha sviluppato una revisione sistematica in cui è stata delineata una panoramica dei fattori identificati che contribuiscono al rischio di mucosite orale e gastrointestinale (29).

Partendo dagli **indicatori demografici, di stile di vita e di performance** legati al rischio di mucosite, i dati sono contrastanti: un fattore di rischio identificato è il sesso femminile, che è stato collegato a mucosite orale e gastrointestinale più gravi, rispetto al sesso maschile; quest'ultimo viene però indicato come fattore di rischio nei pazienti con tumore della testa e del collo, sottoposti a chemioterapia. Tuttavia, sono stati riportati anche risultati negativi, che sostengono l'assenza di una correlazione tra sesso e mucosite orale. In aggiunta, le pazienti di sesso femminile hanno un rischio maggiore di sviluppare mucosite grave se trattate con 5-fluorouracile (5-FU) (8).

L'età è stata comunemente segnalata come un fattore predittivo di mucosite; tuttavia, non c'era uniformità sia con la diminuzione che con l'aumento dell'età segnalata come predittiva della gravità della mucosite. Allo stesso modo, i risultati non sono chiari riguardo all'impatto del body mass index (BMI) sul rischio di mucosite, con prove che indicavano sia un BMI basso che un BMI alto ($>25 \text{ kg/m}^2$) come fattori di rischio per la mucosite orale.

Il **fumo** è stato identificato come un fattore di rischio per la mucosite orale nei pazienti con tumore della testa e del collo e nei trapiantati, sebbene ci siano dati contrastanti.

Diversi **parametri biologici e di laboratorio**, valutati prima della terapia, sono stati collegati al rischio di mucosite, come valori di alanina amino transferasi (ALT) >16U_l, bassi livelli di urea, neutropenia, linfopenia, bassa conta delle piastrine, bassi livelli di emoglobina, disfunzione renale con alterazione della creatinina sierica; tuttavia, le prove sono scarse e limitate ad un piccolo numero di studi.

È stato anche riportato che il **virus dell'herpes simplex** (HPV) aumenta il rischio di sviluppare mucosite orale, con i pazienti HPV+ segnalati per avere un rischio aumentato di 6,8 volte di mucosite grave dopo chemioradioterapia.

Riguardo le **variabili correlate al tumore**, la localizzazione della neoplasia, le sue dimensioni e lo stadio del tumore sono stati riportati come predittori di mucosite orale.

Anche la **modalità di trattamento** è stata identificata come importante predittore di mucosite: la chemioterapia concomitante (in particolare, cisplatino e cetuximab) aumenta il rischio di mucosite orale e la radioterapia convenzionale 2D/3D è associata a mucosite più grave rispetto alla radioterapia a intensità modulata (IMRT). I regimi di condizionamento completamente ablativo/mieloablativo (FAC/MAC) sono stati costantemente riportati come predittori di mucosite in persone con neoplasie ematologiche, in particolare quando contenevano etoposide, melfalan ad alte dosi, busulfan, doxorubicina o irradiazione corporea totale.

Sono state identificate chiare **relazioni dose-risposta** sia per mucosite orale che per mucosite gastro-intestinale, con dosi crescenti di melfalan, metotrexato e radiazioni, quest'ultime predittive di mucosite orale.

È interessante notare come alcuni studi abbiano riportato il potenziale effetto del **ritmo circadiano** sul rischio di mucosite, con la radioterapia somministrata la sera associata a

un grado più elevato di mucosite orale e associata perdita di peso nei pazienti con tumori della testa e del collo.

Anche i **fattori genetici** incidono nel rischio di mucosite, in particolare si stanno studiando le varianti farmacogenetiche (le mutazioni nelle vie di metabolismo dei farmaci sono state ampiamente descritte per la loro influenza sul rischio di mucosite, tra cui il citocromo P450), le varianti di segnalazione cellulare (geni correlati alla crescita cellulare e ai meccanismi di riparazione del DNA, come il genotipo NBN rs1805794) e le varianti immunogenetiche (relative a vie infiammatorie/immunitarie).

In generale, possiamo quindi dire che il rischio di sviluppare mucosite riflette la complessa interazione tra l'ospite, il microambiente tumorale e le specifiche caratteristiche del trattamento oncologico. Pertanto, sono fortemente necessarie ricerche coordinate con robusti approcci multipli al fine di poter progredire nell'offerta di cure di supporto sempre più efficaci e personalizzate.

1.6 Scale di valutazione della mucosite orale

Nella pratica clinica e nell'area della ricerca clinica, una corretta valutazione della mucosa orale è di fondamentale importanza, sia prima di iniziare il trattamento radioterapico e/o chemioterapico, sia per avere una solida base per poter effettuare confronti oggettivi futuri della tossicità e/o dell'efficacia degli eventuali trattamenti attuati contro la mucosite orale. Per fare questo, sono state introdotte una grande varietà di scale di valutazione del grado di mucosite orale, ma solo alcune di esse sono standardizzate e convalidate. Infatti, attualmente non esiste un unico strumento che venga utilizzato universalmente, cosa che crea confusione anche tra gli stessi operatori sanitari.

Le scale più utilizzate sono quelle di tipo numerico, che vanno ad assegnare un grado in base alla gravità di specifici segni o sintomi; queste scale sono di semplice utilizzo e hanno una forte propensione alla oggettività e alla riproducibilità. Esistono anche scale di tipo descrittivo, le quali sono difficilmente confrontabili, richiedono un livello di dimestichezza maggiore e una formazione specifica per garantire una certa riproducibilità e univocità nelle rilevazioni. Esistono anche scale miste, che vanno ad affiancare ad un approccio descrittivo uno specifico punteggio numerico. Le scale di valutazione maggiormente utilizzate a livello internazionale sono (Tabelle 1 e 2):

1. La scala **WHO** (World Health Organization);
2. La scala **NCI-CTCAE** (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria);
3. La scala **RTOG** (Radiation Therapy Oncology Group);
4. La scala **OMAS** (Oral Mucositis Assessment Scale);
5. La scala **OAG** (Oral Assessment Guide);

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

Tabella 1. Gradi di mucosite delle scale di valutazione più utilizzate.

CATEGORIA	VALUTAZIONE	MISURAZIONE	CLASSIFICAZIONE NUMERICA E DESCRITTIVA		
			1	2	3
Voce	Uditiva	Conversare con il paziente	Normale	Bassa o rauca	Difficoltà o dolore a parlare
Deglutizione	Osservazione	Chiedere al paziente di deglutire. Valutare il riflesso faringeo: premere delicatamente con l'abbassalingua la base della lingua	Deglutizione normale	Dolore alla deglutizione (Odinofagia)	Impossibilità a deglutire
Labbra	Visivo-Palpatoria	Palpare e osservare l'aspetto dei tessuti	Mucosa liscia, idratata e colorito roseo	Secche e screpolate	Ulcerate o sanguinanti
Lingua	Visivo-Palpatoria	Palpare e osservare	Colorito roseo,	Papille assenti o	Presenza di

		l'aspetto dei tessuti	mucosa idratata e papille presenti	ricoperte di aree biancastre. Presenza o meno di eritema	vesciche o mucosa screpolata
Saliva	Abbassalingua	Toccare il centro della lingua e il pavimento del cavo orale	Normale	Densa o vischiosa	Assente
Mucosa orale	Visiva	Osservare l'aspetto dei tessuti	Colorito roseo e idratata	Arrossata o ricoperta da aree biancastre. Ulcere assenti	Ulcere, presenza o meno di sanguinamento
Gengiva	Abbassalingua – visiva	Premere delicatamente le gengive con la punta dell'abbassalingua	Colorito roseo o compatta	Edematosa, presenza o meno di eritema	Sanguinamento spontaneo o successivo alla pressione
Denti o protesi	Visiva	Osservare i denti o l'area che sostiene la protesi	Puliti	Placca dentaria localizzata	Placca dentaria generalizzata
Viene eseguita la somma di tutti i punti: fino a 8 punti → nessuna mucosite; 9-16 punti → mucosite moderata; 17-24 punti → mucosite grave.					

Tabella 2. Scala OAG (Oral Assessment Guide).

1.7 Gestione della mucosite orale

La mucosite orale rimane un importante effetto collaterale delle terapie citotossiche utilizzate per combattere le neoplasie, incidendo negativamente nella qualità di vita dei pazienti. Basandosi su una rigorosa revisione sistematica della letteratura, nel 2014, la Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer e la International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) ha sviluppato delle Linee Guida pratiche basate sull'evidenza scientifica per la prevenzione ed il trattamento della mucosite causata da terapie oncologiche (30). La gestione della mucosite orale, condivisa all'interno di un gruppo multidisciplinare formato da più professionisti della salute, può essere così organizzata:

1. **Controllo dell'infiammazione e del dolore:** lo stato infiammatorio sta alla base dell'insorgenza della mucosite orale e viene espresso attraverso i principali sintomi di bruciore e dolore. Quest'ultimo non è da sottovalutare in quanto, se la sua intensità è rilevante, può incidere sulla qualità della vita, nonché sull'apporto nutrizionale. Vengono utilizzati sciacqui a base salina o con anestetici come, per esempio, la lidocaina al 2%. Gli agenti anestetici topici forniscono sollievo a medio termine; sono inoltre disponibili agenti topici bioaderenti della mucosa che, pur non essendo anestetici, garantiscono un sollievo immediato grazie alla riduzione del dolore e alla formazione di un rivestimento protettivo sulla mucosa. Le linee guida MASCC/ISOO vanno a sconsigliare l'uso di sucralfato nelle mucositi indotte dalle radiazioni, mentre nessuna raccomandazione è stata stilata per il suo uso nella chemioterapia (31,32). Spesso risulta necessario richiedere l'impiego di analgesici sistemici nelle forme di mucosite più gravi, nonché l'uso degli oppioidi. Infine, le linee guida MASCC/ISOO per il controllo del dolore nei

pazienti sottoposti a trapianto di cellule ematopoietiche suggeriscono l'utilizzo di morfina (33).

2. **Supporto nutrizionale:** un adeguato apporto nutrizionale è fondamentale per il mantenimento dell'integrità della mucosa, per la lotta alle infezioni e per favorire la riparazione dei tessuti lesi. Pertanto, la valutazione nutrizionale nel paziente sottoposto a trattamenti antitumorali risulta fondamentale, in quanto l'introito energetico può essere gravemente compromesso dal dolore, oltreché dall'eventuale presenza di alterazioni del gusto, perdita di appetito e di disfagia. I pazienti dovrebbero quindi essere indirizzati ad un dietista nutrizionista e/o medico nutrizionista per effettuare lo screening nutrizionale di base e ricevere un intervento educativo in tema di alimentazione (9).
3. **Decontaminazione orale:** diversi studi hanno dimostrato come il mantenimento di una buona igiene orale possa ridurre la gravità della mucosite orale (34-36). La decontaminazione orale può ridurre notevolmente la mucosite, riducendo a sua volta la batteriemia. Le linee guida MASCC/ISOO consigliano l'uso di un protocollo standardizzato di igiene orale, tramite l'utilizzo di strumenti quali spazzolini morbidi, filo interdentale e sciacqui non medicati. In aggiunta, gli stessi pazienti dovrebbero essere resi consapevoli dell'importanza del mantenimento di un'adeguata igiene orale. Riguardo all'uso di collutorio contenente clorexidina, le linee guida MASCC/ISOO ne sconsigliano l'utilizzo.
4. **Trattamento della xerostomia e dell'iposalivazione:** spesso i pazienti sviluppano xerostomia transitoria o permanente e iposalivazione. Questo può portare ad un peggioramento dello stato dei tessuti infiammati e aumentare il rischio di infezioni locali, peggiorando anche la funzione masticatoria per l'instaurazione di meccanismi antalgici;

5. **Scrupolosa igiene orale:** l'igiene orale è fondamentale anche nel programma generale di gestione della mucosite orale; a tal proposito esistono diversi prodotti in commercio che possono essere utilizzati in maniera proficua da questi pazienti, previa indicazione di professionisti del settore, in base alle situazioni cliniche specifiche;
6. **Gestione del sanguinamento orale:** nei pazienti affetti da mucosite orale si potrebbe verificare sanguinamento della mucosa, soprattutto in coloro che hanno trombocitopenia dovuta a chemioterapia ad alte dosi (come nel trapianto di cellule ematopoietiche). Il sanguinamento può essere adeguatamente controllato attraverso l'uso di agenti emostatici topici (37);
7. **Interventi terapeutici per la mucosite orale:** attualmente ci sono diverse sostanze e metodiche utilizzate per ridurre la gravità dei sintomi, in particolare la crioterapia (le linee guida MASCC/ISOO ne consigliano l'uso nei pazienti che manifestano mucosite e che vengono trattati con 5-fluorouracile, melfalan e edatrexate), i fattori di crescita (le linee guida MASC/ISOO consigliano l'utilizzo del fattore di crescita dei cheratinociti in pazienti con neoplasie ematologiche), agenti infiammatori e topici bioaderenti antinfiammatori (le linee guida MASC/ISOO raccomandano l'uso della benzidamina cloridrato nei pazienti trattati con dosi moderate di radiazioni), antiossidanti e low-level laser therapy (le linee guida MASC/ISOO ne consigliano l'utilizzo nei Centri che la supportano).

2. SCOPO DELLO STUDIO

In oncologia, una delle battaglie più impegnative è rappresentata dalla necessità di fronteggiare, in maniera corretta ed efficace, il danno provocato dalla mucosite, in particolare la mucosite del cavo orale, che può essere definita come una infiammazione della membrana mucosa caratterizzata dalla tendenza all'ulcerazione, che può provocare dolore, disfagia e difficoltà nell'articolazione della parola.

La patogenesi del danno della mucosa, conseguente alla chemio-radioterapia, è un complesso processo biologico che consiste in una cascata di eventi suddivisibili in cinque fasi consecutive: iniziazione, sovrastimolazione e generazione di messaggeri, trasmissione e amplificazione, ulcerazione e infiammazione e guarigione.

In generale, i pazienti con mucosite orale hanno una qualità di vita inferiore, con maggiori probabilità di avere esiti terapeutici negativi e incorrere in costi maggiori rispetto ai pazienti che non sviluppano questa condizione.

Mentre nuovi farmaci antitumorali entrano continuamente nella pratica clinica, solo poche opzioni terapeutiche sono disponibili per la prevenzione e il trattamento della mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia; in aggiunta, la mucosite orale è difficile da inquadrare in maniera standardizzata, in quanto esistono diverse scale per la sua valutazione, le quali generano confusione, sia nella pratica clinica che nella ricerca.

Per questi motivi, è essenziale fare chiarezza.

Al fine di sviluppare dei protocolli clinici per lo studio di molecole volte a prevenire l'insorgenza della mucosite orale, è necessario condurre una revisione critica della letteratura in merito a sostanze o terapie impiegate per la prevenzione e la gestione della mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia, in pazienti oncologici.

3. MATERIALI E METODI

Per questo studio sono stati presi in considerazione studi riguardanti i possibili trattamenti per la prevenzione delle mucosite orale indotta da chemioterapia e/o radioterapia in pazienti oncologici.

Tale ricerca è stata svolta utilizzando i più importanti database di articoli scientifici come Cochrane Library, PubMed, Scopus e Web of Science, prendendo in considerazione tutti i lavori fino al 30 maggio 2021.

Sono state impiegate le seguenti parole chiavi “oral mucositis”, “chemotherapy”, “radiotherapy”, “chemoradiotherapy” “prevention” e “prophylaxis”.

Due operatori hanno valutato estensivamente gli articoli ottenuti dalla ricerca bibliografica per selezionare quelli rispondenti ai criteri di inclusione: prevenzione, pazienti oncologici, studi clinici, mucosite orale, lingua inglese.

Gli articoli sono stati poi catalogati seguendo delle predefinite tabelle EXCEL, riassumendo i seguenti dati: tipo di terapia, tipo di tumore, tipo di trattamento, numero dei pazienti, tipo di studio e classificazione della mucosite orale.

4. RISULTATI

Dall'analisi della letteratura scientifica, sono stati selezionati 31 studi, di cui 26 trial randomizzati controllati (RCT), 1 trial non randomizzato, 2 studi analitici retrospettivi, 1 studio analitico prospettivo e 1 quasi esperimento, riassunti nella tabella 3.

In particolare, possiamo riassumere i risultati ottenuti andando a dividere gli studi per il tipo di trattamento utilizzato per prevenire l'insorgenza di mucosite orale indotta da radio e/o chemioterapia in pazienti oncologici, descritti nei sottocapitoli successivi.

In aggiunta, nel contesto degli studi volti a prevenire la comparsa della mucosite orale, alcuni hanno valutato l'efficacia di tali approcci anche nella gestione della mucosite orale conclamata. Pertanto, nel terzo sottocapitolo, vengono riportati i risultati inerenti alla terapia, estrapolati dai lavori già descritti nei primi due sottocapitoli.

4.1 Prevenzione della mucosite orale con supplementazione orale

Arbabi-Kalati et al. ed Ertekin et al. (38,39), in due RCT, hanno valutato l'efficacia della **supplementazione orale di solfato di zinco** nella prevenzione della mucosite orale e orofaringea, rispettivamente, in 50 pazienti con tumori misti (polmone, nasofaringe, cellule ematologiche, esofago, stomaco, prostata, seno) e in 27 pazienti con tumori della testa e del collo, sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia.

Nello studio di Arbabi-Kalati et al., dove è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale, l'intensità della mucosite nel gruppo di controllo è stata maggiore di quella osservata nel gruppo di studio, in particolare nell'ottava, nella dodicesima, nella sedicesima e nella ventesima settimana di chemioterapia ($p < 0,005$); inoltre, i pazienti che hanno ricevuto zinco hanno mostrato una diminuzione dei sintomi con l'aumentare del tempo.

Nello studio di Ertekin et al., dove è stata utilizzata la scala RTOG per la valutazione della mucosite orale, il solfato di zinco orale ritardava significativamente la settimana iniziale e riduceva la gravità della mucosite orofaringea indotta dalla radioterapia. La dose di radioterapia alla quale si è sviluppata la mucosite è stata maggiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo. La distinzione tra i due gruppi era statisticamente significativa ($p < 0,01$). Complessivamente, i risultati hanno mostrato che la supplementazione orale di solfato di zinco potrebbe essere utile nel ridurre l'insorgenza e la gravità della mucosite indotta da radiazioni e del disagio orale, in quanto risulta economica e facile da somministrare, senza gravi effetti collaterali.

Delavarian et al. (40), in un RCT in doppio-cieco, ha valutato l'effetto della **supplementazione orale di curcumina**, sotto forma di nanomicelle, nella prevenzione della mucosite orale in 32 pazienti adulti con tumori della testa e del collo, sottoposti a radioterapia. In questo studio è stata utilizzata la scala NCI-CTCAE v.2 per la valutazione

della mucosite orale. Nello studio è stato osservato un ritardo nell'insorgenza della mucosite orale per il gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo ($p = 0,002$). Infatti, all'interno del gruppo di controllo il 37,5% dei casi ha sviluppato mucosite orale di 1 grado dopo una settimana, con un aumento al 50% dopo 2 settimane. Differentemente, nel gruppo di studio, nessun paziente ha sviluppato mucosite dopo una settimana, e solo il 25% ha sviluppato mucosite di grado 1 dopo due settimane. È stata trovata una differenza statisticamente significativa nella gravità della mucosite tra i 2 gruppi a tutte le visite ($p < 0,05$); per esempio, la mucosite orale di grado 3 è stata osservata dopo tre settimane nel gruppo di controllo (50% dei casi), mentre nel gruppo di studio è stato raggiunto questo grado dopo quattro settimane (33% dei casi). I risultati hanno mostrato che la curcumina, sotto forma di nanomicelle, potrebbe essere un agente efficace nella prevenzione della mucosite orale, nel ritardo del suo esordio e nella riduzione della sua gravità, ben tollerata e senza effetti avversi. Inoltre, la migliore assunzione di cibo, a causa della ridotta mucosite orale, potrebbe essere la causa del minor calo ponderale dei partecipanti nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo.

Demir Dogan et al. (41) ha valutato in un RCT l'efficacia della **supplementazione orale a base di melassa di gelso nero** nella prevenzione della mucosite orale in 83 pazienti affetti da tumori della testa e del collo e trattati con radioterapia. In questo studio sono state utilizzate le scale NCI-CTCAE v.4 e OAG per la valutazione della mucosite orale. Nello studio, l'incidenza di mucosite orale era significativamente più alta nel gruppo di controllo rispetto al gruppo di studio alla terza, quarta e settima settimana di radio terapia (terza settimana [$\chi^2 = 7,55$, $p = 0,006$]; quarta settimana [$\chi^2 = 7,83$, $p = 0,005$] e settima settimana [$\chi^2 = 12,67$, $p = 0,0001$]). Inoltre, la gravità della mucosite orale era significativamente maggiore nel gruppo di controllo rispetto al gruppo di studio alla quarta e sesta settimana di trattamento (Grado 0-1 vs. Grado 2-3 per la quarta settimana

$[\chi^2 = 6,18, p = 0,01]$; per la sesta settimana $[\chi^2 = 7,24, p = 0,007]$; Grado 0 vs Grado 1 vs G2-3 per la quarta settimana $[\chi^2 = 10,19, p = 0,006]$ e per la sesta settimana $[\chi^2 = 7,57, p = 0,02]$). Le analisi di regressione graduale di Cox hanno mostrato che l'uso della melassa di gelso nero era l'unico fattore indipendente e significativo nella prevenzione della mucosite nei pazienti con tumore della testa e del collo sottoposti a radioterapia (risk ratio 0,63; Intervallo di confidenza (IC) 95%: 0,40-0,98). La melassa di gelso nero sembrerebbe determinare una riduzione del 38% nella formazione della mucosite, nonché una minor sensibilità gengivale e dolore. La melassa di gelso nero potrebbe essere un intervento efficace nella prevenzione della mucosite orale in questo tipo di pazienti.

Giles et al. e Trotti et al. (42,43), in due RCT multinazionali in doppio-cieco di fase III, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di una **supplementazione orale a base di Iseganaan**, nella prevenzione della mucosite orale, rispettivamente, in 323 pazienti con tumori misti e in 511 pazienti con tumori della testa e del collo, sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia.

Nello studio di Giles et al., dove è stata utilizzata la scala NCI-CTCAE per la valutazione della mucosite orale, centodue pazienti (32%) sono stati colpiti da un errore di somministrazione del farmaco, causato da un sistema di allocazione computerizzato difettoso. Tra i pazienti, analizzati in base all'assegnazione della randomizzazione, il 43% e il 33% dei pazienti con Isegaran e placebo, rispettivamente, non hanno sviluppato la mucosite orale ulcerosa ($p = 0,067$). Su una scala a 11 punti, i pazienti con Isegaran hanno sperimentato meno dolore alla bocca (3.0 e 3.8 $\{p = 0,041\}$), dolore alla gola (3.8 e 4.6 $\{p = 0,048\}$) e difficoltà a deglutire (3.9 e 4.7 $p = 0,074$), rispetto ai pazienti trattati con placebo. In base alla scala NCI-CTCAE, i pazienti con Isegaran hanno riportato punteggi di stomatite più bassi (1,6 e 2,0 $\{p = 0,013\}$). Inoltre, è stato ben tollerato e non è stato

rilevato alcun assorbimento sistemico; pertanto, i risultati suggeriscono che Isegran sembrerebbe sicuro e potrebbe prevenire la mucosite orale.

Nello studio di Trotti et al., dove è stata utilizzata la scala NCI-CTCAE v.2 per la valutazione della mucosite orale, la soluzione orale a base di Isegran era sicura ma non riduceva il rischio di sviluppare mucosite orale ulcerosa rispetto al placebo. L'igiene orale intensificata sembra aver ridotto il rischio e la gravità della mucosite orale. I risultati suggeriscono che l'intervento antimicrobico potrebbe non influenzare in modo significativo la patogenesi della mucosite orale indotta dalle radiazioni.

Koby-Bulut et al. e Rashad et al. (44, 45), rispettivamente in un quasi esperimento con un gruppo di controllo e in un RCT, hanno valutato l'efficacia dell'igiene orale realizzata con una **supplementazione orale di miele**, nella prevenzione della mucosite orale, rispettivamente, in 76 pazienti pediatriche con tumori ematologici e in 40 pazienti con tumore della testa e del collo, sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia. Nello studio di Koby-Bulut et al., dove è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale, dai risultati è emerso che i gradi di mucosite orale dei pazienti nel gruppo di studio prima che si verificasse la medesima, diminuivano gradualmente dopo l'inizio dell'uso del miele il primo giorno e che esisteva una differenza significativa tra i giorni di follow-up e i gradi di mucosite orale ($p < 0,05$). I gradi di mucosite orale dei pazienti nel gruppo di controllo sono gradualmente aumentati al quarto, ottavo e dodicesimo giorno, ma sono diminuiti leggermente al sedicesimo e ventunesimo giorno. La differenza tra i giorni di follow-up e i gradi di mucosite orale era significativa ($p < 0,001$). Al contrario, il grado di mucosite orale era considerevolmente più basso dopo il quarto giorno di follow-up tra i bambini nel gruppo di studio e la differenza tra i gruppi sperimentale e di controllo era significativa ($p < 0,001$). I risultati hanno confermato l'ipotesi "l'igiene orale con il miele previene e cura lo sviluppo della mucosite nei bambini che stanno ricevendo la

chemioterapia". Sembrerebbe, quindi, che il miele potrebbe essere efficace nel prevenire lo sviluppo di mucosite orale indotta da radio/chemioterapia in pazienti pediatrici.

Nello studio di Rashad, dove è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale, dai risultati è emerso che nel gruppo di studio nessun paziente ha sviluppato mucosite di grado 4 e solo in tre (15%) hanno sviluppato mucosite di grado 3. Diversamente, nel gruppo di controllo, tre pazienti (15%) hanno sviluppato mucosite di grado 4 e nove pazienti (45%) hanno sviluppato mucosite di grado 3. C'era una significativa riduzione nel grado 3 e 4 nel gruppo di studio. La terapia di cinque pazienti del gruppo di controllo (25%) è stata interrotta a causa della mucosite da radiazioni, rispetto a nessuna nel gruppo di trattamento. Il tempo mediano di interruzione è stato di sette giorni (intervallo da quattro a dieci giorni). Questi pazienti hanno richiesto la nutrizione artificiale (enterale e parenterale) e una supplementazione nutrizionale. I risultati di questo studio hanno quindi mostrato che il miele potrebbe ridurre notevolmente l'incidenza della mucosite orale indotta da radio-chemioterapia di 3 e 4. Il miele, in aggiunta, differisce dagli altri agenti in quanto è semplice, sicuro ed economico. Piredda et al. (46), in un RCT, ha valutato la sicurezza, la tollerabilità e l'aderenza alla **supplementazione orale di propoli**, in 60 pazienti con carcinoma mammario in trattamento con doxorubicina e ciclofosfamide, testando l'efficacia clinica preliminare della propoli nella prevenzione della mucosite orale e valutando prospetticamente l'incidenza della stessa. In questo studio è stata utilizzata la scala NCI-CTCAE v.4 per la valutazione della mucosite orale, modificata per differenziare tra sintomi asintomatici (grado 0) e lievi (grado 1). Nessun paziente nel gruppo di studio ha sviluppato mucosite orale di grado superiore a grado 1 durante il primo ciclo; quindi, le ipotesi di studio sono state soddisfatte (non più di due pazienti con mucosite orale > grado 1). Nel gruppo di controllo, durante il primo ciclo è stata sviluppata una mucosite maggiore di grado 1 in

cinque pazienti (16,7%; n = 4 grado 2, n = 1 grado 3) ($p = 0,02$). L'incidenza di mucosite di grado 1-grado 3 è stata del 43,3% e quella di mucosite grave (grado 3) è stata del 3,3% nel gruppo di controllo. La propoli è stata ben tollerata e accettata dalla maggior parte dei pazienti che sono stati felici di assumere una terapia di supporto naturale, nota e sicura. Il 33% (n = 9) desiderava continuare la profilassi con propoli durante i cicli successivi. La valutazione dell'incidenza prospettica di mucosite orale di grado \geq grado 1 durante i cicli 2-8 ha mostrato incidenze più elevate ($p < 0,001$) durante i cicli 2 (25%) e 5 (45,8%). Solo un paziente, che aveva una mucosite orale di grado 2 durante i primi quattro cicli, ha sviluppato una mucosite grave (grado 3) dal quinto all'ottavo ciclo. L'incidenza di mucosite di grado 1 o superiore durante i cicli da 2 a 8 non era significativamente differente tra il gruppo di studio e quello di controllo ($p = 0,703$). La propoli, insieme al bicarbonato, è risultata sicura, ben tollerata e potrebbe essere efficace nella prevenzione della mucosite orale in questi pazienti, oltre che naturale, innocua, economica e ben accettata.

Rezaeipour et al. (47), in un RCT in triplo-cieco, ha valutato l'efficacia della supplementazione orale di un composto a base di erbe, contenente *Alcea digitata* Alef e *Malva sylvestris* L., nella prevenzione della mucosite orale, in 23 pazienti con tumore della testa e del collo, sottoposti a radioterapia. In questo studio è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale. Nello studio, dalla seconda settimana i pazienti nel gruppo di controllo hanno manifestato una mucosite più severa rispetto al gruppo di studio ($p < 0,05$). Dopo l'analisi dei dati, è stato riscontrato che l'effetto del composto a base di erbe, l'effetto temporale e l'interazione tempo-composto a base di erbe sul punteggio medio della mucosite erano statisticamente significativi ($p < 0,0001$). Inoltre, la media della gravità della mucosite ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi, cioè il punteggio della mucosite nel gruppo di controllo era più alto del

gruppo di studio in ogni controllo settimanale ($p < 0,0001$). In aggiunta, l'effetto tempo è stato significativo solo nel gruppo di controllo ($p < 0,0001$) e nel gruppo sperimentale non ci sono state differenze significative nel punteggio della mucosite durante lo studio ($p = 0,2366$). I risultati indicano che non solo il grado della mucosite orale era significativamente minore nel gruppo di studio rispetto a quello di controllo, ma è rimasto anche invariato durante lo studio. L'uso di queste due erbe non ha mostrato effetti collaterali significativi nei pazienti. L'uso di queste erbe potrebbe essere efficace nella prevenzione della mucosite orale e potrebbe ridurre la severità e le complicazioni di questa condizione.

Vidal-Casariago et al. (48), in uno studio analitico di coorte retrospettivo, ha valutato l'efficacia della **supplementazione orale di glutammina** nella diminuzione della prevalenza e della gravità della mucosite (orale ed esofagea) in 117 pazienti con tumori misti (tumori della testa, del collo, del torace e tumori ematologici), sottoposti a radioterapia. Inoltre, è stata valutata l'efficacia di preservare lo stato nutrizionale e le interruzioni della radioterapia. In questo studio è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale. Nel complesso, la glutammina è stata associata a una significativa riduzione di mucosite, perdita di peso e nutrizione enterale. La differenza di rischio per lo sviluppo di mucosite orale nei pazienti trattati con glutammina rispetto ai controlli era -9,0% (IC 95%: da -18,0% a -1,0%) e per esofagite acuta indotta da radiazioni era -14,0% (IC 95%: da -26,0% a -1,0%). La maggior parte dei pazienti che non ricevevano glutammina hanno sviluppato una grave malnutrizione rispetto a chi la riceveva, ma non c'erano differenze in altri esiti come l'interruzione della radioterapia, l'ospedalizzazione, l'uso di analgesici oppioidi o la morte durante la radioterapia. La glutammina potrebbe avere un effetto protettivo durante la radioterapia, riducendo il

rischio e la gravità della mucosite orale e dell'esofagite acuta indotta da radiazioni, prevenendo la perdita di peso e riducendo la necessità di supporto nutrizionale.

Wang et al. (49), in un RCT, ha valutato l'efficacia di un **decotto di Chining "CHIN"**, nella prevenzione della mucosite orale, in 70 pazienti con tumore della testa e del collo sottoposti a radioterapia. In questo studio è stata utilizzata la scala NCI-CTCAE v.4 per la valutazione della mucosite orale. I pazienti nel gruppo di studio hanno avuto una remissione prominente del dolore orale e del grado di mucosite su ciascun punto di osservazione rispetto a quelli del gruppo di controllo ($p < 0,01$). La xerostomia è diminuita notevolmente nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,01$). L'indice di massa corporea nel gruppo di trattamento ha mostrato un vantaggio rispetto al gruppo di controllo dopo la radioterapia, ma non vi era alcuna significatività statistica ($19,8 \pm 3,26$ vs $18,8 \pm 2,5$ kg/m², $p = 0,153$). I risultati hanno rivelato che CHIN potrebbe avere un notevole vantaggio clinico nella prevenzione della mucosite orale e nella riduzione del dolore orale. I risultati hanno anche dimostrato che CHIN potrebbe alleviare la xerostomia orale e migliorare le condizioni fisiche.

Zheng et al. (50), in un RCT in doppio-cieco, ha valutato l'efficacia di una supplementazione orale a base di **compresse di Shuanghuabaihe** nella prevenzione della mucosite orale in 239 pazienti con carcinoma nasofaringeo localmente avanzato, sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia. In questo studio sono state utilizzate le scale NCI-CTCAE v.3 e OAG per la valutazione della mucosite orale. L'incidenza della mucosite orale durante lo studio si è dimostrata significativamente minore nel gruppo di studio (85%, CI 95%: 78,6-91,4) rispetto al gruppo di controllo (96,6%, CI 95%: 93,4-99,9; $p = 0,0028$). La mediana di latenza è stata di 28 giorni nel gruppo di studio e di 14 giorni nel gruppo placebo (IC 95%: 0,12-0,23; $p < 0,0001$). Rispetto al placebo, le compresse di Shuanghuabaihe hanno ridotto significativamente i punteggi di gravità della

mucosite orale registrati dai ricercatori (24,0 [0,0-67,8] vs. 57,5 [0,0-98,0], $p < 0,0001$), infermieri a tempo pieno (OAG: 462.0 [392,0-664,7] vs. 520.4 [392.0-714.0], $p < 0,0001$) e pazienti (dolore della bocca e della gola: 4.0 [0-10] vs. 6.0 [0-10], $p < 0,0001$). Non sono stati osservati eventi avversi gravi e l'incidenza di eventi avversi gastrointestinali lievi/moderati associati alle compresse di Shuanghuabaihe è stata del 3,3%. I risultati hanno dimostrato che la compressa di Shuanghuabaihe è statisticamente superiore a un placebo nella prevenzione della mucosite orale.

4.2 Prevenzione della mucosite orale con altri approcci

Sung et al. (51), in un RCT in doppio-cieco, ha valutato l'efficacia della **vitamina E topica** nella prevenzione della mucosite indotta da chemioterapia, in 16 pazienti pediatriche con tumori misti, con una nuova metodologia appropriata per lo studio di condizioni rare, vale a dire la combinazione di "n-of-1", utilizzando la metanalisi Bayesiana. In questo studio sono state utilizzate la scala WHO e una scala a 5 punti per la valutazione della mucosite orale. Andando a misurare il punteggio obiettivo della mucosite nei giorni 7, 10 e 17, il punteggio medio osservato della mucosite associata alla vitamina E era di 0,1 unità in meno (0,2 per la vitamina E, e 0,3 per il placebo su una scala da 0 a 5) rispetto al punteggio medio della mucosite associato con placebo. La vitamina E è stata associata a un rapporto di punteggi medi di 0,90 (95% Credible region 0,57, 1,37). C'era una probabilità del 73% che la vitamina E fosse associata a meno mucosite rispetto al placebo, che non soddisfaceva i criteri definiti *a priori* di una probabilità $> 95\%$ per l'evidenza di efficacia. In termini di prove definite *a priori* di una differenza clinicamente importante, c'era solo una probabilità del 35% che la vitamina E fosse associata ad una diminuzione di almeno il 20% della mucosite. Infine, i gradi della scala WHO erano simili nei cicli di vitamina E e placebo, con punteggi medi di 0,4 in ciascun gruppo. Dei 16 partecipanti,

13/16 (81%) hanno avuto mucosite durante uno dei cicli di studio. Delle 657 valutazioni soggettive eseguite, la proporzione di giorni con qualsiasi mucosite secondo la scala WHO era 88/333 (26%) nel gruppo vitamina E ed 84/324 (26%) nel gruppo placebo. La percentuale di giorni con mucosite grave (grado 3 o 4) era bassa ed era simile nei gruppi vitamina E (5/324, 1,5%) e placebo (7/333, 2,1%). Secondo questo studio, la vitamina E topica non ha ridotto la mucosite nei bambini sottoposti a chemioterapia contenente doxorubicina e non dovrebbe essere utilizzata nel contesto clinico per questo scopo.

Braga et al. e Fidler et al. (52, 53), rispettivamente in un RCT di fase II e in un RCT in doppio-cieco di fase III, hanno valutato l'efficacia di un **collutorio a base di Camomilla** nella prevenzione della mucosite orale indotta da chemioterapia, rispettivamente, in 40 pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) allogenico per tumori ematologici e in 164 pazienti trattati con 5-fluorouracile (5-FU). Nello studio di Braga et al., dove è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale, lo scopo era proprio quello di identificare il dosaggio dell'estratto liquido di *Chamomilla recutita* necessario per la riduzione dell'incidenza e dell'intensità della mucosite orale (0,5%, 1% o 2%). L'incidenza della mucosite era inferiore nel gruppo che ha ricevuto il collutorio a un dosaggio dell'1% (n = 3, 30%), rispetto al gruppo di controllo (n = 9, 90%) (p = 0,01). Quattro pazienti (40%) che hanno ricevuto il dosaggio del 2% non hanno mostrato segni o sintomi di mucosite. In termini di intensità della mucosite, il gruppo che ha ricevuto il dosaggio dell'1% aveva punteggi significativamente più bassi sulla scala WHO rispetto al gruppo di controllo. Questo gruppo ha avuto anche meno giorni di mucosite (media 1,9 giorni; mediana 0 giorni) rispetto al gruppo di controllo (media 5,7 giorni; mediana 5 giorni; p = 0,01). Infine, il gruppo di dosaggio all' 1% aveva il minor numero di lesioni ulcerative (n = 3, 30%), mentre il gruppo di controllo aveva il maggior numero di pazienti con ulcerazione (n = 7, 70%). I risultati mostrano che l'uso di un

collutorio contenente l'estratto liquido di *Chamomilla recutita* alla dose dell'1% (equivalente a 0,108 mg di apigenina-7-glucoside per millilitro di prodotto) potrebbe essere associato alla ridotta incidenza, intensità e durata di mucosite in pazienti adulti sottoposti a trapianto allogenico. La formulazione è stata bene tollerata, sicura e senza lo sviluppo di effetti avversi severi. Nello studio di Fidler et al., dove è stata utilizzata una scala a 5 punti per la valutazione della mucosite orale, non è stata trovata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. I risultati di questo studio non sono stati, quindi, in grado di supportare l'ipotesi che la camomilla possa ridurre la mucosite orale indotta da 5-FU.

Rao et al. (54), in un RCT, ha valutato l'efficacia di un **collutorio a base di curcuma** nella prevenzione della mucosite orale, in 80 pazienti con tumori della testa e del collo sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia, utilizzando come confronto una soluzione di iodio-povidone diluita 1:100 (betadine 1 ml e 100 ml di acqua; condizione di confronto attivo). In questo studio è stata utilizzata la scala RTOG per la valutazione della mucosite orale. L'insorgenza di mucosite orale è stata ritardata nei pazienti che usavano la curcuma, con una differenza statisticamente significativa tra i gruppi durante lo studio. Inoltre, nel gruppo di studio, solo 14 dei 39 pazienti hanno sviluppato mucosite intollerabile, mentre nel gruppo che utilizzava iodio-povidone, 34 dei 40 pazienti hanno sviluppato mucosite intollerabile in maniera statisticamente significativa ($p < 0,0001$). Il numero di giorni di trattamento persi era $7,25 \pm 0,56$ e $7 \pm 0,00$ giorni, rispettivamente, per il gruppo iodio-povidone e per quello con la curcuma ed era statisticamente non significativo. Inoltre, è stato anche osservato che rispetto al gruppo iodio-povidone ($4,45 \pm 2,15$), la perdita di peso era inferiore nel gruppo di studio ($3,92 \pm 2,13$) ed era statisticamente significativa ($p < 0,001$). I risultati hanno mostrato che il risciacquo regolare con la curcuma potrebbe

essere efficace nel prevenire l'infiammazione acuta della mucosa indotta dalle radiazioni, con un buon profilo di sicurezza e ampia accettabilità da parte dei pazienti.

Hosseinjani et al. (55), in un RCT in doppio-cieco, ha valutato l'effetto di un **collutorio all'eritropoietina** sull'incidenza, sulla gravità e sulla durata della mucosite orale in 80 pazienti con tumori ematologici (linfoma non-Hodgkin, malattia di Hodgkin (HD) o mieloma multiplo), sottoposti a HSCT. In questo studio è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale. L'incidenza di mucosite orale (gradi 1-4) nel gruppo di studio e nel gruppo di controllo era significativamente diversa (27,5% vs 77,5%, $p < 0,001$). Le differenze tra i gradi medi giornalieri di mucosite orale sono state significative dal giorno 7 al giorno 13 dopo la somministrazione di alte dosi di chemioterapia nei gruppi di studio. È stata notata anche una diminuzione significativa dell'incidenza dei gradi 2-4 nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo ($p = 0,003$). Quattro pazienti nel gruppo di controllo hanno manifestato mucosite di grado 4, mentre nessuno dei pazienti nel gruppo di studio ha sviluppato questo grado. Tuttavia, la minore incidenza di mucosite grave (gradi 3 e 4) nel gruppo di studio era marginalmente significativa ($p = 0,077$). La media di altri due parametri, inclusi il punteggio di mucosite orale di intensità massima (0,60 vs 1,67) e il punteggio di intensità media (0,47 vs 1,28) era significativamente inferiore nel gruppo di studio ($p < 0,001$). Anche la durata media della mucosite orale era significativamente più breve tra i pazienti del gruppo di studio (1,92 vs 5,42 giorni, $p < 0,001$). I risultati hanno indicato che il collutorio all'eritropoietina potrebbe ridurre significativamente l'incidenza di mucosite orale, il suo punteggio di intensità medio e massimo e la sua durata complessiva.

Epstein et al. e Kazemian et al. (56, 57), in due RCT in doppio-cieco, hanno valutato la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del **risciacquo orale con Benzidamina** nella prevenzione della mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia,

rispettivamente in 172 pazienti e 81 pazienti con tumori della testa e del collo. Nello studio di Epstein et al., dove è stata utilizzata una scala a 4 punti per la valutazione della mucosite orale, durante la radioterapia convenzionale, nei regimi fino a dosi cumulative di 5000 (cGy), la Benzidamina ha significativamente ridotto l'eritema e l'ulcerazione di circa il 30% rispetto al placebo ($p=0,006$). Più del 33% dei soggetti nel gruppo di studio non è andato incontro a ulcerazione, rispetto al 18% dei soggetti nel gruppo di controllo ($p= 0,037$); inoltre, la Benzidamina ha ritardato significativamente l'uso di analgesici sistemici rispetto al placebo ($p < 0,05$). La Benzidamina non è risultata efficace nei soggetti che ricevono dosi di radioterapia accelerata (≥ 220 cGy/giorno). L'incidenza di eventi avversi tra i gruppi era comparabile senza differenze significative. L'interruzione precoce a causa di eventi avversi si è verificata nel 6% dei soggetti nel gruppo di studio e nel 5% dei soggetti nel gruppo di controllo. con un decesso (correlato alla diagnosi primaria) in un soggetto nel gruppo di controllo. Secondo questo studio, il risciacquo orale con la Benzidamina era sicuro, efficace e ben tollerato e potrebbe essere utilizzata per la prevenzione della mucosite orale.

Nello studio di Kazemian et al., dove è stata utilizzata la scala RTOG per la valutazione della mucosite orale, nel gruppo di studio, la frequenza di mucosite di grado ≥ 3 è stata del 43,6% rispetto al 78,6% del gruppo di controllo ($p = 0,001$). Il grado ≥ 3 era 2,6 volte più frequente nel gruppo di controllo. L'intensità della mucosite è aumentata fino alla quarta settimana di trattamento in entrambi i gruppi fino al grado 2. Nel gruppo di studio, il grado della mucosite è stato approssimativamente costante fino alla fine della terapia; diversamente, nel gruppo di controllo è passato al grado 3 ($p < 0,001$). Il grado più alto di mucosite durante il tempo di trattamento era significativamente diverso tra i due gruppi ($p = 0,049$). L'intervallo mediano all'osservazione della mucosite di grado 2 è stato di 24 giorni nel gruppo di controllo e 28 giorni nel gruppo di studio ($p = 0,12$). Il risciacquo

orale con Benzidamina è risultato efficace, sicuro e ben tollerato dai pazienti e potrebbe essere utilizzato nella prevenzione della mucosite orale in questi pazienti.

Javadzadeh et al. (58), in un RCT in triplo-cieco, ha valutato l'effetto preventivo e terapeutico di un **collutorio con estratto a base di propoli** nella mucosite indotta da radioterapia, in 20 pazienti con tumore della testa e del collo. In questo studio è stata utilizzata la scala NCI-CTCAE per la valutazione della mucosite orale. Il grado della mucosite alla fine di ogni settimana nel gruppo di studio era significativamente inferiore rispetto al gruppo di controllo. Nel gruppo di studio, l'80% dei pazienti non ha mostrato evidenza di mucosite durante il corso di radioterapia. La perdita di peso è stata misurata in entrambi i gruppi; la perdita di peso media nel gruppo di studio è stata di 200 g (il 90% dei pazienti non ha mostrato alcuna perdita di peso), mentre nel gruppo di controllo la perdita di peso media è stata di 3,4 kg e la differenza è stata significativa ($p = 0,029$). Sommarariamente, i risultati suggeriscono che il collutorio a base di propoli è sicuro ed efficace nella prevenzione e nel trattamento della mucosite indotta da radioterapia.

Henke et al., Le et al. e Spielberger et al. (59, 60, 61) in tre RCT in doppio-cieco, hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della **somministrazione di Palifermin per via endovenosa**, per ridurre la mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia, rispettivamente in 186 pazienti con tumori della testa e del collo localmente avanzati, 188 pazienti con tumori della testa e del collo localmente avanzati e 212 pazienti con tumori ematologici sottoposti a trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, dopo aver ricevuto irradiazione totale del corpo e chemioterapia ad alte dosi.

Nello studio di Henke et al. dove è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale, una grave mucosite orale è stata osservata in 47 (51%) dei 92 pazienti a cui era stato somministrato palifermin e in 63 (67%) dei 94 a cui era stato somministrato placebo ($p= 0,027$). La palifermin ha ridotto la durata (mediana= 4,5 v 22,0 giorni) e ha

prolungato il tempo per lo sviluppo (mediana= 45 v 32 giorni) di mucosite grave. Né i punteggi del dolore alla bocca e alla gola riportati dai pazienti né le interruzioni del trattamento differivano tra i bracci di trattamento. Dopo un follow-up mediano di 32,8 mesi, si sono verificati 23 decessi (25%) in entrambi i bracci di trattamento e la malattia si è ripresentata rispettivamente in 25 (27%) e 22 (24%) pazienti trattati con palifermin e placebo. I risultati hanno mostrato che Palifermin potrebbe ridurre l'insorgenza di mucosite orale grave in questi pazienti.

Nello studio di Le et al. dove è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale, l'incidenza di mucosite orale grave era significativamente inferiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo (54% vs 69%; $p=0,041$). Nel gruppo di studio, il tempo mediano per la mucosite orale grave è stato ritardato (47 v 35 giorni), la durata mediana della mucosite orale grave è stata ridotta (5 vs 26 giorni) e l'incidenza della xerostomia di grado 2 è stata inferiore (67% v 80%), favorendo il palifermin; tuttavia, le differenze non erano significative. L'uso di analgesici oppioidi, i punteggi medi di dolore alla bocca e alla gola e la compliance alla chemioradioterapia non erano significativamente differenti tra i due gruppi. Gli eventi avversi sono stati simili tra i bracci (98%, palifermin; 93%, placebo). Gli eventi avversi correlati al farmaco in studio più comuni sono stati rash, vampate di calore e disgeusia. Dopo un follow-up mediano di 25,8 mesi, la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione erano simili tra i due gruppi. I risultati hanno indicato che Palifermin potrebbe ridurre l'incidenza della mucosite orale severa in questi pazienti.

Nello studio di Spielberger et al. dove sono state utilizzate le scale WHO, RTOG e WCCNR (Western Consortium for Cancer Nursing Research) per la valutazione della mucosite orale, l'incidenza di mucosite orale di grado 3 o 4 (scala WHO) è stata del 63% nel gruppo di studio e del 98% nel gruppo di controllo ($p<0,001$). Tra i pazienti con questo

grado di mucosite, la durata mediana della mucosite è stata di 6 giorni (intervallo da 1 a 22) nel gruppo di studio e 9 giorni (intervallo da 1 a 27) nel gruppo di collo. Tra tutti i pazienti, indipendentemente dall'insorgenza di mucosite, la durata mediana della mucosite orale di grado 3 o 4 (scala WHO) è stata di 3 giorni (intervallo da 0 a 22) nel gruppo di studio e di 9 giorni (intervallo, da 0 a 27) nel gruppo di controllo ($p < 0,001$). Rispetto al placebo, palifermin è stato associato a riduzioni significative dell'incidenza di mucosite orale di grado 4 (20% contro 62%, $p < 0,001$), dolore alla bocca e alla gola riferito dal paziente ($p < 0,001$), l'uso di analgesici oppioidi ($p < 0,001$) e l'incidenza dell'uso della nutrizione parenterale totale ($p < 0,001$). Gli eventi avversi, principalmente rash, prurito, eritema, disturbi della bocca e della lingua e alterazione del gusto, sono stati di gravità da lieve a moderata e sono stati transitori. In questo studio, i risultati hanno dimostrato che Palifermin potrebbe ridurre significativamente, in modo clinicamente significativo, la durata e l'incidenza della mucosite orale dopo chemioterapia e radioterapia intensive e trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche

Cerchietti et al. (62), in un RCT in doppio cieco, ha valutato la sicurezza e l'efficacia della **L-alanil-L-glutamina per via endovenosa**, nella prevenzione della mucosite orale in 29 pazienti con tumore della testa e del collo, sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia. In questo studio sono state utilizzate le scale WHO e OMS (Objective Mucositis score) per la valutazione della mucosite orale. I risultati hanno mostrato una differenza significativa nell'intensità della mucosite orale sviluppata nei pazienti del gruppo di controllo al gruppo di studio; la media dei tre valori della scala OMS più alti era 1,33 ($\pm 0,4$) vs 0,82 ($\pm 0,3$) rispettivamente per il gruppo di controllo e il gruppo di studio ($p = 0,044$). Le mediane per il grado della scala WHO più alto raggiunto erano 3 (intervallo interquartile [IQR], 2,5–4) vs. 2 (IQR, 1–3) per il gruppo di controllo e di studio, rispettivamente ($p = 0,035$). Il numero di pazienti con mucosite oggettiva grave ($OMS \geq$

1,5) e il numero di pazienti con mucosite di grado 4 della scala WHO erano significativamente più alti nel gruppo di controllo rispetto al gruppo di studio. Nove pazienti nel gruppo di controllo hanno richiesto l'alimentazione tramite sondino a causa della mucosite orale, rispetto a solo due nel gruppo di studio ($p = 0,020$). Non si sono verificati effetti avversi nei due gruppi. Dai risultati emersi, la L-alanil-L-glutamina per via endovenosa potrebbe essere una misura preventiva efficace per ridurre la gravità della mucosite orale.

Dos Reis et al. (63), in un RCT in doppio-cieco (studio pilota), ha confrontato la **crioterapia effettuata con infusione di camomilla** (*Chamomilla Recutita*) e la crioterapia effettuata solo con acqua, nella prevenzione della mucosite orale, in 38 pazienti con tumori dello stomaco e del colon retto, che ricevevano 5-fluorouracile e leucovorin. In questo studio è stata utilizzata la scala WHO per la valutazione della mucosite orale. Il 50% dei pazienti nel gruppo di controllo e il 30% nel gruppo di studio hanno sviluppato mucosite orale. Il punteggio del dolore alla bocca era più alto nei pazienti del gruppo di controllo in tutte le valutazioni ($p = 0,02$ per il giorno 8, $p = 0,09$ per il giorno 15 e $p = 0,14$ per il giorno 22). I pazienti nel gruppo della camomilla non hanno mai sviluppato mucosite di grado 2 o superiore. La presenza di ulcerazione era statisticamente significativa il giorno 8 (16% nel gruppo di controllo vs 0% nel gruppo di studio, $p = 0,10$), ma non nei giorni 15 e 22, sebbene l'11% avesse ancora ulcere nel gruppo di controllo e nessuna nel gruppo di studio. La crioterapia è stata ben tollerata da entrambi i gruppi e non è stata identificata alcuna tossicità correlata alla camomilla. Pertanto, la crioterapia con infusione di camomilla potrebbe ridurre l'insorgenza di mucosite orale, confrontata con la crioterapia con la sola acqua.

Okotamoto et al. (64) in uno studio analitico retrospettivo, ha valutato l'efficacia della **crioterapia** nella prevenzione della mucosite orale causata dalla chemioterapia DCF

(Docetaxel, Cisplatino, Fluorouracile) in 72 pazienti con tumore dell'esofago. In questo studio è stata utilizzata la scala NCI-CTCAE v.4 per la valutazione della mucosite orale. I risultati hanno indicato che l'incidenza di mucosite orale indotta da chemioterapia di tutti i gradi era significativamente più bassa nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo (24,1% vs. 71,4%, $p < 0,001$). Inoltre, anche l'incidenza della mucosite orale di grado 3 era significativamente più bassa nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo (0% vs. 28,6%, $p=0,001$). In aggiunta, l'incidenza di anoressia indotta dalla chemioterapia di tutti i gradi era significativamente inferiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo (22,4% vs 57,1%, $p = 0,037$). Anche l'incidenza di anoressia di grado 3 o più, che richiede nutrizione parenterale totale, è stata significativamente più bassa nel gruppo di studio (0% vs 28,6%, $p = 0,010$), così come l'incidenza di leucocitopenia di grado 3 o superiore (39,7% vs. 71,4%, $P = 0,040$). Non c'era alcuna differenza significativa tra i gruppi nell'incidenza di eventi avversi diversi da anoressia e leucocitopenia. Non c'era inoltre alcuna differenza significativa nella percentuale di pazienti che sono stati costretti a interrompere o ridurre la chemioterapia a causa di eventi avversi causati dalla terapia DCF (gruppo di studio vs. gruppo di controllo: 56,9% vs 64,3%, $p = 0,615$). I pazienti che ricevevano DCF con crioterapia tendevano a mostrare una migliore risposta clinica dopo la chemioterapia rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta. La crioterapia, conveniente, sicura ed economica, potrebbe essere un utile approccio profilattico per la mucosite orale indotta dalla chemioterapia nei pazienti con cancro esofageo.

Carvalho et al., Genot-Klastersky et al. e Simoes et al. (65, 66, 67) hanno valutato l'effetto della **terapia laser** in pazienti con vari tumori, sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia. Nello studio di Carvalho et al., un RCT in doppio-cieco, è stato valutato l'effetto della terapia laser a basso livello nella prevenzione e nel trattamento della mucosite orale in 70

pazienti con tumori della testa e del collo, confrontando due tra di loro due terapie laser (gruppo 1 e gruppo 2). In questo studio sono state utilizzate le scale WHO e NCI-CTCAE per la valutazione della mucosite orale. Secondo la scala WHO, i pazienti del gruppo 1 avevano un tempo medio di 13,5 giorni (intervallo 6-26 giorni) per presentare mucosite di grado 2 e i pazienti del gruppo 2 avevano un tempo medio di 9,8 giorni (intervallo 4-14 giorni) ($p = 0,005$). Dati simili sono stati osservati anche con la classificazione NCI-CTCAE. Per lo sviluppo di mucosite di grado 3 (scala WHO), i pazienti nel gruppo 1 e nel gruppo 2 hanno avuto un tempo medio di 23,6 giorni (intervallo 11-31 giorni) e 17,1 giorni (intervallo 10-31 giorni) ($p = 0,014$), rispettivamente. Secondo la scala NCI-CTCAE, i pazienti avevano un tempo medio di 19,1 giorni (intervallo 11-32 giorni) e 17,2 giorni (intervallo 8-33 giorni) ($p = 0,498$), rispettivamente. Nel confronto settimanale secondo la scala WHO, il gruppo 2 ha presentato una media del grado di mucosite significativamente più alta rispetto al gruppo 1 nelle settimane 2 ($p = 0,019$), 3 ($p = 0,005$) e 4 ($p = 0,003$). Inoltre, solo un paziente del gruppo 1 ha presentato mucosite di grado 4, che si è verificato nella settimana 5 di radioterapia. Tuttavia, nel Gruppo 2, sei pazienti (22,2%) avevano mucosite di grado 4. Sono state trovate differenze anche tra i due gruppi considerando la scala NCI-CTCAE, nelle settimane 2 ($p = 0,009$) e 4 ($p = 0,013$). Il grado di mucosite nel gruppo 2 era superiore a quello del gruppo 1. La percentuale di pazienti che presentavano il grado 1 era maggiore nel gruppo 1 nelle due classificazioni, per i gradi 2, 3 e 4 si è verificato il contrario. La classificazione NCI-CTCAE aveva una percentuale maggiore di grado 3 rispetto alla classificazione WHO. Secondo questo studio, la terapia laser a basso livello potrebbe essere efficace nella prevenzione della mucosite orale e del dolore durante radioterapia.

Nello studio di Genot-Klasterky et al. è stato indagato il potenziale beneficio dell'uso della terapia laser a bassa energia, in primo luogo attraverso un trial non controllato per

esplorare l'efficacia del laser a bassa energia per la prevenzione secondaria della mucosite orale in 26 pazienti con vari tumori solidi, trattati con chemioterapia, e che avevano manifestato mucosite grave durante un precedente trattamento identico; in secondo luogo, attraverso un RCT per il trattamento della mucosite orale in 36 pazienti con tumori ematologici sottoposti a radio-chemioterapia intensiva, prima del trapianto di cellule staminali ematopoietiche e che avevano sviluppato mucosite. In entrambi gli studi inclusi, è stata utilizzata la scala EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer scale) per la valutazione della mucosite orale. Nel primo trial, ovvero quando la terapia laser a bassa energia è stata somministrata come trattamento preventivo, la percentuale di successo è stata dell'81% (95% CI=61-93%). I risultati di questo primo trial suggeriscono che la terapia laser a bassa energia potrebbe essere un approccio efficace e sicuro per prevenire la mucosite orale derivante dalla chemioterapia.

Nello studio di Simoes et al., uno studio analitico prospettivo, è stato valutato l'effetto di diversi protocolli di fototerapia laser sul grado di mucosite orale e sul grado di dolore in 39 pazienti con tumore della testa e del collo sottoposti a radioterapia (prevenzione o trattamento). Per fare questo, sono stati utilizzati tre protocolli diversi di fototerapia laser. In questo studio è stata utilizzata la scala NCI-CTCAE per la valutazione della mucosite orale. Tutti i protocolli di fototerapia laser hanno portato al mantenimento dei punteggi della mucosite orale negli stessi livelli fino all'ultima sessione di radioterapia. Inoltre, la fototerapia laser tre volte alla settimana ha anche mantenuto i livelli di dolore. Tuttavia, i pazienti sottoposti a fototerapia laser una volta alla settimana hanno avuto un significativo aumento del dolore. Sommarariamente, la fototerapia laser a bassa potenza, quando applicato tre volte alla settimana, potrebbe mantenere i gradi di mucosite orale nei gradi 1 e 2. Inoltre, questa terapia frazionata previene anche l'aumento del dolore.

4.3 Trattamento della mucosite orale

Javadzadeh Bolouri et al. (58) ha valutato l'effetto non solo preventivo ma anche terapeutico di un **collutorio con estratto a base di propoli** nella mucosite orale in pazienti con tumori della testa e del collo sottoposti a radioterapia. Sommarariamente, i risultati suggeriscono che il collutorio a base di propoli è sicuro ed efficace nella prevenzione e nel trattamento della mucosite indotta da radioterapia.

Carvalho et al. (65), Genot-Klasterky et al. (66) e Simoes et al. (67) hanno valutato l'effetto della **terapia laser** nel trattamento della mucosite orale conclamata in pazienti con vari tumori, sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia.

Carvalho et al., ha valutato l'effetto della terapia laser a basso livello non solo per la prevenzione ma anche per il trattamento della mucosite orale in pazienti con tumori della testa e del collo. Secondo i risultati sopra descritti, la terapia laser a basso livello potrebbe essere utile nel controllo dell'intensità della mucosite orale e del dolore.

Genot-Klasterky et al., in uno dei due trial inclusi nello studio, ha valutato il potenziale beneficio della terapia laser a bassa energia per il trattamento della mucosite orale in pazienti con tumori ematologici sottoposti a radio-chemioterapia intensiva, come precedentemente descritto. In questo RCT, il tasso di successo terapeutico è stato dell'83% (IC 95%: 59-96%), che era significativamente diverso dal tasso di successo raggiunto nei pazienti del gruppo di controllo (11%; IC 95%: 1-35%); anche il tempo allo sviluppo della mucosite di grado 3 è stato significativamente più breve nel gruppo di controllo ($p < 0,001$). I risultati suggeriscono che la terapia laser a bassa energia potrebbe essere un approccio efficace e sicuro per trattare la mucosite orale derivante dalla chemioterapia.

Simoes et al. ha valutato l'effetto della fototerapia laser utilizzando tre diversi protocolli; in particolare, per i pazienti che manifestavano la mucosite orale con ulcere alla prima

vita, è stato utilizzato un protocollo che prevedeva l'associazione di fototerapia laser a bassa/alta potenza. I risultati hanno mostrato che l'associazione di fototerapia laser bassa/alta ha portato ad un aumento del tempo di guarigione ($p=0,04$). Complessivamente, la fototerapia laser a bassa potenza associato a laser ad alta potenza, quando applicato tre volte alla settimana, potrebbe mantenere i gradi di mucosite orale nei gradi 1 e 2.

Studio	Terapia	Tipo di tumore	Trattamento	Numero di pazienti	Tipo di studio	Classificazione mucosite
Arbabi-kalati F. et al. (2012)	C	Misti	Supplementazione orale di solfato di Zinco	50 (25 vs 25)	RCT in doppio-cieco	Criteri WHO
Braga FT. et al. (2015)	C-HSCT	Ematologici	Collutorio con estratto di <i>Chamomilla recutita</i>	40 (10 vs 10 vs 10 vs 10)	RCT di fase II in singolo-cieco	Criteri WHO
Carvalho P.A.G et al. (2011)	R + C	Testa e collo	Terapia laser a basso livello	70 (35 vs 35)	RCT in doppio-cieco	Criteri WHO + NCI-CTCAE
Cerchietti LC et al. (2006)	R + C	Testa e collo	L-alanil-L-glutammina per via endovenosa	29 (14 vs 15)	RCT in doppio-cieco	Criteri WHO + OMS
Delavarian Z. et al. (2018)	R	Testa e collo	Supplementazione orale di curcumina sotto forma di nanomicelle (nanocurcumina)	32 (16 vs 16)	RCT in doppio-cieco	Criteri NCI-CTCAE v.2
Demir Dogan M. et al. (2017)	R	Testa e collo	Supplementazione orale di melassa di gelso nero	83 (40 vs 43)	RCT	Criteri NCI-CTCAE v. 4
Dos Reis PE et al. (2016)	C	Stomaco e colon-retto	Crioterapia con infusione di camomilla	38 (20 vs 18)	RCT (studio pilota)	Criteri WHO
Ertekin MV. Et al.(2004)	R + C	Testa e collo	Supplementazione orale di solfato di Zinco	27 (15 vs 12)	RCT	Criteri RTOG
Epstein JB et al. (2001)	R	Testa e collo	Risciacqui orali con benzydamina	172 (84 vs 88)	RCT in doppio-cieco	Scala a 4 punti
Fidler P. et al. (1996)	C	Misti	Collutorio a base di camomilla	164 (82 vs 82)	RCT in doppio-cieco di fase III	/
Genot-Klastersky MT et al. (2008)	R + C	Solidi (primo trial) ed ematologici (secondo RCT)	Terapia laser a bassa energia	26 (primo trial) e 36 (18 vs 18) (secondo RCT)	Trial non controllato e RCT	Criteri EORTC
Giles FJ et al. (2003)	R + C	Misti	Supplementazione orale di Isegaran	323 (163 vs 160)	RCT in doppio-cieco di fase III	Criteri NCI-CTCAE
Henke M. et al. (2011)	R + C	Testa e collo	Palifermin per via endovenosa	186 (92 vs 94)	RCT in doppio-cieco	Criteri WHO
Hosseinjani H. et al. (2017)	C - HSCT	Ematologici	Collutorio all'eritropoietina	80 (40 vs 40)	RCT in doppio-cieco	Criteri WHO
Javadzadeh Bolouri A. et al. (2015)	R	Testa e collo	Collutorio con estratto a base acquosa di propoli	20 (10 vs 10)	RCT in triplo-cieco (studio pilota)	Criteri NCI-CTCAE
Kazemian A. et al., (2009)	R + C	Testa e collo	Collutorio a base di benzydamina	81 (40 vs 41)	RCT in doppio-cieco	Criteri RTOG

Kobyia-Bulut H. et al. (2016)	C	Ematologici	Supplementazione orale di miele	76 (37 vs 39)	Quasi esperimento	Criteri WHO
Le QT. Et al. (2011)	R + C	Testa e collo	Palifermin per via endovenosa	188 (94 vs 94)	RCT in doppio-cieco	Criteri WHO
Okamoto K. et al. (2019)	C	Esofago	Crioterapia	72 (58 vs 14)	Studio analitico retrospettivo	Criteri NCI-CTCAE v. 4
Piredda M. et al. (2017)	C	Seno	Supplementazione orale di propoli	60 (30 vs 30)	RCT (studio pilota)	Criteri NCI-CTCAE v. 4
Rao S. et al. (2014)	R + C	Testa e collo	Collutorio a base di curcuma	80 (40 vs 40)	RCT in singolo-cieco	Criteri RTOG
Rashad U. et al. (2008)	R + C	Testa e collo	Supplementazione orale di miele	40 (20 vs 20)	RCT	Criteri WHO
Rezaeipour et al. (2017)	R	Testa e collo	Supplementazione orale di <i>Alcea digitata</i> Alef. E <i>Malva sylvestris L.</i>	23 (12 vs 11)	RCT in triplo-cieco (studio pilota)	Criteri WHO
Simoies A. et al. (2009)	R	Testa e collo	Fototerapia laser	39 (16 vs 9 vs 14)	Studio analitico prospettivo	Criteri NCI-CTCAE
Spielberger R. et al. (2004)	R + C + C-HSCT	Ematologici	Palifermin per via endovenosa	212 (106 vs 106)	RCT in doppio-cieco di fase III	Criteri WHO + RTOG + WCCNR
Sung L. et al. (2007)	C	Misti	Vitamina E topica	16 (22 cicli vs 23 cicli)	RCT in doppio-cieco	Scala a 5 punti + Criteri WHO
Trotti A. et al. (2004)	R	Testa e collo	Supplementazione orale di Isegaran	511 (253 vs 171 vs 87)	RCT in doppio-cieco di fase III	Criteri NCI-CTCAE v. 2
Vidal-Casariago et al. (2013)	R	Misti	Supplementazione orale di glutamina	117	Studio di coorte retrospettivo	Criteri WHO
Wang C. et al. (2018)	R	Testa e collo	Decotto di Chining (CHIN)	70 (35 vs 35)	RCT	Criteri NCI-CTCAE v.4
Zheng B. et al. (2018)	R + C	Nasofaringeo	Supplementazione orale di Shuanghuabaihe	239 (120 vs 119)	RCT in doppio-cieco	Criteri NCI-CTCAE v. 3

Tabella 3. Articoli inclusi nella revisione della letteratura. Abbreviazioni: R = radioterapia; C = chemioterapia; C-HSCT = condizionamento per trapianto di cellule staminali ematopoietiche; (n. vs n.) = (n. nel gruppo di studio vs n. gruppo di controllo).

5. DISCUSSIONE

Negli ultimi anni un numero crescente di farmaci antitumorali è entrato nella pratica clinica mentre solo poche opzioni terapeutiche sono disponibili per la prevenzione e il trattamento della mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia. Inoltre, la maggior parte di queste opzioni terapeutiche non è supportata da un adeguato livello di evidenza scientifica, venendo continuamente messe in discussione. A complicare ulteriormente la questione va evidenziato come anche la valutazione clinica della mucosite orale risulta eterogenea, in quanto diverse scale sono state utilizzate nella pratica clinica e nella ricerca per individuare il grado di mucosite orale, ma nessuna di queste è ad oggi universalmente accettata. Visto il notevole impatto che la mucosite orale ha sui pazienti oncologici, diventa essenziale individuare delle strategie preventive per ridurre l'insorgenza. Nel presente studio, dopo un'attenta valutazione della più recente letteratura scientifica disponibile, è stata focalizzata l'attenzione sulla prevenzione della mucosite orale attraverso supplementazione orale, cercando di individuare degli adeguati interventi nutrizionali.

Diversi studi hanno valutato la **supplementazione orale di solfato di zinco** nella prevenzione della mucosite orale. Lo zinco, un elemento essenziale per la crescita fisiologica, la guarigione delle ferite, il mantenimento del sistema immunitario e altre funzioni vitali, sembrerebbe non solo aumentare la riepitelizzazione, ma ridurre anche l'infiammazione e l'attività batterica, inducendo una rapida guarigione delle ferite (68). In particolare, lo zinco monitora anche il sistema immunitario e i linfociti T e una diminuzione dei suoi livelli sierici porta alla linfopenia e al declino dell'immunità cellulare e umorale (69).

L'effetto del solfato di zinco orale è stato considerato anche per il trattamento delle lesioni orali; inoltre, la ricerca ha dimostrato che l'integrazione di zinco aiuta nel recupero delle

ferite della mucosa e nel trattamento della lingua (70). Lo zinco previene la perossidazione lipidica, sostituisce i metalli redox reattivi e induce la sintesi della metallotioneina (38, 39, 71-74). Secondo Arbabi-Kalati et al. ed Ertekin et al. (38,39), la supplementazione orale di solfato di zinco potrebbe essere utile nel ridurre l'insorgenza e la gravità della mucosite indotta da radioterapia e/o chemioterapia, rispettivamente, in pazienti con tumori misti e con tumori della testa e del collo. Mentre le linee guida MASCC/ISOO del 2014 corroboravano questi risultati (30), suggerendo che i supplementi sistemici di zinco per via orale possano essere di beneficio per prevenire la mucosite orale (livello di evidenza III), il loro aggiornamento nel 2020 (138) ha portato ad un'inversione di tendenza, indicando per lo zinco la dicitura NDP (*no guideline possible*). Pertanto, sono necessari ulteriori studi con elevato rigore metodologico per comprendere meglio l'efficacia dello zinco.

La **supplementazione orale di curcumina** è stata presa in considerazione per la prevenzione della mucosite orale. La curcumina [1,7-bis (4-idrossi-3-metossifenil) -1,6-eptadiene-3,5-dione] è un composto polifenolico e il principale pigmento giallo estratto dal rizoma della curcuma (*Curcuma longa*), che appartiene alla famiglia dello zenzero, Zingiberaceae (75). È stato dimostrato che la curcumina possiede diverse attività farmacologiche, tra cui effetti antiossidanti, antinfiammatori, antimicrobici e anticancerogeni. Tutte queste attività sembrano derivare dalla capacità della curcumina di regolare l'espressione di molecole coinvolte nella via infiammatoria e nell'apoptosi (76-78). Pertanto, la curcumina può portare alla down-regolazione delle citochine infiammatorie, tra cui il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) e l'interleuchina (IL)-1, IL-6 e IL-8, attraverso l'inibizione del recettore toll-like 4 (TLR4), fattore nucleare kappa B (NF- κ B) e attivazione della via di segnalazione della proteina chinasi attivata da mitogeni (79-82). Tuttavia, in condizioni fisiologiche, la curcumina mostra una

biodisponibilità limitata a causa della sua idrofobicità e scarso assorbimento, alto tasso di metabolismo e rapida clearance sistemica (82-85). Di conseguenza, si osservano livelli sierici e tissutali estremamente bassi di curcumina dopo somministrazione orale. Inoltre, la distribuzione tissutale e l'assorbimento della curcumina da parte dei diversi tessuti è un altro fattore determinante della sua biodisponibilità. Diversi mezzi, come l'uso di adiuvanti come piperina, nanoparticelle, liposomi, micelle e fosfolipidi complessi possono essere presi in considerazione per superare le sfide della biodisponibilità, nonché analoghi strutturali. Nello studio di Delavarian et al. (40), la curcumina sotto forma di nanomicelle (SinaCurcumin®) si è mostrata un agente efficace nella prevenzione della mucosite orale in pazienti adulti con tumori della testa e del collo sottoposti a radioterapia, nel ritardo del suo esordio e nella riduzione della sua gravità, oltre che essere ben tollerata e senza effetti avversi. Inoltre, il minor calo ponderale dei pazienti potrebbe essere spiegato proprio dalla riduzione della mucosite orale, determinando un miglioramento sotto il punto di vista nutrizionale. Sebbene le nanoparticelle di curcumina siano in grado di garantire un buon livello plasmatico della curcumina, gli sforzi di ricerca futuri dovrebbero concentrarsi su sistemi mirati di somministrazione per la curcumina.

Anche la **supplementazione orale a base di melassa di gelso nero** è stata presa in considerazione per la prevenzione della mucosite orale. La melassa di gelso nero è utilizzata, soprattutto in Turchia, come intervento tradizionale per il trattamento della mucosite da parte della popolazione locale. Gli effetti antinfiammatori e antiossidanti del gelso nero, per quanto riguarda il suo ricco contenuto di fenoli e flavonoidi, antociani, carotenoidi e acido ascorbico sono stati precedentemente dimostrati (86-88). Diversi benefici di questi componenti chimici, come gli effetti anti-nocicettivi, antiossidanti, antinfiammatori, antimicrobici, neuroprotettivi, epatoprotettivi e di protezione renale, sono stati dimostrati in precedenza (89,90). Yiğit et al. (86) ha anche mostrato l'attività

anticandida dell'estratto di gelso nero. Nello studio di Demir Dogan et al. (41), la supplementazione di melassa di gelso nero si è dimostrata efficace nella prevenzione della mucosite orale indotta da radioterapia in pazienti con tumori della testa e del collo. Questo risultato è in contrasto con Yuce Sari et al. (91) dove non è stato dimostrato un effetto significativo della melassa di gelso nero nella prevenzione della mucosite orale in pazienti con tumori della testa e del collo. Quest'ultimo studio ha alcune limitazioni come l'assenza di randomizzazione e una piccola dimensione del campione. Tuttavia, si consigliano ulteriori studi sperimentali per convalidare o confutare questi risultati.

Altri studi hanno valutato la **supplementazione orale a base di Iseganan** nella prevenzione della mucosite orale. Iseganan è un analogo strutturale sintetico della Protegrina-1 presente in natura (92, 93). Le protegrine sono peptidi naturali, con attività antimicrobica ad ampio spettro (94). Il loro meccanismo d'azione consiste nella rottura della membrana cellulare microbica, causando la lisi cellulare. Iseganan ha una rapida attività microbica nella saliva, è microbica contro un ampio spettro di flora orale endogena, compresi batteri e lieviti Gram-positivi e Gram-negativi; in aggiunta, può essere applicato alla cavità orale senza assorbimento sistemico rilevabile (92-95). Nello studio di Giles et al. (42), la supplementazione orale a base di Iseganan era risultata sicura e efficace nella prevenzione della mucosite orale in pazienti con tumori misti. Questi risultati si scontrano con quelli di Trotti et al. (43), dove Iseganan era sicuro ma non riduceva il rischio di sviluppare mucosite orale in pazienti con tumori della testa e del collo. Da qui, l'ipotesi che l'intervento antimicrobico potrebbe non influenzare in modo significativo la patogenesi della mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia. Questi ultimi risultati corroborano le linee guida MASCC/ISOO (30, 138), dove si raccomanda che l'utilizzo dell'antimicrobico Iseganan non sia effettuato nella prevenzione della mucosite orale in pazienti con neoplasia ematologica che ricevono

chemioterapia ad alte dosi con o senza irradiazione total-body seguiti da trapianto di cellule staminali autologhe o in pazienti che ricevono radioterapia o radiochemioterapia concomitante per una neoplasia del distretto testa-collo (livello di evidenza II).

Anche la **supplementazione orale di miele** è stata presa in considerazione per la prevenzione della mucosite orale. Fin dall'antichità, il miele è stato utilizzato dall'uomo sia come medicina che come cibo in varie culture (96). Diversi studi clinici supportano l'uso del miele per la prevenzione e/o il trattamento della mucosite indotta da chemio e/o radioterapia, poiché riportano una riduzione statisticamente significativa della mucosite tra i pazienti che hanno ricevuto miele rispetto ai gruppi di controllo. Questi studi indicano che il miele riduce il dolore ritardando l'ossigenazione dei tessuti bloccando l'esposizione della mucosa danneggiata all'ossigeno, attenuando così ustioni e ferite da pressione (45, 97, 98). Biswal et al. (99), ha suggerito che l'efficacia del miele nella riparazione delle ferite potrebbe essere dovuta alla sua natura igroscopica, viscosità, pH acido, che inibiscono la crescita dei batteri nella mucosa. Un'altra caratteristica che potrebbe contribuire è il fatto che contiene enzimi, fattori di crescita, vitamine e minerali che aiutano nella riparazione diretta della mucosa orale. Nello studio di Kobya-Bulut et al. (44), i risultati hanno confermato l'efficacia del miele nella prevenzione dello sviluppo di mucosite orale in pazienti pediatrici con tumori ematologici sottoposti a chemioterapia, nonché nella riduzione della sua gravità. Anche nello studio di Rasad et al. (45) il miele si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza della mucosite orale indotta da radiochemioterapia, in pazienti con tumori della testa e del collo. Nella revisione sistematica di Lima I.C.G.D.S. et al. (100), i risultati di due studi (97, 101) sono stati sintetizzati mediante metanalisi al fine di verificare se il miele previene e/o cura la mucosite orale da moderata a grave indotta da chemioterapia e/o radioterapia. I risultati favoriscono l'uso del miele ($p < 0,0001$, $I^2 = 42\%$). È stata osservata una riduzione del

67% della mucosite orale attraverso l'uso del miele. Per quanto riguarda gli effetti avversi del miele, spicca il suo potenziale cariogeno, considerando che i pazienti sottoposti a terapia antineoplastica mediante radioterapia, soprattutto nella regione della testa e del collo, possono presentare ipofunzione delle ghiandole salivari, xerostomia e carie indotta da radiazioni. In questo senso, è necessario che la supplementazione orale di miele sia di breve durata, associata ad un'adeguata igiene orale e ad un controllo professionale periodico al fine di ridurre il rischio di carie (97). Le linee guida MASCC/ISOO (138) evidenziano come il miele, applicato localmente e somministrato per via sistemica, sia stato suggerito per la prevenzione della mucosite orale in pazienti con tumori della testa e del collo che hanno ricevuto radioterapia o radiochemioterapia (livello di evidenza II). Alcuni degli RCT avevano una popolazione di pazienti mista, una piccola dimensione del campione e diverse fonti per il miele; quindi, le linee guida danno solo un suggerimento del suo utilizzo. Inoltre, sarebbe utile valutare l'effetto del miele in associazione ad altri trattamenti preventivi. Sicuramente, sono necessarie ulteriori ricerche sui benefici e sui danni di questo intervento.

La **supplementazione orale di propoli** è un altro trattamento preso in considerazione per la prevenzione della mucosite orale. La propoli è una sostanza resinosa raccolta dalle api dagli essudati delle piante e utilizzata per costruire e proteggere i propri alveari (102,103). L'uso della propoli come medicina naturale ha una lunga storia a causa delle numerose proprietà biologiche della sostanza, principalmente dovute ai suoi composti fenolici come i flavonoidi. La propoli, infatti, contiene resina e oli essenziali (50-55%), cera (25-35%), flavonoidi (10%), pollini (5%) e altre sostanze organiche e minerali (5%) (104, 105). Le proprietà biologiche della propoli possono essere dovute ad un effetto sinergico della miscela dei suoi componenti, per cui l'estratto totale ha un'attività maggiore di quella di un singolo costituente (106).

È stato riportato che la propoli ha proprietà immunomodulatorie (106, 107), antiossidanti (108), antimicrobiche (109), antivirali (110), antimicotiche (111), antiplacca (112), anestetiche (105) e antinfiammatorie per le malattie della mucosa orale (113). La propoli è stata utilizzata anche in pazienti oncologici ed è risultata efficace nella prevenzione dell'esofagite da radiazioni nei pazienti trattati con radioterapia toracica (114) e nella prevenzione dell'esofagite radioindotta in pazienti con tumori orali (115). Nei pazienti pediatrici sottoposti a chemioterapia, tuttavia, la propoli idroalcolica al 70% non è risultata efficace per il trattamento della mucosite orale grave (116). È stato dimostrato che la propoli agisce in sinergia con i farmaci antineoplastici e ne potenzia gli effetti, il che porta a una riduzione delle dosi e dei potenziali effetti collaterali (117). Una recente revisione ha anche sottolineato il ruolo del CAPE, un componente polifenolico della propoli, nel migliorare l'efficacia terapeutica e ridurre le tossicità indotte dalla chemioterapia di diversi farmaci antitumorali, come doxorubicina, cisplatino, metotrexato, bleomicina e tamoxifene (118). La propoli è una sostanza relativamente economica e non tossica (104); tuttavia, sono stati segnalati alcuni casi di reazioni allergiche cutanee (119), alcuni dei quali sviluppati in persone con predisposizione allergica. Pertanto, la propoli dovrebbe essere evitata in individui con predisposizione allergica, individui con allergia a polline e individui atopici. Nello studio di Piredda et al. (46), la propoli, insieme al bicarbonato, è risultata sicura, bene tollerata ed efficace nella prevenzione della mucosite orale in pazienti con carcinoma mammario in trattamento con doxorubicina e ciclofosfamide, oltre che naturale, economica e ben accettata. Alcune limitazioni dello studio sono la mancanza di un placebo e del controllo in cieco. Inoltre, come evidenziato da Piredda M. et al., il modo migliore per indagare la presenza e l'entità delle potenziali interazioni tra la propoli e la farmacocinetica dei farmaci antineoplastici è misurare i livelli ematici. Questo non è stato fatto in questo studio, in cui sono stati

documentati solo il numero e la gravità delle tossicità. Come descritto sopra, l'azione biologica della propoli deriva dall'azione sinergica dei suoi costituenti attivi. Tuttavia, la composizione della propoli è difficile da standardizzare e può variare da regione a regione perché dipende dalle caratteristiche fitogeografiche dei siti da cui le api raccolgono le sostanze resinose utilizzate per la sua produzione (120). Ulteriori studi dovrebbero misurare la concentrazione ematica dei farmaci antineoplastici dopo la somministrazione di propoli, nonché cercare di standardizzare la composizione della propoli.

La supplementazione orale di un composto di erbe tipiche della medicina persiana, contenente *Alcea digitata* Alef e *Malva sylvestris* L, è stata presa in considerazione per la prevenzione della mucosite orale. La medicina persiana, con i suoi millenni di storia (121), è uno dei sistemi tradizionali di medicina. La ricerca nei manoscritti di questa dottrina medica, che sono usati da secoli, è un metodo ragionevole per proporre e progettare farmaci; è per questo che l'utilizzo delle esperienze della medicina tradizionale aumenta la possibilità di trovare farmaci efficaci fino al 40%, mentre questo è solo dell'1% negli studi di ricerca random (122,123). L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha consentito la ricerca su piante medicinali con una lunga storia di utilizzo sull'essere umano con istruzioni specifiche (124). Nella medicina persiana, l'*Alcea digitata* era usata per curare la tosse (soprattutto per la tosse dovuta all'infiammazione della mucosa faringea), per diminuire il gonfiore delle mucose dello stomaco e dell'intestino, per guarire le ferite e per alleviare il dolore (125). Indicazioni e usi approvati di questa erba sono tosse e bronchite, infiammazione della mucosa gastrica, orale e irritazione faringea (126). *Malva sylvestris* L. ha composti con effetti antinfiammatori e antiossidanti (127). Questa erba è una ricca fonte di vitamine A, B e C ed è efficace nel ridurre le complicazioni del comune raffreddore e della tosse. È utile anche nel trattamento delle infiammazioni delle vie respiratorie, urinarie e digestive, e dell'acne. Questa erba ha

effetti antibatterici, antimicotici e antivirali contro i patogeni umani (125, 128). Gli studi attuali mostrano che *Alcea Digitata Alef* e *Malva sylvestris L.* sono immunostimolanti e, quindi, possono essere considerati potenziale rimedio per la mucosite (125). Nello studio pilota di Razaepour et al. (47), l'uso di queste erbe si è mostrato efficace nella prevenzione della mucosite orale e nel diminuire la severità e le complicazioni di questa condizione, in pazienti con tumori della testa e del collo, sottoposti a radioterapia. Il piccolo numero di pazienti inclusi è stato il principale limite di questo studio; proprio per questo, sono necessari ulteriori studi con una dimensione del campione più ampia ed alto rigore metodologico.

Anche il **decotto di Chining “CHIN”** è stato studiato per la prevenzione della mucosite orale, proveniente dalla medicina tradizionale cinese. Quest'ultima è utilizzata da oltre mille anni in Asia e, negli ultimi anni, è aumentato il numero di studi e applicazioni provenienti dalla medicina tradizionale cinese nei paesi occidentali (129). Il CHIN deriva da Liangge San, che è un adattamento di "Formularies of the Bureau of People's Welfare Pharmacies", considerato un'opera epocale nella storia della farmacopea cinese. L'indicazione clinica per questa formula era il danno polmonare acuto. La moderna ricerca farmacologica mostra che può ridurre il danno polmonare e il suo meccanismo potrebbe essere quello di inibire il rilascio di mediatori infiammatori promuovendo la secrezione di mediatori antinfiammatori, regolando l'equilibrio tra infiammazione e risposta antinfiammatoria (130). In uno studio clinico, la combinazione di Liangge San e della medicina occidentale ha mostrato un effetto significativo sui pazienti con stomatite e ha ridotto il tasso di recidiva (131). Nello studio di Wang et al. (49), il decotto di CHIN ha mostrato un importante effetto clinico nella prevenzione della mucosite orale e nella riduzione del dolore, oltre che nel miglioramento della xerostomia e della condizione clinica di pazienti con tumore della testa e del collo sottoposti a radioterapia. Tuttavia, il

meccanismo di CHIN sulla mucosite orale deve ancora essere completamente definito. Questo studio mostra delle limitazioni, soprattutto la ridotta dimensione del campione, la mancanza di un controllo in doppio-cieco, il ridotto tempo di osservazione, non avendo quindi osservazioni sul lungo termine. Sono sicuramente necessari ulteriori studi che vadano ad esplorare il meccanismo di azione a livello molecolare.

Sempre dalla medicina tradizionale cinese, abbiamo incluso anche lo studio della supplementazione orale a base di **compresse di Shuanghuabaihe** nella prevenzione della mucosite orale. Le compresse di Shuanghuabaihe sono state approvate dalla Food and Drug Administration cinese (approvazione n.: Z20123033) per il trattamento delle ulcerazioni ricorrenti della mucosa orale. Uno studio preliminare ha riportato che non si sono verificati eventi avversi gravi o astinenza, osservati in individui sani dopo aver assunto quattro compresse di Shuanghuabaihe tre volte al giorno per cinque giorni consecutivi (132). Le compresse di Shuanghuabaihe sono preparate dagli estratti di varietà di erbe cinesi, tra cui *Rhizoma Coptidis*, *Corydalis Bungeanae Herba*, *Isatidis Radix*, *Arnebiae Radix*, *Lonicerae Japonicae Flos*, *Lophatheri Herba*, *Snake Bile*, *Rehmanniae Radix*, *Liliibulbus e Asari radix et rhizoma*. La Berberina, il principale componente attivo del *Rizoma Coptidis*, è presente nelle compresse di Shuanghuabaihe, ed è stato dimostrato possedere proprietà antimicotiche (133), antibatteriche (134), antiossidanti (135) e antinfiammatorie (135,136). Da un RCT in doppio cieco con placebo per il trattamento della stomatite aftosa ricorrente è risultato che la berberina ha esercitato un effetto terapeutico e potrebbe ridurre le dimensioni dell'ulcera e il punteggio del dolore dell'ulcera. Sulla base di questi risultati, le compresse di Shuanghuabaihe potrebbero avere un effetto terapeutico simile (137). Nello studio di Zheng et al. (50), la compressa di Shuanghuabaihe si è dimostrata statisticamente superiore a un placebo nella prevenzione della mucosite orale in pazienti con carcinoma nasofaringeo localmente

avanzato, sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia, determinando un rallentamento nello sviluppo e nell'aggravamento di questa condizione. L'attendibilità dei dati è stata confermata dall'uniformità delle valutazioni registrate dagli investigatori, dagli infermieri a tempo pieno e insieme alle autovalutazioni dei pazienti. Tuttavia, ci sono limitazioni in questo studio, come la mancanza di dati terapeutici completi sulle compresse di Shuanghuabaihe. Inoltre, pazienti che non potevano sopportare i sintomi della mucosite orale di grado 3 hanno terminato lo studio in anticipo e i dati per questi pazienti erano carenti nella fase di continuazione. Pertanto, sono necessari ulteriori studi clinici per valutare gli effetti terapeutici delle compresse di Shuanghuabaihe in pazienti con mucosite orale grave.

Diversi studi hanno valutato l'effetto della **glutamina** nella prevenzione della mucosite orale. La glutamina è l'aminoacido più abbondante nel corpo umano. È l'unico amminoacido che trasporta due atomi di azoto all'interno della sua molecola e viene rilasciato dal muscolo al plasma sotto stress metabolico, quando fornisce un substrato per cellule in divisione come quelle del sistema immunitario e dell'epitelio. Nel primo, regola l'espressione dei marcatori di superficie e la produzione di citochine (139). La glutamina modula la risposta infiammatoria aumentando l'espressione di CD25, CD71 e CD45RO, stimolando la produzione di interferone- γ , potenziando gli effetti citotossici di TNF- α e promuovendo le cellule NK (140). La glutamina svolge un ruolo chiave come precursore del glutatione, una molecola chiave nella catena antiossidante in cui sono coinvolte altre sostanze come zinco, selenio, vitamine A, E, e C. La somministrazione di glutamina aumenta il rapporto GSH/GSSG, che regola la produzione di NF- κ B. Inoltre, la glutamina è un precursore del NADPH, che funge da substrato per le reazioni antiossidanti (141). Infine, può proteggere le cellule da diverse lesioni mediante la produzione di proteine da shock termico e regolando l'apoptosi (142). Questi meccanismi

d'azione giustificano l'interesse che la glutammina ha suscitato negli ultimi anni come potenziale terapia preventiva per la tossicità da radiochemioterapia, sia come supplementazione orale che per via parenterale. Nello studio di Vidal-Casariago et al. (48), la supplementazione orale di glutammina in pazienti con tumori misti si è dimostrata protettiva durante la radioterapia, riducendo il rischio e la gravità della mucosite orale, prevenendo la perdita di peso e riducendo la necessità di supporto nutrizionale. Nello studio di Cerchietti et al. (62), l'L-alanil-L-glutammina somministrata per via endovenosa, è risultata una misura preventiva efficace per ridurre la gravità della mucosite orale in pazienti con tumore della testa e del collo, sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia. Nelle ultime linee guida MASCC/ISOO (138) è stata determinata una raccomandazione contro l'uso della glutammina parenterale nei pazienti che si sottopongono a HSCT per la prevenzione della mucosite orale. La differenza rispetto alle linee guida del 2014 (30) è stata un'elevazione del livello di evidenza da II a I dopo la pubblicazione di un RCT ben progettato (143). Inoltre, è stato fatto un nuovo suggerimento per quanto riguarda le compresse di glutammina orale in pazienti con tumore della testa e del collo che hanno ricevuto radioterapia e/o chemioterapia per la prevenzione della mucosite orale (livello di evidenza II). Questa linea guida si basa su 2 RCT che mostrano che una dose di glutammina da 10 a 30 mg al giorno durante RT-CT può prevenire la mucosite orale. Questo suggerimento è stato dato con cautela, a causa del più alto tasso di mortalità osservato nei pazienti sottoposti a HSCT che ricevono glutammina parenterale (144).

Tra gli agenti antiossidanti, la **vitamina E** è stata presa in considerazione per la prevenzione della mucosite orale. La vitamina E, un α -tocoferolo liposolubile, esplica la sua azione prevenendo i danni ai tessuti, causati dal rilascio di ROS (51, 145, 146). Proprio per le sue capacità antiossidanti, questa vitamina potrebbe proteggere dalla

mucosite orale indotta dalla doxorubicina (147,148). In un modello murino di mucosite gastrointestinale tossica, la vitamina E è stata in grado di prevenire la mucosite indotta da doxorubicina e migliorare la sopravvivenza (149). In un RCT su 10 pazienti adulti sottoposti a chemioterapia di induzione per la leucemia mieloide acuta, la vitamina E topica profilattica ha ridotto la percentuale di giorni con mucosite grave da 42/60 giorni nel gruppo placebo a 20/90 giorni nel gruppo vitamina E ($p < 0,001$) (150). Inoltre, la vitamina E topica può essere efficace se usata per trattare la mucosite orale indotta da doxorubicina. In un RCT di 18 pazienti adulti sottoposti a chemioterapia, quelli randomizzati a ricevere vitamina E topica hanno avuto una risoluzione più rapida della mucosite rispetto al placebo. In questo studio, 6/9 pazienti con vitamina E hanno avuto una completa risoluzione delle lesioni entro 4 giorni dall'inizio della terapia, mentre 8/9 pazienti che hanno ricevuto placebo non hanno avuto una completa risoluzione delle lesioni durante il periodo di studio di 5 giorni ($p = 0,025$) (151). Nello studio di Sung et al. (51), la vitamina E topica non è risultata efficace nella riduzione della mucosite in pazienti pediatrici sottoposti a chemioterapia contenente doxorubicina. Risultano indispensabili futuri studi scientifici per riuscire ad indagare sia il meccanismo d'azione che l'eventuale capacità della vitamina E di prevenire la mucosite orale.

Vari studi hanno cercato di comprendere l'effetto di **colluttori a base di camomilla** nella prevenzione della mucosite orale. In particolare, la specie *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (Asteraceae) è stata usata nella medicina tradizionale per secoli. È una delle piante medicinali più studiate e riconosciute al mondo. Le sue proprietà terapeutiche comprendono un'azione antinfiammatoria, favorita principalmente dai flavonoidi, in particolare dall'apigenina-7-glucoside, nonché attività analgesica, antimicotica e antibatterica (152, 153, 154). L'agenzia tedesca per la regolamentazione delle erbe ne approva l'uso sia internamente che localmente, con l'indicazione particolare per le

alterazioni infiammatorie della pelle e delle membrane mucose (155). Studi preclinici condotti in vitro hanno mostrato evidenza dell'azione antinfiammatoria di *C. recutita*, rivelando che l'estratto vegetale può inibire la produzione di interleuchina-6 (156) e cicloossigenasi-2 (157). Indagini sui topi hanno suggerito che *C. recutita* è efficace nella riduzione della mucosite orale indotta dalla chemioterapia (158,159). Nello studio di Braga et al. (52), i risultati hanno mostrato che l'uso di un collutorio contenente l'estratto liquido di *C. recutita* alla dose dell'1% (equivalente a 0,108 mg di apigenina-7-glucoside per millilitro di prodotto), si associa alla ridotta incidenza, intensità e durata di mucosite in pazienti adulti con tumori ematologici che dovevano essere sottoposti a HSCT e che venivano trattati con 5-fluorouracile. Nello studio di Fidler et al. (53), il collutorio contenente camomilla, nonostante si sia dimostrato bene tollerato, sicuro e senza effetti avversi severi, non ha mostrato efficacia nella prevenzione della mucosite orale. Futuri studi sono necessari per indagare il meccanismo d'azione della camomilla nella riduzione della mucosite orale e per individuare un'adeguata concentrazione per una eventuale attività profilattica della mucosite orale indotta da radioterapia e/o chemioterapia.

Oltre allo studio dell'effetto della supplementazione orale di curcumina nella prevenzione della mucosite orale, come precedentemente indicato, diversi studi hanno cercato di comprendere l'effetto della curcumina, in particolare di **collutori a base di curcumina**. Il rizoma di *Curcuma longa* Linn, comunemente noto come curcumina e appartenente alla famiglia dello zenzero (Zingiberaceae), è una spezia importante e un agente medicinale nei vari sistemi di medicina tradizionale e popolare in India, e attraverso diverse vie di somministrazione, anche topica, orale, e per inalazione (160-163). La curcumina trova menzione nelle varie farmacopee come agente antisettico, analgesico, antinfiammatorio e cicatrizzante e gli studi scientifici hanno convalidato queste proprietà etnomedicinali (161). Gli studi indicano che i curcuminoidi, che includono principalmente curcumina

(diferuloil metano), demetossicurcumina e bisdemetossicurcumina, sono i componenti attivi e che queste sostanze fitochimiche come la curcuma possiedono anche effetti antiossidanti, antinfiammatori, antimicrobici, anticancerogeni, antimutageni, immunomodulatori e cicatrizzanti (160-162). Studi scientifici hanno anche dimostrato che la curcuma, come la curcumina, è efficace contro varie malattie proinfiammatorie e per mediare gli effetti benefici modulando citochine proinfiammatorie, proteine apoptotiche, fattore nucleare- κ B (NF- κ B), cicloossigenasi-2, 5-LOX, STAT3, proteina C-reattiva e prostaglandina E2 (162, 163). Questo background ha portato diversi ricercatori a ipotizzare l'eventuale capacità della curcuma di prevenire la mucosite orale. Nello studio di Rao et al. (54), il risciacquo regolare con un collutorio a base di curcuma si è dimostrato più efficace dello iodio-povidone (usato come controllo attivo) nella prevenzione dell'infiammazione acuta della mucosa orale indotta dalle radiazioni, con un buon profilo di sicurezza e ampia accettabilità da parte di pazienti con tumori della testa e del collo, sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia. Una limitazione di questo studio è la maggior frequenza di utilizzo del collutorio a base di curcuma rispetto al controllo, che avrebbe potuto contribuire all'effetto osservato. Per questo, sono necessari futuri studi che vadano a valutare, in maniera più accurata, le frequenze di utilizzo del collutorio a base di curcuma.

Altri studi hanno valutato un **collutorio all'eritropoietina (EPO)** per la prevenzione della mucosite orale. L'EPO, un ormone glicoproteico prodotto principalmente nel rene attraverso un meccanismo di rilevamento dell'ossigeno, migliora la produzione di globuli rossi, stimolando la proliferazione dei progenitori eritroidi nel midollo osseo (164, 165). L'EPO umano ricombinante viene applicato terapeutamente per il trattamento dell'anemia (166). Inoltre, l'EPO esercita effetti antinfiammatori inibendo la formazione NF-kappa B-dipendente di citochine proinfiammatorie come le subunità TNF- α , IL-1 β ,

IL-6, IL-12 e IL-23, nonché molecola-1 di adesione intercellulare e riducendo così i livelli locali e circolanti di queste citochine correlate alla malattia (167, 168). Inoltre, il trattamento con EPO riduce la produzione di ROS nei neutrofili, che può migliorare le risposte immunitarie innate contro i batteri invasori (169). Inoltre, studi recenti hanno considerato l'EPO come una potente citochina antinfiammatoria nei disturbi infiammatori e nelle malattie infettive come danno tissutale chimico, infezione da Salmonella, traumi, infarto miocardico e infiammazione uremica cronica in pazienti in emodialisi di mantenimento (167, 170-172). Nello studio di Hosseinjani et al. (55), un collutorio all'EPO si è dimostrato efficace nella riduzione dell'incidenza di mucosite orale, il suo punteggio di intensità medio e massimo e la sua durata complessiva, in pazienti con tumori ematologici sottoposti a HSCT. Sono necessari ulteriori studi clinici prospettici con ampie popolazioni di studio per stabilire la dose ottimale e la durata appropriata della somministrazione di EPO per la prevenzione della mucosite orale.

Anche i **risciacqui orali con la benzidamina** sono stati presi in considerazione per la prevenzione della mucosite orale. La benzidamina cloridrato, un agente non steroideo con proprietà analgesiche, anestetiche, antinfiammatorie e antimicrobiche, si è dimostrata efficace sia per la stomatite che per la mucosite indotta da radioterapia (173). Il meccanismo mediante il quale la benzidamina riduce la tossicità indotta dalle radiazioni potrebbe essere quello di sopprimere la produzione di citochine pro-infiammatorie selezionate, che è uno dei principali meccanismi della mucosite orale (56). Nello studio di Epstein et al. (56) e in quello di Kazemian et al. (57), i risciacqui orali con la benzidamina al 0,15% si sono dimostrati efficaci, sicuri e ben tollerati per la profilassi della mucosite orale indotta da radiazioni in pazienti con tumori della testa e del collo. Questi studi corroborano le linee guida MASCC/ISOO (30, 138), le quali raccomandano risciacqui orali con benzidamina nella prevenzione della mucosite orale nei pazienti con

neoplasia del distretto testa-collo, che ricevono una dose moderata di radioterapia (fino a 50 Gy), senza chemioterapia concomitante (livello di evidenza I). In aggiunta, l'ultima revisione delle linee guida (138), suggerisce l'uso di risciacqui orali con la benzidamina per la prevenzione della mucosite orale in pazienti con neoplasia del distretto testa-collo, che ricevono radioterapia-chemioterapia (livello di evidenza II). Pertanto, dovrebbero essere condotti studi più ampi per confermare l'efficacia della benzidamina in questo contesto.

La propoli non è stata presa in considerazione solo come supplementazione orale ma anche sottoforma di **collutorio a base di propoli** per la prevenzione della mucosite orale. Per approfondire, possiamo dire che la propoli può essere rossa, marrone o verde a seconda delle piante della zona. Ha un profumo speciale dovuto ai grassi e alle proteine. Gli ingredienti rendono la propoli adesiva sulla pelle (174). Come già accennato precedentemente, la parte più importante sono i polifenoli, tra cui galangina, luteolina, camferolo, estere feniletico dell'acido capheico (CAPE), quercetina, artipelina, chinini sesquiterpenici, cumarine, amminoacidi, steroidi e composti inorganici e amminoacidi (174, 175). Va ricordato che la propoli è utilizzata nella pratica omeopatica ed erboristica come agente antisettico, antinfiammatorio, antimicotico e batteriostatico (176). Gli studi sugli animali hanno suggerito che i composti polifenolici hanno effetti antiossidanti e antiradicali liberi e sono responsabili della protezione dalle radiazioni (177). Quando viene somministrata preventivamente, ha una maggiore efficacia. I risultati suggeriscono che la propoli e i relativi flavonoidi somministrati ai topi prima dell'irradiazione proteggevano i topi dagli effetti letali dell'irradiazione su tutto il corpo e diminuivano il danno primario al DNA nei loro globuli bianchi come rilevato dal test della cometa alcalina (178). Nello studio pilota di Javadzadeh Bolouri et al. (58), un collutorio a base di propoli è risultato sicuro ed efficace nella prevenzione e nel trattamento della mucosite

orale in pazienti con tumore della testa e del collo, sottoposti a radioterapia. La più grande limitazione in questo studio era la piccola dimensione del campione e la valutazione di una sola concentrazione esatta nel collutorio. Sono necessari ulteriori studi con una più ampia gamma di campioni e diverse concentrazioni di propoli da tutto il mondo per comprendere meglio l'eventuale azione profilattica del collutorio a base di propoli.

Molti studi hanno valutato l'effetto della **somministrazione di Palifermin per via endovenosa** nella prevenzione della mucosite orale. Il fattore di crescita dei cheratinociti è un membro legante l'eparina di 28-kD della famiglia dei fattori di crescita dei fibroblasti, che è stato originariamente isolato dai fibroblasti polmonari come proteina (FGF-7) con attività di stimolazione dei cheratinociti. Palifermin (fattore di crescita per i cheratinociti ricombinante umano) è una versione N-terminale, troncata del fattore di crescita dei cheratinociti endogeni con attività biologica simile a quella della proteina nativa, ma con maggiore stabilità (179). È stato visto che palifermin riduce significativamente la durata e la gravità della mucosite orale associata al condizionamento per il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (180). Evidenze preliminari, da studi clinici di fase I e II in pazienti con tumori della testa e del collo, suggeriscono che palifermin è ben tollerato a 60 µg/kg una volta alla settimana, ma può essere necessaria una dose più elevata per ridurre la mucosite orale (181). Negli studi di Henke et al., Le et al. e Spielberger et al. (59, 60, 61) la somministrazione di palifermin per via endovenosa si è dimostrata efficace nella prevenzione della mucosite orale in pazienti con tumori della testa e del collo e in pazienti con tumori ematologici sottoposti a HSCT. Le linee guida MASCC/ISOO (30) raccomandano l'utilizzo del fattore di crescita per i cheratinociti ricombinante umano (palifermin) nella prevenzione della mucosite orale (ad una dose di 60 µg/kg al giorno per 3 giorni prima del regime di condizionamento e per 3 giorni successivi al trapianto) in pazienti con neoplasia ematologica che ricevono chemioterapia ad alte dosi e

irradiazione total-body seguiti da trapianto di cellule staminali autologhe (livello di evidenza II).

La **crioterapia orale** nella prevenzione della mucosite orale è un altro approccio molto studiato negli ultimi anni. La crioterapia orale consiste nel raffreddamento locale dei tessuti della mucosa orale mediante piccoli pezzi o lastre di ghiaccio, che, in caso di somministrazione di agenti chemioterapici, produrranno vasocostrizione e diminuiranno la distribuzione del farmaco da parte delle cellule del cavo orale. Nel caso della radioterapia, il freddo diminuisce l'infiammazione del tessuto raggiunto dalla radiazione, che a sua volta riduce il danno cellulare e previene le ulcerazioni (181-184). La crioterapia orale è un intervento normalmente ben tollerato, con mal di testa, sensibilità ai denti e intorpidimento della bocca come effetti collaterali più comuni. Inoltre, è una delle tecniche più accessibili ed efficienti di tutte quelle proposte (185, 186). Nello studio di Okotamoto et al. (64), la crioterapia si è dimostrata efficace nella prevenzione della mucosite orale indotta da chemioterapia DCF (Docetaxel, Cisplatino, Fluorouracile) in pazienti con tumore dell'esofago. Ci sono alcune limitazioni in questo studio, soprattutto il piccolo numero di pazienti nel gruppo di confronto, la differenza significativa tra i periodi di valutazione dei due gruppi e il fatto che questo è uno studio retrospettivo. Sicuramente, sono necessari RCT per confermare gli effetti benefici della crioterapia orale durante chemioterapia con DCF. Nello studio pilota di Dos Reis et al. (63), la crioterapia effettuata con infusione di camomilla (*C. Recutita*) si è dimostrata più efficace della crioterapia effettuata solo con acqua, nella prevenzione della mucosite orale in pazienti con tumori dello stomaco e del colon-retto, che ricevevano 5-fluorouracile e leucovorin. Un limite di questo studio era l'impossibilità di essere in doppio-cieco, poiché non era pensabile accecare i pazienti per quanto riguarda il gusto e il colore delle scaglie di ghiaccio (incolore per il gruppo di controllo e giallo per il gruppo di studio). Sebbene

i risultati di questo studio pilota suggeriscano che la crioterapia fatta con infuso di camomilla può essere un buon candidato per prevenire la mucosite orale, anche la piccola dimensione del campione è una limitazione. Tuttavia, i risultati possono essere utilizzati per progettare uno studio più ampio per confermare quanto riscontrato. Le linee guida MASCC/ISOO (138) raccomandano sia l'uso della crioterapia orale per la prevenzione della mucosite orale in pazienti sottoposti a HSCT autologo, quando il condizionamento include melfalan ad alte dosi (livello di evidenza II), sia l'utilizzo di crioterapia orale per 30 minuti nella prevenzione della mucosite orale, in pazienti che ricevono 5-fluorouracile in bolo (livello di evidenza II).

Diversi studi hanno valutato la **terapia laser** nella prevenzione della mucosite orale. Il campo, in rapida crescita, della terapia laser e della luce che utilizza energia a basso livello per stimolare le risposte biologiche è stato chiamato fotobiomodulazione (PBM) (138). La terapia laser a basso livello, comunemente usata in fisioterapia, utilizza l'effetto dell'energia luminosa sulle cellule viventi. L'energia luminosa applicata in questa terapia viene assorbita dai citocromi e dalle porfirine nei mitocondri. La luce innesca diversi percorsi per attivare le cellule, promuove la proliferazione e la differenziazione cellulare e si traduce in un processo di rigenerazione accelerato (187). Inoltre, la luce attiva anche percorsi che regolano il controllo infiammatorio e causano la riduzione del dolore (188-190). Gli effetti antinfiammatori, analgesici e biomodulatori della terapia laser a basso livello sono considerati benefici nei disturbi infiammatori (come, per esempio, la mucosite orale) (187). Questo laser ha una vasta gamma di parametri, tra cui lunghezza d'onda, potenza, densità di energia, durata dell'irradiazione e continuità, che sono essenziali per la sua efficacia e sicurezza (191). Nello studio di Carvalho et al. (65), la terapia laser a basso livello è risultata efficace nella prevenzione della mucosite orale e del dolore durante radioterapia, in pazienti con tumori della testa e del collo, dopo un

confronto di due differenti terapie laser. Nello studio di Genot-Klasterky et al (66), la terapia laser a basso livello è risultata efficace e sicura nella prevenzione della mucosite orale in pazienti con vari tumori solidi e sottoposti a chemioterapia. Le limitazioni principali di questo studio sono la mancanza del controllo e quindi della randomizzazione e la piccola dimensione del campione. Nello studio di Simoes et al. (67), diversi protocolli di terapia laser sono stati utilizzati per valutare il grado di mucosite in pazienti con tumori della testa e del collo, sottoposti a radioterapia. La terapia laser a basso livello, quando applicata tre volte alla settimana, si è dimostrata efficace nel mantenimento di gradi lievi di mucosite orale. Inoltre, questa terapia frazionata preveniva anche l'aumento del dolore. Sono stati pubblicati numerosi studi, tra cui molti RCT, sull'applicazione del PBM per la gestione della mucosite orale. La determinazione della linea guida MASCC/ISOO (138) è stata influenzata da RCT che soddisfacevano rigorosi criteri clinici e scientifici; tuttavia, gli studi clinici con livelli di evidenza inferiore sono stati valutati e hanno contribuito alla linea guida. Gli studi con parametri terapeutici di PBM non riproducibili sono stati esclusi dalla determinazione delle linee guida. Le ultime linee guida hanno numerosi aggiornamenti, rispetto alla versione del 2014 (30); in primis, una raccomandazione per la prevenzione della mucosite orale con la terapia laser a basso livello intraorale nei pazienti adulti sottoposti a HSCT condizionato con chemioterapia ad alte dosi, con o senza irradiazione corporea totale (livello di evidenza I); successivamente, una raccomandazione per la prevenzione della mucosite orale con la terapia laser a basso livello intraorale in pazienti adulti con tumori della testa e del collo che ricevono radioterapia senza chemioterapia (“dovrebbero essere esaminate considerazioni personalizzate sulla sicurezza per ogni paziente con tumore della testa e del collo – livello di evidenza II”); infine, una raccomandazione per la prevenzione della mucosite orale con la terapia laser a basso livello intraorale in pazienti adulti con tumore della testa e del

collo che ricevono radiochemioterapia (“dovrebbero essere esaminate considerazioni personalizzate sulla sicurezza per ogni paziente con tumore della testa e del collo – livello di evidenza I”). Ulteriori studi sono necessari per definire la dose, il tempo di applicazione e il numero di sedute di PBM nei pazienti sottoposti a radioterapia e/o chemioterapia.

In conclusione, molte sono le sostanze e i trattamenti presi in considerazione per la prevenzione della mucosite orale indotta da chemioterapia e/o radioterapia in pazienti oncologici, i quali però necessitano di ulteriori studi che vadano ad indagare sia il loro meccanismo di azione che la loro efficacia.

6. CONCLUSIONI

Le conseguenze della mucosite orale nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia sono ormai note nel mondo scientifico, come dimostrato dalla quantità di studi che si trovano in letteratura.

Visto l'impatto negativo che questa condizione ha nella vita dei pazienti, l'attenzione dovrebbe essere spostata sulla prevenzione piuttosto che sul trattamento della mucosite orale, individuando dei protocolli clinici standardizzati per lo studio e l'individuazione di molecole e/o trattamenti con attività profilattica.

È evidente come, sia la diagnosi di mucosite orale che la sua classificazione, prevedono delle scale indipendenti, che possono creare confusione; pertanto, si suggerisce di condurre studi clinici che portino avanti delle classificazioni multiple della mucosite orale, sulla base delle diverse scale oggi disponibili. Questo, in una prima fase, permetterebbe la confrontabilità dei vari studi clinici. In una seconda fase, qualora dovesse emergere una con una maggiore affidabilità e utilità clinica, ne permetterebbe l'indicazione e l'utilizzo standardizzato.

Inoltre, i principali limiti riscontrati in letteratura sono stati la moltitudine di sostanze prese in esame e la presenza di pochi studi per ognuna di esse, condotti su numeri ridotti. L'indicazione è quindi quella di aumentare la dimensione campionaria all'interno di RCT condotti in doppio-cieco, seguendo le raccomandazioni internazionali.

In aggiunta, poiché la mucosite orale può avere diverse indicazioni terapeutiche in base ai diversi siti che colpisce, sarebbe auspicabile riuscire a identificare e a riportare le aree affette da mucosite orale e che necessitano di un trattamento in maniera standardizzata, seguendo la *International Classification of Disease-10 diagnosis codes* (ICD-10).

Un importante fattore confondente individuato è il mancato inquadramento nutrizionale dei pazienti, in quanto eventuali carenze nutrizionali, pregresse o concomitanti, possono

influenzare il trofismo delle mucose, tra cui quelle del cavo orale. Una adeguata valutazione nutrizionale permetterebbe la stratificazione dei pazienti all'interno degli studi clinici, evitando così effetti confondenti.

Un apporto nutrizionale personalizzato e adeguato per ogni singolo paziente è di vitale importanza anche nella lotta alle infezioni e nel mantenimento dell'integrità della mucosa, nonché nella sua guarigione. I pazienti dovrebbero essere presi in carico da un esperto in nutrizione, come un dietista specializzato, per effettuare uno screening nutrizionale di base, che vada a scongiurare la presenza di una eventuale malnutrizione, oltre che per essere seguiti durante tutto il percorso di cure oncologiche.

Pertanto, da queste considerazioni, emerge la necessità, sia nella pratica clinica che nella ricerca, di una stretta collaborazione multidisciplinare tra le diverse figure professionali coinvolte nel management della mucosite orale, quali l'odontoiatra, l'oncologo, il dietologo nutrizionista, il dietista nutrizionista, l'igienista dentale, il logopedista, il personale infermieristico specializzato, il farmacista e tutte le figure che si occupano della presa in carico del paziente a 360 gradi.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Mortazavi H, Tashvighi M, Azizian M, Khalighi HR, Sabour S, Movahhedian A, et al., Evaluation of relationship between demographics and dental status in a defined group of iranian paediatric patients undergoing cancer therapy. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: 80-83;
2. Mortazavi H, Hajian S, Fadavi E, Sabour S, Baharvand M, Bakhtiari S, et al., ABO blood groups in oral cancer: A first case-control study ina defined group of Iranian patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15: 1415-18;
3. Shin YS, Shin HA, Kang SU, Kim JH, Oh YT, Park KH, et al., Effect of epicatechin against radiation-induced oral mucositis: in vitro and in vivo study. *PloS One.* 2013; 8: e69151;
4. Wright TH, Yazbeck R, Lymn KA, Whitford EJ, Cheah KY, Butler RN, et al., The herbal extract Iberogast® improves jejunal integrity in rats with 5-fluorouracil (5-FU)-induced mucositis. *Cancer Biol Ther.* 2009; 8: 923-29;
5. Al-Dasoogi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ, et al., Emerging evidence of the pathobiology of mucositis. *Support Care in Cancer.* 2013; 21: 3233-3241;
6. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al., Clinical Practice Guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy – induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004; 100: 2026-2046;
7. Lalla RV, Peterson DE, Oral mucositis. *Dent Clin North Am.* 2005; 49: 167-184;
8. Pulito C., Cristaudo A., La Porta C., Zapperi S., Blandino G., Morrone A., et al., Oral Mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020; 39:210;

9. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y et al., Basic Oral Care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: A Position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015; 23: 223-36;
10. Pico J, Avila-Garavito A, Nacchache P, Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist*. 1998; 3: 446-451;
11. Mariani U., Pacini V., La mucosite orale da chemio-radioterapia (e altre relative complicanze) visibile al seguente link:
<https://marianiumberto.it/wp-content/uploads/2020/10/MUCOSITE.pdf>;
12. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 277–84;
13. Manakova S, Puttonen KA, Raasmaja A, Mannisto PT. Ara-C induces apoptosis in monkey fibroblast cells. *Toxicol In Vitro*. 2003; 17: 367–73;
14. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Gibson RJ, Sonis ST, Keefe DM. Serum levels of NFkappaB and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer Biol Ther*. 2008; 7: 1139–45;
15. Logan RM, Stringer AM, Bowen JM, Yeoh AS, Gibson RJ, Sonis ST, et al. The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced alimentary tract mucositis: pathobiology, animal models and cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33: 448–60;
16. Davis RJ. Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell*. 2000; 103: 239–52;
17. Braun S, Hanselmann C, Gassmann MG, auf dem Keller U, Born-Berclaz C, Chan K, et al. Nrf2 transcription factor, a novel target of keratinocyte growth factor

- action which regulates gene expression and inflammation in the healing skin wound. *Mol Cell Biol.* 2002; 22: 5492–505;
18. Bamba S, Andoh A, Yasui H, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Matrix metalloproteinase-3 secretion from human colonic subepithelial myofibroblasts: role of interleukin-17. *J Gastroenterol.* 2003; 38: 548–54;
 19. Sasaki M, Kashima M, Ito T, Watanabe A, Izumiyama N, Sano M, et al. Differential regulation of metalloproteinase production, proliferation and chemotaxis of human lung fibroblasts by PDGF, interleukin-1beta and TNFalpha. *Mediators Inflamm.* 2000; 9: 155–60;
 20. Bian L, Han G, Zhao CW, Garl PJ, Wang XJ. The role of Smad7 in oral mucositis. *Protein Cell.* 2015; 6:160–9;
 21. Alikhani M, Alikhani Z, He H, Liu R, Popek BI, Graves DT. Lipopolysaccharides indirectly stimulate apoptosis and global induction of apoptotic genes in fibroblasts. *J Biol Chem.* 2003; 278: 52901–8;
 22. Engels-Deutsch M, Pini A, Yamashita Y, Shibata Y, Haikel Y, Scholler-Guinard M, et al. Insertional inactivation of pac and rmlB genes reduces the release of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-8 induced by *Streptococcus mutans* in monocytic, dental pulp, and periodontal ligament cells. *Infect Immun.* 2003; 71: 5169–77;
 23. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004; 20:11–5;
 24. Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST., The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer.* 2000; 89: 2258–2265;

25. Woo SB, Sonis ST, Sonis AL. The role of herpes simplex virus in the development of oral mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*.1990; 66: 2375-2379;
26. Lalla Rv et al., Oral mucositis due to high-dose chemotherapy and/or head and neck radiation therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019; 2019 (53);
27. Panghal M, Kaushal V, Kadayan S, Yadav JP, Incidence and risk factors for infection in oral cancer patients undergoing different treatments protocols. *BMC Oral Health*. 2012; 20: 12-:22;
28. Berger K, Schopohl D, Bollig A, Strobach D, Rieger C, Rublee D, et al, Burden or oral mucositis: a systematic review and implications for future research. *Oncol Res Treat*. 2018; 41:399-405;
29. Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens NMA, Van Sebille YZA, Ciorba MA, Loeffen EAH et al., Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. *Support Care Cancer*. 2020; 28(11): 5059-5073;
30. Lalla, RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014; 120: 1453–1461;
31. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G, et al., Radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt & soda mouthwashes. *Cancer Invest*. 2003; 21 (1): 21-33;
32. Nottage M, McLachlan SA, Brittain MA, Oza A, Hedley D, Feld R et al., Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced

- mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2003; 11 (1): 41-47;
33. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer*. 2006; 14 (6): 528-532;
 34. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM. Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001; 37 (16): 2056-2063;
 35. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL. Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist*. 1998; 18 (5): 189-193;
 36. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1994; 30B (2): 93-97;
 37. Aframian DJ, Lalla RV, Peterson DE. Management of dental patients taking common hemostasis-altering medications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 103 (Suppl): S45 e41-11;
 38. Arbabi-kalati F, Deghatipour M, Ansari Moghadam A. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med*. 2012; 15: 413-7;
 39. Ertekin MV, Koc M, Karslioglu I, Sezen O. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo controlled, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004; 58: 167-74;

40. Delavarian Z, Pakfetrat A, Ghazi A, Jaafari MR, Homaei Shandiz F, Dalirsani Z, et al., Oral administration of nanomicelle curcumin in the prevention of radiotherapy induced mucositis in head and neck cancers. *Spec Care Dentist*. 2019; 39(2):166–172;
41. Demir Doğan M, Can G, Meral R, Effectiveness of black mulberry molasses in prevention of radiotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled study in head and neck cancer patients. *J Altern Complement Med*. 2017; 23(12):971–979;
42. Giles FJ, Miller CB, Hurd DD, Wingard JR, Fleming TR, Sonis ST, et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial of Isegran for the prevention of oral mucositis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy (PROMPT-CT trial). *Leuk Lymphoma*. 2003; 44: 1165–72;
43. Trotti A, Garden A, Warde P, Symonds P, Langer C, Redman R et al., A multinational, randomized phase III trial of Isegran HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head and neck malignancy. *Int J Radiat Oncol Phys*. 2004; 3: 674–81;
44. Kobya-Bulut H, Guducu-Tufekci F, Honey prevents oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a quasi-experimental study with a control group. *Complement Ther Med*. 2016; 29: 132–140;
45. Rashad U, Al-Gezawy S, El-Gezawy E, Azzaz A, Honey as topical prophylaxis against radiochemotherapy-induced mucositis in head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 2009; 123:223–228;
46. Piredda M, Facchinetti G, Biagioli V, Giannarelli D, Armento G, Tonini G et al., Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving

- adjuvant chemotherapy: a pilot randomised controlled trial. *Eur J Cancer Care*. 2017; 26(6);
47. Rezaeipour N, Jafari F, Rezaeizadeh H, Nasser M, Kamalinejad M, Ghobadi A et al., Efficacy of a Persian medicine herbal compound (*Alcea digitata* Alef and *Malva sylvestris* L.) on prevention of radiation induced acute mucositis in patients with head and neck cancer: a pilot study. *Int J Cancer Manag*. 2017;
 48. Vidal-Casariego A, Calleja-Fernandez A, Ballesteros-Pomar MD, Cano Rodriguez I, Efficacy of glutamine in the prevention of oral mucositis and acute radiation-induced esophagitis: a retrospective study. *Nutr Cancer*. 2013; 65:424–9;
 49. Wang C, Wang P, Ouyang H, Wang J, Sun L, Li Y et al., Efficacy of traditional Chinese medicine in treatment and prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in patients receiving radiotherapy: a randomized controlled trial. *Integr Cancer Ther*. 2018; 17(2): 444–450 ;
 50. Zheng B, Zhu X, Liu M, Yang Z, Yang L, Lang J et al., Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of Shuanghua Baihe tablets to prevent oral mucositis in patients with nasopharyngeal cancer undergoing chemoradiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018; 100(2):418–426;
 51. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, et al., Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 1269–75;
 52. Braga FT, Santos AC, Bueno PC, Silveira RC, Santos CB, Bastos JK et al., Use of *Chamomilla recutita* in the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized, controlled, phase II clinical trial. *Cancer Nurs*. 2015; 38(4): 322–329;

53. Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL et al., Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced oral mucositis. *Cancer*. 1996; 77(3): 522–525;
54. Rao S, Dinkar C, Vaishnav LK, Rao P, Rai MP, Fayad R, et al. The Indian Spice Turmeric Delays and Mitigates Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Undergoing Treatment for Head and Neck Cancer: An Investigational Study. *Integr Cancer Ther*. 2014; 13: 201–210;
55. Hosseini H, Hadjibabaie M, Gholami K, Javadi M, Radfar M, Jahangard-Rafsanjani Z et al., The efficacy of erythropoietin mouthwash in prevention of oral mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic SCT: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Hematol Oncol*. 2017; 35(1): 106–112;
56. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *Cancer*. 2001; 92: 875–885;
57. Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P, Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care*. 2009; 18: 174–8;
58. Javadzadeh Bolouri A, Pakfetrat A, Tonkaboni A, Aledavood SA, Fathi Najafi M, Delavarian Z et al, Preventing and therapeutic effect of propolis in radiotherapy induced mucositis of head and neck cancers: a triple-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Iran J Cancer Prev*. 2015; 8(5): e4019;

59. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo controlled trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2815–20;
60. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Murakozy G, Skladowski K, Reinisch S, et al. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2808–14;
61. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004; 351: 2590–8;
62. Cerchietti LC, Navigante AH, Lutteral MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 1330–7;
63. Dos Reis PE, Ciol MA, De Melo NS, Figueiredo PT, Leite AF, Manzi Nde M, Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2016; 24(10):4393–4398;
64. Okamoto K, Ninomiya I, Yamaguchi T, Terai, S, Nakanuma S, Kinoshita, J et al, Oral cryotherapy for prophylaxis of oral mucositis caused by docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for esophageal cancer. *Esophagus*. 2019; 16: 207–213;
65. Carvalho PA, Jaguar GC, Pellizzon AC, Prado JD, Lopes RN, Alves RA, Evaluation of low-level laser therapy in the prevention and treatment of radiation

- induced mucositis: a double-blind randomized study in head and neck cancer patients. *Oral Oncol* 2011; 47(12): 1176–1181;
66. Genot-Klastersky MT, Klastersky J, Awada F, Awada A, Crombez P, Martinez MD et al., The use of low energy laser (LEL) for the prevention of chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis in cancer patients: results from two prospective studies. *Support Care Cancer*. 2008; 16(12): 1381–1387;
 67. Simões A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sá PHRN, Cristófaró M et al., Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg Med*. 2009; 41(4): 264–270;
 68. Lansdown BG, Mirastschijski U, Stubbs N, Scanlon E, Ågren MS, Zinc in wound healing: Theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound Repair Regen*. 2007; 15: 2 – 16;
 69. Al-Gurairi FT, Al-Waize M, Sharquie KE, Oral zinc sulfate in the treatment of recalcitrant viral warts: Randomized placebo controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 423 – 431;
 70. Crispian S. *Handbook of Oral Disease, Diagnosis & Treatment*. 1st ed. UK: Martin Duniz Ltd; 1999: 367 – 372;
 71. Eilers J, Harris D, Henry K, Johnson LA. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: putting evidence into practice. *Clin J Oncol Nurs*. 2014; 18 :80–96;
 72. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC, Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a doubleblind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 745–50;

73. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR, Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol.* 2002; 41: 606–11;
74. Sangthawan D, Phungrassami T, Sinkitjarurnchai W, A randomized doubleblind, placebo-controlled trial of zinc sulfate supplementation for alleviation of radiation-induced oral mucositis and pharyngitis in head and neck cancer patients. *J Med Assoc Thai.* 2013; 96: 69–76;
75. Perkins S VR, Hill K, Parveen I, Threadgill MD, Sharma RA, Williams ML et al., Chemopreventive efficacy and pharmacokinetics of curcumin in the min/+ mouse, a model of familial adenomatous polyposis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11: 535-540;
76. Loganes C, Lega S, Bramuzzo M, Vecchi Brumatti L, Piscianz E, Valencic E et al., Curcumin anti-apoptotic action in a model of intestinal epithelial inflammatory damage. *Nutrients.* 2017; 9(6): 578;
77. Vecchi Brumatti L, Marcuzzi A, Tricarico PM, Zanin V, Girardelli M, Bianco AM, Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. *Molecules.* 2014; 19: 21127- 21153;
78. Shishodia S, Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression. *Biofactors.* 2013; 39: 37-55;
79. Kong F, Ye B, Cao J, Cai X, Lin L, Huang S et al., Curcumin represses NLRP3 inflammasome activation via TLR4/MyD88/NF-kappaB and P2X7R signaling in PMA-induced macrophages. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 369;
80. Min KJ, Um HJ, Cho KH, Kwon TK, Curcumin inhibits oxLDL-induced CD36 expression and foam cell formation through the inhibition of p38 MAPK phosphorylation. *Food Chem Toxicol.* 2013; 58: 77-85;

81. Zhou Y, Zhang T, Wang X, Wei X, Chen Y, Guo L et al. Curcumin modulates macrophage polarization through the inhibition of the toll-like receptor 4 expression and its signaling pathways. *Cell Physiol Biochem*. 2015; 36: 631-641;
82. Eckert J, Scott B, Lawrence SM, Ihnat M, Chaaban H, FLLL32, a curcumin analog, ameliorates intestinal injury in necrotizing enterocolitis. *J Inflamm Res*. 2017; 10: 75-81;
83. Shehzad A, Khan S, Shehzad O, Lee YS, Curcumin therapeutic promises and bioavailability in colorectal cancer. *Drugs Today*. 2010; 46: 523-532;
84. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB, Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm*. 2007; 4: 807-818;
85. Ravindranath V, Chandrasekhara N. Metabolism of curcumin studies with [³H]curcumin. *Toxicology*. 1981; 22: 337-344;
86. Yigıt N, Yigıt D, Ö zgen U, Aktasx A. Karadut (*Morus nigra* L.)'un antikandidal aktivitesi (anticandidal activity of black mulberry). *Tu rk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37: 169–173;
87. Sohn HY, Son KH, Kwon CS, Kong SS, Antimicrobial and cytotoxic activity of 18 prenylated flavonoids isolated from medicinal plants: *Morus alba* L., *Morus mongolica* Schneider, *Broussnetia papyrifera* (L) Vent, *Saphora flavescens* Ait and *Echinosophora koreensis* Nakai. *Phytomedicine* 2004; 11: 666–672;
88. Ercisli S, Orhan E. Chemical composition of white (*Morus alba*), red (*Morus rubra*) and black (*Morus nigra*) mulberry fruits. *Food Chem* 2007; 103:1380–1384.
89. Chen H, Yu W, Chen G, Meng S, Xiang Z, He N, Antinociceptive and antibacterial properties of anthocyanins and favonols from fruits of black and non-black mulberries. *Molecules*. 2017; 23(1): 4;

90. Lim SH, Choi CI, Pharmacological properties of *Morus nigra* L. (black mulberry) as a promising nutraceutical resource *Nutrients*. 2019; 11(2): 437;
91. Yuce Sari S, Beduk Esen CS, Yazici G, Yuce D, Cengiz M, Ozyigit G, Do grape and black mulberry molasses have an effect on oral mucositis and quality of life in patients with head and neck cancer? *Support Care Cancer*. 2021;
92. Chen J, Falla TJ, Liu H, Hurst MA, Fujii CA, Mosca Da et al. Development of protegrins for the treatment and prevention of oral mucositis: Structure-activity relationships of synthetic protegrin analogues. *Biopolymers* 2000; 55: 88–98;
93. Giles FJ, Redman R, Yazji S, Bellm L, Iseganan HCl: A novel antimicrobial agent. *Expert Opin Invest Drugs* 2002; 11: 1161–1170;
94. Bellm L, Lehrer RI, Ganz T. Protegrins: New antibiotics of mammalian origin. *Expert Opin Invest Drugs* 2000; 9: 1731–1742;
95. Mosca Da, Hurst MA, So W, Viajar BS, Fujii CA, Falla TJ, IB-367, a protegrin peptide with in vitro and in vivo activities against the microflora associated with oral mucositis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1803–1808;
96. Jull AB, Rodgers A, Walker N, Honey as a topical treatment for wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (4): CD005083;
97. Motallebnejad M, Akram S, Moghadamnia A, Moulana Z, Omidi S, The effect of topical application of pure honey on radiation-induced mucositis: a randomized clinical trial. *J Contemp Dent Pract*. 2008; 9(3): 40–47;
98. Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Robles-García M, Pachón-Ibáñez J, Gonzalez-Padilla D, Gutierrez-Perez J, Cancer treatment-induced oral mucositis: a critical review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 41: 225–238;

99. Biswal BM, Zakaria A, Ahmad NM, Topical application of honey in the management of radiation mucositis. A preliminary study. *Support Care Cancer*. 2003; 11: 242–248;
100. Lima ICGDS, De Fátima Souto Maior L, Gueiros LAM, Leão JC, Higino JS, Carvalho AAT, Clinical applicability of natural products for prevention and treatment of oral mucositis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(6): 4115-4124;
101. Khanjani Pour-Fard-Pachekenari A, Rahmani A, Ghahramanian A, Asghari JafarabadiM, Onyeka TC, Davoodi A, The effect of an oral care protocol and honey mouthwash on mucositis in acute myeloid leukemia patients undergoing chemotherapy: a singleblind linical trial. *Clin Oral Investig*. 2019; 23(4): 1811–1821;
102. Marcucci M C, Ferreres F, Garcia-Viguera C, Bankova VS, De Castro SL, Dantas AP et al., Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J. Ethnopharmacol*. 2001; 74, 105–112;
103. Wagh VD, Propolis: A wonder bees product and its pharmacological potentials. *Adv. Pharmacol. Sci*. 2013; 1–11;
104. SIMN-Società Italiana di Medicina Naturale. (2009). Propoli. <http://www.simn.org/home/index.php/schede-piante/propoli>. Accessed August 28 2015;
105. Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernandez-Lopez J, Perez-Alvarez JA, Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J. Food Sci*. 2008; 73: R117–R124;
106. Sforcin JM, Propolis and the immune system: A review. *J. Ethnopharmacol*. 2007; 113: 1–14;

107. Chan GC, Cheung KW, Sze DM, The immunomodulatory and anticancer properties of propolis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 44: 262–273;
108. Jasprića I, Mornar A, Debeljak Z, Smolčić-Bubalo A, Medic-Sarić M, Mayer L et al., In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells. *J. Ethnopharmacol.* 2007; 110: 548–554;
109. Scazzocchio F, D’Auria FD, Alessandrini D, Pantanella F, Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. *Microbiol Res.* 2006; 161: 327–333;
110. Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski Z, A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine.* 2000; 7: 1–6;
111. Sforcin JM, Fernandes Júnior A, Lopes C, Funari S, Bankova V, Seasonal effect of Brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *J Venom Anim Toxins.* 2001; 7: 139–144;
112. Bhat N, Bapat S, Asawa K, Tak M, Chaturvedi P, Gupta VV et al., The antiplaque efficacy of propolis-based herbal toothpaste: A crossover clinical study. *J Nat Sci Biol Med.* 2015; 6: 364–368;
113. Botushanov PI, Grigorov GI, Aleksandrov GA, A clinical study of a silicate toothpaste with extract from propolis. *Folia Medica.* 2001; 43: 28–30;
114. Meroni F, Alloni R, Ciresa M, Scrocca A, Trodella L, Experimental use of oral propolis for prevention of radiation oesophagitis in patients treated with chest radiotherapy. *JournalSeek.* 2010; 2: 100–101;
115. Noronha VR, Araujo GS, Gomes RT, Iwanaga SH, Barbosa MC, Abdo EN et al., Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. *Curr Clin Pharmacol.* 2014; 9: 359–364;

116. Tomažević T, Jazbec J, A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. *Complement Ther Med*. 2013; 21: 306–312;
117. Galvao J, Abreu J, Cruz T, Machado G, Niraldo P, Dausch A et al., Biological therapy using propolis as nutritional supplement in cancer treatment. *Int J Cancer Res*. 2007; 3: 43–53;
118. Murtaza G, Karim S, Akram MR, Khan SA, Azhar S, Mumtaz A et al., Caffeic acid phenethyl ester and therapeutic potentials. *BioMed Res Int* 2014;
119. Greenberger PA, Flais MJ, Bee pollen-induced anaphylactic reaction in an unknowingly sensitized subject. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2001; 86: 239–242;
120. Silva-Carvalho R, Baltazar F, Almeida-Aguiar C, Propolis: A complex natural product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015; 1–29;
121. Kordafshari G, Kenari HM, Esfahani MM, Ardakani MR, Keshavarz M, Nazem E, et al. Nutritional aspects to prevent heart diseases in traditional Persian medicine. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2015; 20(1):57–64;
122. Nasser M. Traditional Iranian Medicine and its Development using WHO Guidelines. *Daneshvar*. 2004; 52; 13;
123. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol*. 2007; 25(31): 4873–9;
124. WHO, National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines: report of a WHO global survey. 2005;

125. Ameri A, Heydarirad G, Mahdavi Jafari J, Ghobadi A, Rezaeizadeh H, Choopani R. Medicinal plants contain mucilage used in traditional Persian medicine (TPM). *Pharm Biol.* 2015; 53(4): 615–23;
126. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, PDR for Herbal Medicines. 4th ed. Montvale: Thomson. 2007; pp. 435–6.556-7;
127. Arzi A, Nazari Khoorasgani Z, Rahmani M, Study of the effects of *Malva sylvestris* hydro-alcoholic extract on the carrageenan-induced inflammation in male rat paw [In Persian]. *Jentashapir J Health Res.* 2012; 4(1);
128. Doostmohammadi M, Abdollahzadeh P, Alizadeh H. Comparison of antibacterial activity of *Eucalyptus globulus* Labill. and *Malva neglecta* Wallr [In Persian]. *J Herbal Drugs.* 2011; 2(1): 59–67;
129. Zhang A, Sun H, Qiu S, Wang X, Advancing drug discovery and development from active constituents of yinchenhao tang, a famous traditional Chinese medicine formula. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:1-6;
130. Yu LZ, Hu KY. Effect of Liangge san on inflammation in acute lung injury rat induced by endotoxin. *Chin J Tradit Chin Med Pharm.* 2009; 11: 1433-1436;
131. Yang YH, Wang RF, Chen XY, Efficacy and recurrence western medicine of combined with Liangg san fiery flaming type stomatitis. *Chin Arch Tradit Chin Med.* 2015; 33: 1470-1472;
132. Liu RJ, Wu Y, Cheng ML, et al. Pharmacokinetics and safety of the multiple constituents of Shuanghuabaihe tables in healthy subjects. *RSC Advances* 2015; 5:101989-101998;
133. Xiao CW, Ji QA, Wei Q, Liu Y, Bao GL, Antifungal activity of berberine hydrochloride and palmatine hydrochloride against *Microsporiumcanis* -induced

- dermatitis in rabbits and underlying mechanism. *BMC Complement Altern Med* 2015; 15:177-191;
134. Wojtyczka RD, Dziedzic A, Kepa M, Kubina R, Kabala-Dzik A, Mularz T et al, Berberine enhances the antibacterial activity of selected antibiotics against coagulase-negative staphylococcus strains in vitro. *Molecules* 2014; 19: 6583-6596;
135. Li Z, Geng YN, Jiang JD, Kong WD, Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 1: 71-80;
136. Chen CC, Hung TH, Lee CY, Wang LF, Wu CH, Ke CH et al., Berberine protects against neuronal damage via suppression of glia-mediated inflammation in traumatic brain injury. *Plos One.* 2014; 9: e115694;
137. Jiang XW, Zhang Y, Zhu YL, Zhang H, Lu K, Li FF, Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115: 212-217;
138. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM et al., Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2020;126(19): 4423-4431;
139. Young VR and Ajami AM, Glutamine: the emperor or his clothes? *J Nutr.* 2001; 131: 2449S–2459S;
140. Roth E, Immune and cell modulation by amino acids. *Clin Nutr* 2007; 26: 535–544, 2007;

141. Newsholme P, Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, surgery or infection? *J Nutr.* 2001; 131: 2515S–2522S;
142. Curi R, Lagranha CJ, Doi SQ, Sellitti DF, Procopio J, Pithon-Curi TC et al., Molecular mechanism of glutamine action. *J Cell Phys.* 2005; 204: 392–401;
143. Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, Varotto S, Cichello F, Bonetti M et al., Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity or complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation.* 2011; 91: 1321-1325;
144. Pytlik R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora E, Prochazka B et al., Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30: 953-961;
145. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S, Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; CD001973;
146. Khurana H, Pandey RK, Saksena AK, Kumar A, An evaluation of Vitamin E and Pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Dis.* 2013; 19: 456–64;
147. Myers CE, McGuire WP, Liss RH, Ifrim I, Grotzinger K, Young RC, Adriamycin: the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor response. *Science* 1977; 197(4299): 165–7;
148. Kagan V, Serbinova E, Packer L, Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169(3): 851–7;

149. McGinness JE, Grossie Jr B, Proctor PH, Benjamin RS, Gulati OP, Hokanson JA, Effect of dose schedule of vitamin E and hydroxethylruticide on intestinal toxicity induced by adriamycin. *Physiol Chem Phys Med NMR* 1986; 18(1): 17–24;
150. Lopez I, Goudou C, Ribrag V, Sauvage C, Hazebroucq G, Dreyfus F, Treatment of mucositis with vitamin E during administration of neutropenic antineoplastic agents. *Ann Med Interne (Paris)* 1994;145(6):405–8;
151. Wadleigh RG, Redman RS, Graham ML, Krasnow SH, Anderson A, Cohen MH, Vitamin E in the treatment of chemotherapy-induced mucositis. *Am J Med* 1992; 92(5): 481–4;
152. Frank R, Schilcher H, Chamomile: Industrial Profiles. New York, NY: Taylor and Francis Group; 2005;
153. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S, Chamomile: a herbal medicine of the past with a bright future. *Mol Med Report*. 2010; 3(6): 895Y901;
154. Carl W, Emrich LS, Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy: a study of 98 patients. *J Prosthet Dent*. 1991; 66: 361-9;
155. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, Gruendwald J, Hall T, Riggins CW et al., The Complete German Commission E Monographs: Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Texas: American Botanical Council; 1998;
156. Smolinski AT, Pestka JJ, Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb1 (ginseng) and parthenolide (feverfew). *Food Chem Toxicol*. 2003; 41(10): 1381Y1390;
157. Srivastava JK, Pandey M, Gupta S, Chamomile, a novel and selective COX-2 inhibitor with anti-inflammatory activity. *Life Sci*. 2009; 85(19Y20): 663Y669;

158. Pavesi VCS, Lopez TCC, Martins MA, Sant'Ana Filho M, Bussadori SK, Fernandes KP et al, Healing action of topical chamomile on 5-fluoracil induced oral mucositis in hamster. *Support Care Cancer*. 2011; 19(5): 639Y646;
159. Curra M, Martins MAT, Lauxen IS, Pelliccioli AC, Sant'Ana Filho M, Pavesi VC et al, Effect of topical chamomile on immunohistochemical levels of IL-1" and TNF-! in 5-fluorouracil induced oral mucositis in hamsters. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013; 71(2): 293Y299;
160. Chainani-Wu N, Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of turmeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med*. 2003; 9: 161-168;
161. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK, Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. *Curr Sci*. 2004; 87: 44-53;
162. Calabrese V, Bates TE, Mancuso C, Cornelius C, Ventimiglia B, Cambria MT et al, Curcumin and the cellular stress response in free radical-related diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2008; 52: 1062-1073;
163. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB, Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J*. 2013; 15: 195-218;
164. Krantz SB, Erythropoietin. *Blood* 1991; 77(3): 419–434;
165. Jelkmann W, Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992; 72(2): 449–489;
166. Beutel G, Ganser A, Risks and benefits of erythropoiesis stimulating agents in cancer management. *Semin Hematol* 2007; 44 (3): 157–165;
167. Nairz M, Schroll A, Moschen AR, Sonnweber T, Theurl M, Theurl I, et al. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by

- inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways. *Immunity* 2011; 34(1): 61–74;
168. Liu X, Xie W, Liu P, Duan M, Jia Z, Li W, et al. Mechanism of the cardioprotection of rhEPO pretreatment on suppressing the inflammatory response in ischemia–reperfusion. *Life Sci* 2006; 78: 2255–2264.
169. Shurtz-Swirski R, Kristal B, Shasha SM, Shapiro G, Geron R, Sela S, Interaction between erythropoietin and peripheral polymorphonuclear leukocytes in continuous ambulatory dialysis patients. *Nephron* 2002; 91(4): 759–761;
170. Shieh-morteza M, Ahmadi A, Abdollahi M, Nayebpour M, Mohammadi M, Hamishehkar H, et al. Recombinant human erythropoietin reduces plasminogen activator inhibitor and ameliorates pro-inflammatory responses following trauma. *Daru* 2011; 19(2): 159–165;
171. Rasic-Milutinovic Z, Perunicic-Pekovic G, Cavala A, Gluvic Z, Bokan L, Stankovic S. The effect of recombinant human erythropoietin treatment on insulin resistance and inflammatory markers in non-diabetic patients on maintenance hemodialysis. *Hippokratia* 2008; 12(3): 157–161;
172. Feng Q, Beyond erythropoiesis: the anti-inflammatory effects of erythropoietin. *Cardiovasc Res* 2006; 71(4): 615–617;
173. Berger Ann M, Fall-Dickson Jane M. Oral complications. In: *Principles and Practice of Oncology*, 7th (ed. DeVita V.T.). 2005; pp. 2523–2535. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA;
174. Farrell CL, Bready JV, Rex KL, Chen JN, DiPalma CR, Whitcomb KL, et al. Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. *Cancer Res*. 1998; 58(5):933–9;

175. Khalil ML, Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006; 7(1): 22–31;
176. Kukreja B, Dodwad V, Propolis mouthwash: A new beginning. *J Indian Soc Periodontol.* 2011; 15(2): 121;
177. Scheller S, Gazda G, Krol W, Czuba Z, Zajusz A, Gabrys J, et al. The ability of ethanolic extract of propolis (EEP) to protect mice against gamma irradiation. *Z Naturforsch C.* 1989; 44(11-12): 1049– 52;
178. Orsolic N, Benkovic V, Horvat-Knezevic A, Kopjar N, Kosalec I, Bakmaz M, et al. Assessment by survival analysis of the radioprotective properties of propolis and its polyphenolic compounds. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(5): 946–51;
179. Rubin JS, Osada H, Finch PW, Taylor WG, Rudikoff S, Aaronson SA. Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 802-6;
180. Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, Gentile T, Blazar B, Shea TC et al: Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem-cell transplantation setting. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5186-5193;
181. Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Gluck S, Brizel HE et al, Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2489-2469;
182. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support. Care Cancer* 2013; 21: 327–332;
183. Manzi NM, Silveira RC, Dos Reis PE, Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: Systematic review. *J. Adv. Nurs.* 2016; 72: 735–746;

184. Svanberg A, Ohrn K, Birgegård, G, Five-year follow-up of survival and relapse in patients who received cryotherapy during high-dose chemotherapy for stem cell transplantation shows no safety concerns. *Eur. J. Cancer Care* 2012; 21: 822–828;
185. Wodzinski A, Potential Benefits of Oral Cryotherapy for Chemotherapy-Induced Mucositis. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 2016; 20: 462–465;
186. Kadakia KC, Rozell SA, Butala AA, Loprinzi CL, Supportive cryotherapy: A review from head to toe. *J. Pain Symptom Manag.* 2014; 47: 1100–1115;
187. Spanemberg JC, Figueiredo MA, Cherubini K, Salum FG, Lowlevel laser therapy: a review of its applications in the management of oral mucosal disorders. *Altern Ther Health Med.* 2016; 22: 24-31;
188. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M et al., Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 1999; 7: 244-252;
189. Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM et al., Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapyinduced oral mucositis in young patients. *Photomed Laser Surg.* 2008; 26: 393-400;
190. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL, Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31: 33-37;
191. Pandeshwar P, Roa MD, Das R, Shastry SP, Kaul R, Srinivasreddy MB, Photobiomodulation in oral medicine: a review. *J Investig Clin Dent.* 2016; 7: 114-126;

8.RINGRAZIAMENTI

*Noi diamo spesso per scontate proprio le cose che più meritano la nostra gratitudine.
(Cynthia Ozick)*

Arrivata a questo punto, non posso che esprimere tutto l'amore e la riconoscenza verso coloro che mi hanno supportato in questi due anni, senza i quali questa tesi non sarebbe assolutamente esistita.

I miei ringraziamenti vanno, innanzitutto, alla Prof.ssa Giovanna Orsini, per aver subito creduto in me e per avermi dato la possibilità di approfondire un argomento a me molto caro, indirizzandomi verso la giusta strada.

Vorrei poi ringraziare il Dott. Marco Mascitti e il Dott. Riccardo Monterubbianesi, per aver affrontato questo percorso insieme a me, per avermi supportata, consigliata, per la professionalità, la gentilezza e la disponibilità, doti rare al giorno d'oggi.

Tutta la mia gratitudine alla mia famiglia, in particolare ai miei genitori, Rino e Roberta, alle mie nonne, Angela e Costanza e a Mirko, per avermi dimostrato, ancora una volta, cosa significa amare ed esserci, sempre.

Ringrazio tutte le mie amiche più care e tutti coloro che combattono con me, giorno dopo giorno, per trovare il proprio posto nel mondo.

Sono stati due anni diversi dal solito, con lezioni universitarie in sala da pranzo, esami in camera, la mancanza di un contatto fisico, di vicinanza, la paura del contagio e il terrore del futuro. Ma sono anche stati anni di crescita, sia personale che professionale, anni in cui il contatto mentale e la vicinanza telematica con chi ci ama non è mancata assolutamente, anni in cui abbiamo sicuramente imparato ad apprezzare la vita.

Un grazie speciale va alle due stelle che mi continuano a proteggere da lassù, i miei angeli protettori: vi sento sempre vicini a me e questa tesi è anche vostra.

Infine, ringrazio me stessa, per la resilienza e la determinazione, unite al coraggio e alla voglia di continuare ad imparare, sempre.