



## CAT DI REVISIONE SISTEMATICA (2016)

**Quesito di trattamento:** tenere la bocca fredda può aiutare a prevenire l'indolenzimento del cavo orale e la formazione di ulcere nei bambini e negli adulti sottoposti a terapie antitumorali?

**Fonte originale:** Riley P, Glenny AM, Worthington HV, Littlewood A, Clarkson JE, McCabe MG. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 23;(12):CD011552. doi: 10.1002/14651858.CD011552.pub2. Review.

**Autore, Anno:** Riley, 2015



**Fonti dei dati:** Cochrane Oral Health Group Trials Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE, EMBASE, CANCELIT, CINAHL, US National Institutes of Health Trials Registry, World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform. Per ogni database consultato, è presente all'interno della revisione, un'appendice con le strategie di ricerca utilizzate per la selezione degli studi.



**Selezione e accertamento degli studi:** gli autori hanno incluso tutti gli RCT con disegno parallelo che valutano l'efficacia della crioterapia orale nella prevenzione della mucosite in pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia. Sono esclusi gli studi cross-over, usando solo il primo periodo di raccolta dei dati, per la ridotta chiarezza dell'efficacia dei diversi trattamenti sul grado di mucosite. Nella revisione sistematica è dichiarato dagli autori che non sono stati applicati alla ricerca limiti di lingua e di data di pubblicazione degli studi. Due autori, in maniera indipendente, hanno filtrato i risultati dei database, estraendo i dati e valutando il rischio di bias. Inoltre, era contattato l'autore dello studio selezionato per eventuali ulteriori informazioni (chiarimenti, dati mancanti e dettagli su qualsiasi altro outcome che era stato dichiarato ma non riportato nello studio). Sono inclusi nella revisione 14 RCT con disegno parallelo pubblicati dal 1991 al 2015, comprendendo 1280 soggetti, che valutano gli effetti della crioterapia orale nella prevenzione della mucosite in pazienti sottoposti a chemioterapia.



**Pazienti:** sono inclusi gli studi che comparano la crioterapia orale versus le cure standard, nessun trattamento o qualsiasi altro trattamento in pazienti con cancro a rischio di sviluppare mucosite orale causata da chemioterapia e radioterapia. Sono inclusi gli studi che, al gruppo di controllo, comparano diverse modalità di crioterapia orale. Sono esclusi gli studi che usano interventi complessi per la prevenzione della mucosite, come ad esempio l'uso del laser versus la crioterapia. Sono esclusi gli studi che valutano diversi trattamenti per il cancro in cui l'outcome primario è la sopravvivenza/guarigione.



**Intervento:** differenti tipologie di crioterapia orale (cubetti di ghiaccio, ghiaccio tritato, acqua ghiacciata, ghiaccioli) e differenti durate di utilizzo (da 30 a 60 minuti al giorno per 5 giorni consecutivi, 5 minuti prima della somministrazione della chemioterapia e fino a 30 minuti di durata, 7 ore di assunzione di cubetti di ghiaccio).

**R<sub>x</sub> Comparazione:** cure standard (sciacqui con soluzioni saline, sciacqui con clorexidina) o nessun trattamento.

**I Outcome principale:** incidenza delle mucositi e dei diversi gradi di mucosite.

**I Outcomes secondari:** interruzione della chemioterapia, dolore orale, qualità della vita, tipo di alimentazione (includendo nutrizione enterale e parenterale), eventi avversi, numeri di giorni di degenza, numero di giorni di trattamento con analgesici oppioidi, numero di giorni in cui il paziente non era in grado di assumere terapia orale.

### Risultati:

Fluroracile (5FU)						
Outcomes	RR	CI 95%	N. studi	NNT	Qualità Evidenze	Commenti
Mucosite: gradi diversi	0,61	0,52-0,72	5	4	Moderata	ARR 0,28. Non vi è eterogeneità tra gli studi (p=0,71)
Mucosite: grado moderato/severo	0,52	0,41-0,65	5	4	Moderata	ARR 0,26. Non vi è eterogeneità tra gli studi (p=0,82)
Mucosite: grado severo	0,40	0,27-0,61	5	6	Moderata	ARR 0,18. Non vi è eterogeneità tra gli studi (p=0,94)
Interruzione CHT	0,44	0,20-0,95	1	5	Molto bassa	
Dolore al cavo orale	-	-	1	-	Molto bassa	La media del valore della scala di valutazione da 1 a 5 nel gruppo sperimentale era 1,93 e nel gruppo di controllo era 3,64. La durata del dolore al cavo orale è più breve nel gruppo sperimentale
Qualità della vita	Nessuno studio misurava questo outcome					
Regime alimentare	Nessuno studio misurava questo outcome					
Durata di ospedalizzazione	Nessuno studio misurava questo outcome					

Alte dosi di melphalan						
Outcomes	RR	CI 95%	N. studi	NNT	Qualità Evidenze	Commenti
Mucosite: gradi diversi	0,59	0,35-1,01	5	3	Bassa	ARR 0,29. C'è eterogeneità tra gli studi (p<0,00001)
Mucosite: grado moderato/severo	0,43	0,21-1,09	5	3	Bassa	ARR 0,29. C'è eterogeneità tra gli studi (p<0,00001)
Mucosite: grado severo	0,38	0,20-0,72	5	4	Moderata	ARR 0,27. C'è eterogeneità modesta tra gli studi (p=0,14)
Interruzione CHT	Nessuno studio misurava questo outcome					
Dolore al cavo orale	-	-	2	-	Bassa	La media del valore della scala di valutazione da 1 a 10 nel gruppo sperimentale era 1,5 e nel gruppo di controllo era 2,13
Qualità della vita	Solo 1 studio misura questo outcome ma i risultati non sono disponibili					
Regime alimentare	-	-	1	-	Molto bassa	La media del numero di giorni di NPT nel gruppo sperimentale è 2,18 mentre nel gruppo di controllo è 7
Durata di ospedalizzazione	-	-	2	-	Bassa	La durata media di ospedalizzazione nel gruppo di controllo è di 0 giorni invece nel gruppo sperimentale è di 1,39

### Conclusioni:

**Trattamento con 5FU.** La revisione della Cochrane mostra che la crioterapia porta ad una riduzione della frequenza di mucositi orali con diversi gradi di severità negli adulti sottoposti a 5FU

per la cura di tumori solidi (moderata qualità delle evidenze). Inoltre, riduce il rischio di interruzione del trattamento con CHT e la presenza di dolore al cavo orale (bassa qualità delle evidenze). Tuttavia, la tipologia e la durata della crioterapia non sono statisticamente significative per la riduzione del rischio di sviluppare mucositi orali di diversa entità.

**Trattamento con alte dosi di melphalan:** gli autori sono meno sicuri della capacità della crioterapia di ridurre la frequenza di mucositi orali negli adulti riceventi alte dosi di melphalan, prima del trapianto di cellule autologhe (moderata qualità delle evidenze); le prove di efficacia suggeriscono che, c'è una riduzione delle mucositi orali in questi adulti, ma, gli autori sono poco certi riguardo al grado di riduzione che, appunto, potrebbe essere più o meno ampio. Tuttavia, sono certi che ci sia una riduzione considerevole delle mucositi orali di forma severa in questi adulti e che la crioterapia riduca il dolore al cavo orale (bassa qualità delle evidenze) e la durata della NPT (bassa qualità delle evidenze). Non è statisticamente significativa la riduzione dei giorni di ospedalizzazione e il numero di giorni di trattamento con analgesici oppioidi.

La crioterapia orale non è statisticamente significativa nei soggetti che ricevono basse dosi di metotrexate per prevenire la GVHD post trapianto (diversi gradi di mucosite  $p=0,73$ , mucosite di grado moderato/severo  $p=0,93$ , mucosite di grado severo  $p=0,47$ ) e nei soggetti sottoposti a radioterapia del collo e della testa ( $p=0,29$  per diversi gradi di mucosite).

Nei soggetti riceventi alte dosi di metotrexate, vincristina e acido levofolinato, le evidenze che, la crioterapia riduca l'insorgenza di mucositi orali, sono deboli.

Non ci sono evidenze degli effetti di questo trattamento nei bambini, probabilmente legato alla difficoltà da parte dei soggetti di tenere in bocca il ghiaccio, per un lungo periodo di tempo anche se, come visto in questa revisione, esistono differenti tipologie di crioterapia orale.

**Commento:** la crioterapia orale mostra di essere un trattamento sicuro ed economico, con un basso tasso di complicanze come mal di testa, freddo, assenza di sensibilità e dolore ai denti. Tutto ciò sembra contribuire ad un alto tasso di compliance negli adulti. I bambini hanno presentato difficoltà ad assumere crioterapia.

I risultati sono di moderata e bassa qualità perché il trattamento ricevuto non poteva essere in cieco. Per questo motivo tutti gli studi inclusi nella revisione sono ad alto rischio di bias, come dichiarato dagli stessi autori della revisione. L'assenza di cecità dei soggetti arruolati e del personale per l'outcome scelto è inevitabile e conduce ad un alto rischio di performance bias; invece, l'utilizzo di uno strumento di misurazione oggettiva per la valutazione della condizione del cavo orale da parte del paziente potrebbe ridurre il possibile detection bias.

Tuttavia, i risultati della revisione rispondono ai criteri di correttezza dello svolgimento e di strutturazione della revisione sistematica.

**Autore:**

Lucia Caso, Infermiera, [lucia.caso@aosp.bo.it](mailto:lucia.caso@aosp.bo.it)

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi