



Ministero della Salute

SEGRETARIATO GENERALE

Ufficio 2

Linee guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio

FEBBRAIO 2018

Il presente documento è la revisione delle Linee Guida Nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_867_allegato.pdf), edite dal Ministero della salute nel giugno 2010.

Il lavoro di revisione si è reso necessario a seguito della pubblicazione di lavori scientifici internazionali che hanno portato alla riformulazione di nuove raccomandazioni che vanno a sostituire e/o integrare le precedenti in tema di promozione della salute orale e di prevenzione delle patologie orali nei pazienti oncologici di età compresa tra 0 e 18 anni. Il documento rappresenta un atto di indirizzo per quanti coinvolti nella gestione della salute del cavo orale dei pazienti in età evolutiva, candidati a trattamenti antineoplastici.

INDICE

Introduzione generale

1. Scopo delle Linee Guida

2. Gruppo di lavoro

3. Sviluppo delle Linee Guida

3.1 Identificazione degli argomenti

3.2 Ricerca bibliografica

3.3 Livello dell'evidenza e forza delle raccomandazioni

3.4 Peer-review

4. Prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva candidati

a trattamento chemio e/o radio

4.1 Visita preventiva e nulla-osta odontoiatrico

4.2 Esami strumentali

4.3 Bonifica dei foci infettivi

4.4 Profilassi antibiotica

4.5 Igiene orale, sigillatura dei solchi, fluoroprofilassi, decontaminazione orale

4.6 Gestione degli apparecchi ortodontici

4.7 Prevenzione della mucosite e delle patologie infettive del cavo orale

4.8 Prevenzione della xerostomia

4.9 Prevenzione del trisma

4.10 Indicazioni dietetiche per il paziente

4.11 Ruolo della famiglia

4.12 Bibliografia

5. Gestione delle patologie orali negli individui in età evolutiva in trattamento chemio e/o radio

5.1 Gestione della mucosite orale e delle patologie infettive del cavo orale

5.2 Gestione della xerostomia

5.3 Gestione della alterazione del gusto

5.4 Gestione del trisma

5.5 Gestione del sanguinamento orale

5.6 Gestione della disfagia

5.7 Gestione delle terapie odontoiatriche e profilassi antibiotica

5.8 Bibliografia

6. Gestione delle patologie orali negli individui in età evolutiva già sottoposti a trattamento chemio e/o radio

- 6.1 Visite odontoiatriche periodiche di follow-up
- 6.2 Igiene orale, sigillature dei solchi, fluoroprofilassi
- 6.3 Gestione della patologia cariosa e delle ipoplasie dentarie
- 6.4. Gestione delle anomalie dentarie e cranio-facciali
- 6.5 Gestione delle cure ortodontiche/ortopediche
- 6.6 Gestione della Graft-versus-Host disease orale
- 6.7 Bibliografia

Introduzione generale

Ogni anno, in Italia, vengono diagnosticati circa 1400 nuovi casi di tumori maligni (7000 nel quinquennio 2011-2015) negli individui di età compresa tra 0 e 14 anni.

Negli ultimi 15 anni, la sopravvivenza a 5 anni da una diagnosi di tumore maligno nella stessa fascia di età è aumentata del 12% passando dal 70% del periodo 1988-1992 all'82% del 2003-2008.

Le leucemie sono il gruppo di tumori per cui si registra il maggior incremento di sopravvivenza negli ultimi 15 anni: dal 68% del periodo 1988-1992 all'83% del periodo 2003-2008. Il confronto per macro-aree nazionali (nord-ovest, nord-est, centro, sud e isole) non evidenzia differenze significative, mentre vi sono differenze fra gruppi di età, con il valore più basso nel primo anno di vita.

Il trattamento delle patologie neoplastiche in età pediatrica, nonostante sia divenuto altamente efficace, rimane, purtroppo, associato a vari effetti secondari, quali, ad esempio, le complicanze orali che possono manifestarsi durante e dopo il trattamento antineoplastico, riducendo, pertanto, in maniera considerevole la qualità di vita dei piccoli pazienti.

Il cavo orale è un ambiente molto sensibile alla tossicità degli agenti antineoplastici e l'incidenza delle problematiche orali varia dal 30 al 100% dei pazienti.

La chemioterapia è usata per trattare circa il 70% di malati di cancro; il 40% di questi presenta effetti collaterali a livello del cavo orale. Tali manifestazioni aumentano a oltre il 90% in bambini sotto i 12 anni di età.

La gravità di queste lesioni è estremamente variabile e richiede, frequentemente, terapia di supporto e può portare, nei casi più gravi, ad un ritardo o alla sospensione delle terapie antineoplastiche.

Le problematiche orali più frequenti in corso di terapia sono mucositi, infezioni opportunistiche, disfunzione della ghiandola salivare, disgeusia, trisma, dolore e sanguinamento.

Alla conclusione delle terapie, si possono manifestare effetti tardivi come anomalie dento-facciali e Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Le complicanze orali sono tra le più devastanti sia a breve che a lungo termine, perché influenzano attività di base come il mangiare e la comunicazione. Inoltre, queste lesioni possono interferire con il trattamento della malattia primitiva, causando infezioni gravi o, persino, sepsi.

La presenza di un odontoiatra e di un igienista dentale che collaborino col gruppo oncologico multidisciplinare è, quindi, indispensabile poichè possono contribuire alla prevenzione, alla diagnosi precoce e al trattamento delle manifestazioni orali.

L'odontoiatra può impedire che la lesione peggiori, migliorando così la qualità della vita del paziente durante il trattamento.

1. SCOPO DELLE LINEE GUIDA

Lo scopo di queste L.G. è quello di fornire raccomandazioni e indicazioni “*evidence-based*” per la gestione delle problematiche che coinvolgono il cavo orale dei pazienti in età evolutiva, candidati a trattamenti antineoplastici, in corso di trattamento o che lo hanno terminato.

Fruitori

Oncologi pediatrici (ematoncologo, radioterapista, chirurgo)

Pediatri

Odontoiatri pediatrici

Igienisti dentali

Radiologi

Infermieri

Logopedisti

Fisioterapisti

Nutrizionisti

Genitori/caregivers

2. GRUPPO DI LAVORO

Il Gruppo di lavoro, nominato su indicazione del “Gruppo Tecnico sull’Odontoiatria” (D.M. 14 aprile 2015 e successive integrazioni), è multidisciplinare e comprende esperti riconosciuti a livello nazionale ed internazionale.

Il gruppo coordinato da **Alessandra Majorana**, Università degli Studi di Brescia, è così composto:

Elena Bardellini	Università degli Studi di Brescia
Marialice Boldi	Associazione Igienisti Dentali Italiani (AIDI)
Maria Pia Bondioni	“ASST Spedali Civili” di Brescia
Maurizio Bossù	Università “Sapienza” di Roma
Guglielmo Campus	Università degli Studi di Sassari
Ignazia Casula	Università degli Studi di Brescia
Moreno Crotti Partel	“ASST Spedali Civili” di Brescia
Nunzia Decembrino	IRCCS “San Matteo”, Pavia- GdL AIEOP Terapia di Supporto
Osvalda De Giglio	Università degli Studi “Aldo Moro” di Bari
Maria Rita Giuca	Società Italiana di Odontoiatria Infantile (SIOI)
Maria Teresa Montagna	Università degli Studi “Aldo Moro” di Bari
Giovanni Nicoletti	Ministero della salute
Giulia Ottaviani	Università degli Studi di Trieste
Andrea Pession	Università di Bologna
Maria Grazia Petris	Azienda Ospedaliera di Padova - GdL AIEOP Terapia di Supporto
Fulvio Porta	“ASST Spedali Civili” di Brescia
Giovanni Scarzello	Università di Padova
Antonella Silletti	Federazione Italiana Associazioni Genitori Oncologia Pediatrica
Giulio Andrea Zanazzo	IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste - GdL AIEOP Terapia di Supporto
Sabrina Ziliardi	Ministero della salute

Tutti i membri del gruppo di lavoro dichiarano l’assenza di conflitto di interessi con lo scopo di queste LG.

3. SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA

Le Linee Guida sono state redatte seguendo le indicazioni del Programma Nazionale Linee Guida [MANUALE METODOLOGICO “*Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*”- maggio 2002, Istituto Superiore di Sanità].

Nel caso in cui, per alcune raccomandazioni il Manuale metodologico non sia stato ritenuto applicabile, il Gruppo di Lavoro ha deciso di utilizzare metodiche alternative.

3.1 Identificazione degli argomenti

Una riunione tra tutti i partecipanti del gruppo si è tenuta nel mese di Ottobre 2016 con la finalità di definire la metodologia, lo scopo e la struttura delle LG.

Il coordinatore delle L.G. ha nominato tre capigruppo (G.C., G.O., E.B.), ad ognuno dei quali è stato assegnato il coordinamento rispettivamente dei seguenti argomenti:

- a. Prevenzione e controllo delle patologie orali negli individui in età evolutiva candidati a terapia chemio e/o radio
- b. Prevenzione e controllo delle patologie orali negli individui in età evolutiva durante la terapia chemio e/o radio
- c. Prevenzione e controllo delle patologie orali negli individui in età evolutiva precedentemente sottoposti a terapia chemio e/o radio

3.2 Ricerca bibliografica

Per la stesura delle LG, si è ritenuto opportuno porre domande cliniche alle quali dare delle risposte basate sulle evidenze della letteratura più recente; per ogni domanda sono state individuate delle parole chiave secondo criteri MESH-word (che saranno riportate in seguito per ciascun argomento).

Sono stati presi in considerazione lavori scientifici pubblicati dal 1 gennaio 2006 al 31 dicembre 2016, considerando i seguenti limiti di ricerca:

- età 0-18 anni;
- specie: umana;
- tipologia di articoli: *clinical trial, clinical trial da I a IV, trial clinici controllati, trial controllati randomizzati*;
- lingua: tutte le lingue;

Sono stati utilizzati i seguenti database elettronici:

- MEDLINE [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>]

- EMBASE [<http://www.embase.com/>]
- SCOPUS [<http://www.scopus.com/>]
- GOOGLE SCHOLAR [<http://www.scholar.google.it/>]
- LILACS [<http://lilacs.bvsalud.org/en/>]
- SciELO [<http://www.scielo.org/php/index.php>]

Il completo processo di selezione di tutti i titoli/abstract è stato effettuato in maniera indipendente dai tre capigruppo (G.C., G.O., E.B.), sulla base dei seguenti criteri di selezione:

- presenza del termine “*clinical trial*” o nel titolo o nell’*abstract*;
- presenza di almeno due gruppi confrontabili;
- esclusione di lavori di revisione;
- analisi di pazienti candidati (gruppo a), in corso (gruppo b) o al termine di terapie oncologiche (gruppo c).

Per tutti i lavori selezionati, è stato ricercato il *full text* ovvero è stato contattato il primo autore o l’editore laddove non è stato possibile reperirlo direttamente. Ad ogni gruppo di lavoro sono state assegnate le pubblicazioni di pertinenza, successivamente schedate utilizzando un apposito modulo (Appendice 1).

Ciascun lavoro è stato giudicato da almeno due membri in maniera indipendente.

3.3 Livello dell’evidenza e forza delle raccomandazioni

Per valutare la validità scientifica, sono state utilizzate rispettivamente la tabella 1 (livelli di evidenza, Sommerfield et al 2000) e la tabella 2 (forza delle raccomandazioni, MANUALE METODOLOGICO “Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica”- maggio 2002- Istituto Superiore di Sanità).

Tabella 1. LIVELLI DI EVIDENZA

I	Evidenze ottenute da metanalisi di studi multipli, ben disegnati e controllati; trials randomizzati con pochi errori falsi positivi e falsi negativi (elevata potenza).
II	Evidenze ottenute da almeno uno studio sperimentale ben disegnato; trials randomizzati con numerosi errori falsi positivi e falsi negativi (bassa potenza).
III	Evidenze ottenute da studi ben disegnati, quasi sperimentali, come studi non randomizzati, controllati con singolo gruppo, comparazioni prima/dopo, studi di coorte o serie caso-controllo.
IV	Evidenze ottenute da studi ben disegnati, non sperimentali, come studi comparativi e descrittivi di correlazione e case-studies.
V	Evidenze ottenute da case report, esempi clinici e parere degli esperti.

Tabella 2. FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI (GRADO)

A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

A conclusione di ognuna delle tre sezioni di lavoro (capitoli 4, 5 e 6) è stata riportata la letteratura utilizzata per la revisione delle presenti Linee Guida.

3.4 Peer-review

Al Gruppo di lavoro, è stata richiesta una valutazione critica del lavoro redatto e la segnalazione di eventuali errori o omissioni, successivamente discussi, corretti o integrati.

4. PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ORALI NEGLI INDIVIDUI IN ETA' EVOLUTIVA CANDIDATI A TRATTAMENTO CHEMIO E/O RADIO

Quali sono le raccomandazioni rivolte sia al personale sanitario sia ai caregiver per la prevenzione delle principali patologie del cavo orale nel piccolo paziente candidato a chemio e/o radio terapia?

Per rispondere a questa domanda sono state utilizzate le seguenti *keywords* che hanno permesso di eseguire una revisione dettagliata dei lavori scientifici pubblicati dal 1 Gennaio 2006 al 31 Dicembre 2016 seguendo i limiti di ricerca sopra riportati:

cancer patient, children, prevention, dentist authorization, infection foci, caries, antibiotic prophylaxis, sealants, oral hygiene, fluoride, chlorhexidine, dental radiography, retainer, brace, oral mucositis, oral infection, xerostomia, taste dysfunction, trismus, diet, parents, caregivers.

Numero totale di lavori schedati: 56

Numero di lavori inclusi nella revisione: 12

4.1 Visita preventiva e nulla-osta odontoiatrico

La diagnosi di tumore è sconvolgente per tutti i membri della famiglia di un piccolo paziente e, normalmente, i genitori focalizzano la loro attenzione essenzialmente sugli aspetti medici relativi ai trattamenti antineoplastici, sottovalutando gli aspetti che possono interessare altri distretti come, ad esempio, la cavità orale.

La cavità orale è una sede molto delicata, potendo fungere da *réservoir* di una numerosa serie di microorganismi che, in corso di immunosoppressione (causata dal tumore in sé o secondaria ai trattamenti chemioterapici), possono essere causa di infezioni opportuniste.

L'educazione del personale sanitario (Medici, Odontoiatri, Igienisti Dentali, Infermieri, etc) e della famiglia è uno degli obiettivi fondamentali nella prevenzione delle patologie orali.

La visita odontoiatrica è essenziale prima dell'inizio della terapia e per il mantenimento di un buon livello di igiene orale ed alimentare.

Per gli aspetti generali di prevenzione delle problematiche orali in pazienti in età evolutiva si rimanda alle "Linee Guida Nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva - Aggiornamento (novembre 2013)": http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2073_allegato.pdf.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a visita odontoiatrica all'atto della diagnosi di neoplasia e prima di iniziare il relativo trattamento.	IA
Tutti i pazienti devono ricevere un'adeguata istruzione onde acquisire la necessaria abilità per adottare e mantenere le opportune misure di igiene orale; i familiari/caregivers devono essere coinvolti nel percorso educativo e motivazionale.	V A

4.2 Esami strumentali pre-trattamento chemioterapico

Non esiste una evidenza scientifica sugli esami strumentali specifici per i piccoli pazienti che devono sottoporsi a chemio-radio terapia. Prima dei 6 anni, inoltre, la collaborazione dei soggetti è scarsa e, pertanto, può risultare meno valutabile l'esame radiologico.

Per maggiori informazioni sugli esami strumentali si rimanda alle "Raccomandazioni cliniche in Odontostomatologia" del Ministero della Salute - settembre 2017 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2128_allegato.pdf).

E' consigliata l'esecuzione della ortopantomografia nella valutazione iniziale odontostomatologica a partire dai 6 anni.	VA
---	----

4.3 Bonifica dei foci infettivi

Sebbene le evidenze scientifiche siano scarse, è consigliabile il trattamento in elezione di foci infettivi del cavo orale, prima di iniziare la terapia antitumorale.

E' consigliata la bonifica dei foci infettivi del cavo orale in elezione, prima di iniziare la terapia antitumorale, soprattutto quando è prevedibile un'immunodepressione profonda e prolungata, come nel caso di trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE), sempre che la conta dei neutrofili sia $> 1.000/mm^3$.	VA
--	----

4.4 Profilassi antibiotica

La profilassi antibiotica va eseguita in caso di procedure odontoiatriche invasive.

Prima di effettuare cure dentarie invasive, la profilassi antibiotica, come da indicazione del <i>National Cancer Institute (NCI)</i>, è raccomandata secondo lo schema terapeutico proposto dall'<i>American Heart Association</i>.	IV A
---	------

Linee guida American Heart Association (AHA)

Situation	Agent	Regimen: Single Dose 30 to 60 min Before Procedure	
		Adults	Children
Oral	Amoxicillin	2 g	50 mg/kg
Unable to take oral medication	Ampicillin OR Cefazolin OR ceftriaxone	2 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
Allergic to penicillins OR ampicillin—oral	Cephalexin [†] OR Clindamycin OR Azithromycin or clarithromycin	1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
		2 g	50 mg/kg
Allergic to penicillins OR ampicillin and unable to take oral medication	Cefazolin or ceftriaxone [†] OR Clindamycin	600 mg	20 mg/kg
		500 mg	15 mg/kg
		1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV
		600 mg IM or IV	20 mg/kg IM or IV

IM indicates intramuscular; IV, intravenous.

*Or other first- or second-generation oral cephalosporin in equivalent adult or pediatric dosage.

†Cephalosporins should not be used in an individual with a history of anaphylaxis, angioedema, or urticaria with penicillins or ampicillin.

4.5 Igiene orale, sigillatura dei solchi, fluoroprofilassi, decontaminazione locale

E' consigliabile mettere in atto misure preventive per il mantenimento della salute del cavo orale.

Un team collaborativo tramite approccio multidisciplinare deve informare genitori/caregivers e pazienti sull'importanza di mantenere il cavo orale deterso e istruirli sulle corrette procedure per il mantenimento della salute del cavo orale.	I A
---	-----

È raccomandato lo spazzolamento dei denti con setole morbide almeno due volte al giorno con dentifricio al fluoro.	IA
Lo spazzolino, di uso esclusivo del bambino, deve essere cambiato ogni tre mesi, oppure sostituito dopo ogni episodio infettivo che abbia interessato la cavità orale.	IV B
L'uso del filo interdentale e le applicazioni di fluoro topico devono essere prescritti solo dal personale odontoiatrico basandosi sull'età e sul rischio di carie individuale del soggetto.	III C
Le sigillature dei solchi dei molari permanenti prevengono la carie delle superfici occlusali.	I A
L'utilizzo della clorexidina sotto forma di collutorio è consigliabile in quei pazienti che, al momento della visita odontoiatrica, presentano uno scarso livello d'igiene orale o gengivite e/o malattia parodontale.	I A

4.6 Gestione degli apparecchi ortodontici

Gli apparecchi ortodontici fissi possono favorire l'accumulo di placca batterica e, quindi, lo sviluppo di carie e gengiviti, indurre lesioni erosive traumatiche della mucosa orale e interferire nell'esecuzione di RMN.

Gli apparecchi ortodontici fissi devono essere rimossi prima dell'inizio del trattamento chemio-radio.	III A
---	-------

4.7 Prevenzione della mucosite e delle patologie infettive del cavo orale

Amifostina, Benzodiamina, Fosfato di Calcio, Miele, Enzimi idrolitici, Solfato di Zinco hanno evidenziato un beneficio potenziale nella prevenzione delle mucositi in pazienti adulti.	III B
Aloe vera, Bacitracina, Gentamicina, Beta carotene, Camomilla, Misonidazolo, Pilocarpina, Antibiotici sistemici quali claritromicina non hanno evidenziato alcun beneficio per la prevenzione delle mucositi secondarie a terapia chemio-radio.	IV D
L'impiego di propoli non è efficace nel ridurre l'incidenza, la durata ed il grado di mucosite orale.	II C
Una soluzione supersatura a base di calcio fosfato non riduce la durata della mucosite orale.	I C

L'impiego della crioterapia in profilassi non riduce la gravità della mucosite orale in pazienti sottoposti a TCSE allogenico.	II C
L'assunzione di propantelina 1,5mg/kg/die associata a crioterapia fino a 30 minuti dopo l'infusione del chemioterapico riduce la severità e l'incidenza della mucosite orale in pazienti sottoposti a chemioterapia ad alte dosi.	III C
L'impiego della fotobiomodulazione è indicato nella prevenzione della mucosite orale nei soggetti candidati a TCSE.	II B
La palifermina è efficace nella prevenzione della mucosite orale in soggetti con leucemia linfoblastica acuta.	I B

4.8 Prevenzione della xerostomia e della carie

La mancanza di saliva favorisce un aumento del rischio di carie dentale. Non sono presenti in letteratura protocolli per prevenire la xerostomia nei pazienti che dovranno essere sottoposti a chemio-radio terapia.

4.9 Prevenzione del trisma

Non sono presenti in letteratura protocolli per prevenire il trisma nei pazienti che dovranno essere sottoposti a radio-chemioterapia.

4.10 Indicazioni dietetiche per il paziente

Un'alimentazione errata può favorire patologie del cavo orale quali carie, gengiviti, parodontiti che possono ripercuotersi a livello sistemico.

Una dieta "cariogena" è caratterizzata prevalentemente da alimenti ad elevato contenuto di zuccheri fermentabili (saccarosio, glucosio...) e di sostanze acide (succo di frutta, bevande gassate...), in particolare di consistenza appiccicosa e ad elevata frequenza di introduzione. La riduzione del pH al di sotto della soglia limite di 5.5 favorisce la demineralizzazione dello smalto dentale, causando la formazione di carie.

Si raccomanda una dieta non cariogena.	I A
È necessario un programma educativo nutrizionale rivolto ai genitori per prevenire ulteriori problematiche odontoiatriche.	IV A

4.11 Ruolo della famiglia

Dai primi anni di vita fino alla pre-adolescenza, i genitori rappresentano coloro che forniscono, insegnano, impongono, laddove necessario, al figlio le regole, ivi comprese le norme igieniche.

Nei soggetti più grandi e negli adolescenti, gli effetti collaterali della terapia anticancro possono comportare periodi di isolamento psicologico anche di stampo depressivo. In tali situazioni è opportuno stabilire una relazione tra lo specialista e il binomio paziente-famiglia per facilitarne la partecipazione attiva in tutte le diverse fasi del trattamento.

E' necessario riconoscere i piccoli o l'adolescente come soggetto partecipe alle decisioni terapeutiche e, dunque, come interlocutore a titolo principale.	IV B
---	-------------

4.12 Bibliografia

- 1) Brennan MT, von Bültzingslöwen I, Schubert MM, Keefe D. *Alimentary mucositis: putting the guidelines into practice*. Support Care Cancer 2006;14:573–9.
- 2) Graber CJ, de Almeida KN, Atkinson JC, Javaheri D, Fukuda CD, Gill VJ, Barrett AJ, Bennett JE. *Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients*. Bone Marrow Transplant 2001;27:537–42.
- 3) Guo L, Shi W. *Salivary Biomarkers for Caries Risk Assessment*. J Calif Dent Assoc. 2013; 41(2): 107–118.
- 4) Lark RL, Mc Neil SA, Vander Hyde K, et al. *Risk factors for anaerobic bloodstream infections in bone marrow transplant recipients*. Clin Infect Dis 2001;33:338–43.
- 5) Marron A, Carratalà J, González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F. *Serious complications of bacteremia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2000;31:1126–30.
- 6) Newton JT. *Interdisciplinary health promotion: a call for theory-based interventions drawing on the skills of multiple disciplines*. Community Dent Oral Epidemiol 2012;40:49-54.
- 7) Cubukçu CE, Sevinir B. *Dental health indices of long-term childhood cancer survivors who had oral supervision during treatment: a case-control study*. Pediatr Hematol Oncol 2008;25:638-46.
- 8) Suma Sogi HP, Hugar SM, Nalawade TM, Sinha A, Hugar S, Mallikarjuna RM. *Knowledge, attitude, and practices of oral health care in prevention of early childhood caries among parents of children in Belagavi city: A Questionnaire study*. J Family Med Prim Care 2016;5:286-290.
- 9) Ritter AV, Preisser JS, Puranik CP, Chung Y, Bader JD, Shugars DA, Makhija S, Vollmer WM. *A Predictive Model for Root Caries Incidence*. Caries Res. 2016;50:271-8.
- 10) McLaren L, Patterson S, Thawer S, Faris P, McNeil D, Potestio M, Shwart L. *Measuring the short-term impact of fluoridation cessation on dental caries in Grade 2 children using tooth surface indices*. Community Dent Oral Epidemiol 2016;44:274-82.
- 11) McGuire E. *Breastfeeding and high maternal body mass index*. Breastfeed Rev 2013;21:7-14.
- 12) Moynihan PJ1, Kelly SA. *Effect on caries of restricting sugars intake: systematic review to inform WHO guidelines*. J Dent Res. 2014 Jan; 93(1):8-18. doi: 10.1177/0022034513508954. Epub 2013 Dec 9.

5. GESTIONE DELLE PATOLOGIE ORALI NEGLI INDIVIDUI IN ETA' EVOLUTIVA IN CORSO DI TRATTAMENTO CHEMIO E/O RADIO

Quali sono le raccomandazioni rivolte sia al personale sanitario sia ai caregivers per la gestione delle principali patologie del cavo orale nel piccolo paziente in chemio e/o radio terapia?

Per rispondere a questa domanda sono state utilizzate le seguenti *keywords* che hanno permesso di eseguire una revisione dettagliata dei lavori scientifici pubblicati dal 1 gennaio 2006 al 31 dicembre 2016 seguendo i limiti di ricerca sopra riportati:

cancer patient, children, oral mucositis, oral infection, xerostomia, dysgeusia, trismus, oral hygiene, fluoride, chlorhexidine, dental radiography, odontalgia treatment, acute pain, antibiotic prophylaxis, pain control, drug, oral bleeding, dysphagia, diet, parents, caregivers.

Numero di lavori schedati: 1025

Numero di lavori inclusi nella revisione: 43

5.1 Gestione della mucosite orale e delle patologie infettive del cavo orale

La mucosite orale rappresenta una delle complicanze più invalidanti nei soggetti sottoposti a terapia anticancro o immunosoppressiva, presentandosi con percentuali variabili tra 40 e 80% ; è più elevata nei pazienti sottoposti a trattamento mieloablativo per trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Nei piccoli e negli adolescenti, il rischio di mucosite è maggiore rispetto agli adulti, probabilmente a causa dell'elevata incidenza di neoplasie ematologiche, dei protocolli terapeutici più intensi ed aggressivi e di un elevato indice mitotico delle cellule epiteliali basali. Per gli stessi motivi, di contro, la mucosite nei pazienti pediatrici tende a risolversi più rapidamente che nell'adulto.

La mucosite è il risultato di un processo fisiopatologico di rapida divisione delle cellule epiteliali basali dovuto al danno indotto dalle chemio-radio terapie.

Diversi fattori di rischio legati all'organismo ospite possono influenzare lo sviluppo e la gravità della mucosite, quali: età, sesso, stato nutrizionale, tipo di neoplasia, neutropenia, creatinina e transaminasi elevate, xerostomia farmaco-indotta, precedenti danni alla cavità orale, scarsa igiene orale e predisposizione genetica.

La mucosite indotta da farmaci è legata al dosaggio ed alla posologia. Agenti chemioterapici come methotrexate, fluorouracile (5-FU) ed etoposide sono particolarmente stomatotossici. Il primo segno clinico è l'eritema che può verificarsi in qualsiasi regione della bocca, ma spesso è localizzato in

zone non cheratinizzate, come le superfici interne delle guance e delle labbra, il palato molle, la superficie laterale ed inferiore della lingua ed il pavimento della bocca. La mucosite orale diventa clinicamente evidente dopo 4-5 giorni dall'infusione del chemioterapico e, generalmente, ha un picco 7-14 giorni dopo, con la manifestazione di lesioni ulcerative.

Si risolve spontaneamente entro 3 settimane dalla fine della chemioterapia.

Nella mucosite radio-indotta, i fattori di rischio sono rappresentati dalla dose, dal frazionamento, dal sito della radioterapia, dall'eventuale combinazione con la chemioterapia ed eventuali regimi di condizionamento nei pazienti candidati al trapianto. Il quadro clinico si sviluppa ad una dose cumulativa di 10 Gray, con picchi di 30 Gray. Sono necessarie dalle 3 alle 6 settimane dopo il completamento della radioterapia per ottenere la completa guarigione dei tessuti orali. La mucosite radio-indotta interessa i tessuti limitati al settore esposto, spesso tra palato duro e gengiva; si manifesta con eritema o alterazioni bianche delle mucose a causa di una transitoria ipercheratinizzazione. Le lesioni ulcerative si verificano a dosi cumulative di 30-50 Gray, mentre un quadro di mucosite cronica, raramente, si verifica dopo la radioterapia.

Gli individui in età evolutiva sottoposti a terapia antineoplastica riferiscono la presenza a livello del cavo orale di un iniziale bruciore o formicolio seguito da una intolleranza al cibo con comparsa di dolore. Il dolore associato alla mucosite può inibire i pazienti dall'assumere cibo e liquidi e richiede una gestione analgesica con anestetici topici, quali lidocaina viscosa associata ad agenti anti-infiammatori non steroidei. L'uso di anestetici topici, consigliato per la gestione del dolore, deve essere monitorato strettamente nei piccoli individui, per evitare il rischio di ingestione e conseguente perdita del riflesso faringeo.

A volte, il necessario ricorso alla nutrizione parenterale di supporto, con conseguenti tempi di ospedalizzazione più lunghi, determina una riduzione della qualità della vita. Inoltre, possono comparire ulcere e pseudomembrane che impediscono la normale deglutizione. La mucosite, inoltre, può impedire non solo l'assunzione di cibo e liquidi, ma portare anche all'ostruzione delle vie aeree orofaringee, secondaria a edema, sanguinamento e ad una minore capacità di proteggere le vie respiratorie.

La gestione della mucosite orale tossica nelle forme cliniche più severe è palliativa ed è basata, principalmente, sulla riduzione dei fattori che sono in grado di causare danni e irritazione alla mucosa orale.	I A
In corso di mucosite orale la detersione dei tessuti duri (denti) e tessuti molli (mucose) orali va eseguita con estrema delicatezza, con presidi extra-soft (spazzolini extra-soft, garzine di tessuto non tessuto, supporti morbidi di silicone ecc).	I A

L'impiego della fotobiomodulazione è indicato nel trattamento della mucosite orale ed è efficace soprattutto nel controllo del dolore ad essa associato.	II B
L'impiego di propoli non è efficace nel ridurre l'incidenza, la durata ed il grado di mucosite orale.	II C
L'applicazione di un mix a base di miele, cera d'api, olio di oliva e estratti di propoli nelle mucositi di grado 3 accorcia il tempo di guarigione.	III C
L'impiego di sciacqui con una soluzione supersatura a base di Ca²⁺/PO₄⁻ non è efficace nel ridurre né la durata né il grado di mucosite orale.	III C
L'estratto di corteccia di pino (Pycnogenol) 1 mg/kg/al giorno in 3 somministrazioni e la vitamina E 200 mg al giorno hanno dimostrato un lieve miglioramento nella riduzione del grado di mucosite. La vitamina E non è efficace qualora impiegata in prevenzione.	III C
L'uso di anestetici locali come lidocaina viscosa seguita da agenti antiinfiammatori non steroidei può essere consigliata per ridurre il dolore nelle mucositi.	IV C
Masticare 5-6 volte al giorno per 20 minuti gomme fluorate, senza zucchero e con aggiunta di xilitolo, riduce solo in parte l'incidenza di mucosite orale di grado 1 e 2.	IV C
L'uso della clorexidina è sconsigliato per la mucosite nel paziente pediatrico a causa dei suoi caratteristici effetti collaterali (bruciore e disgeusia) che possano arrecare disagio alla bocca e ridurre la compliance del paziente.	IV D
L'uso di collutori/gel a base di acido ialuronico con aggiunta di aminoacidi o verbascoside, collutori/gel a base di cortisonici o l'uso topico di ciclosporina A può essere considerato efficace nel trattamento della mucosite orale.	V B

Il danno a carico delle mucose orali è una potenziale causa di infezioni localizzate che, soprattutto nel bambino neutropenico, possono disseminarsi ed essere causa di gravi infezioni sistemiche pericolose per la vita. Nel periodo durante il quale subiscono l'ablazione del sistema immunitario e la compromissione delle barriere mucose, i pazienti pediatrici sono altamente esposti al rischio di sviluppare infezioni orali e lesioni cariose. Tale situazione è multifattoriale: da un lato il danno diretto ed indiretto da parte dei chemioterapici o della radioterapia e dall'altro la disfunzione delle ghiandole salivari, con conseguente iposialia che facilita le sovrainfezioni e la formazione di biofilm cariogeno, accompagnato dalla scarsa igiene orale.

Le infezioni batteriche (Gram positivi come Streptococcus spp., Staphylococcus spp e batteri opportunisti Gram-negativi come Escherichia-coli, Enterobatteri, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria spp, Klebsiella spp, Serratia marcescens, Fusobacterium) colpiscono più frequentemente i

tessuti gengivali, anche se tutte le mucose del cavo orale sono potenzialmente a rischio. Tali infezioni possono causare febbre e batteriemia e svolgono un ruolo attivo nella fase ulcerativa della mucosite orale, come confermato da numerosi studi. Infezioni secondarie possono anche essere associate all'essfoliazione di denti decidui e/o all'eruzione dei denti permanenti. Un quadro clinico di infezione orale deve essere sempre confermato da test di laboratorio, fondamentali per stabilire la sensibilità agli antibiotici.

L'incidenza delle sepsi dovute alla presenza di *Streptococcus* spp alfa-viridanti o *Staphylococcus aureus* è più frequente in pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Qualora il paziente sottoposto a chemioterapia e/o radioterapia presenti mucosite orale avrà maggior probabilità di sviluppare una sepsi.

Nel 40% dei casi la mucosite orale si associa ad un'infezione fungina, in particolare nei casi di leucemia mieloide acuta. Nella maggior parte degli isolamenti microbiologici è stata riscontrata la presenza patologica di *Candida albicans*, più raramente di *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* ed *Aspergillus*. Non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa fra lo schema chemioterapico utilizzato e la specie fungina coinvolta, mentre è noto che il rischio di infezioni fungine sistemiche è maggiore in caso di grave e prolungata neutropenia (< 500 neutrofili/ml per un periodo > 7 giorni).

Nei soggetti in terapia antitumorale è molto frequente sviluppare un'infezione orale da herpes virus (HSV), clinicamente caratterizzata da ulcere orali ed extra orali associate ad eritema e lesioni crostose. Spesso, le ulcere orali erpetiche possono essere confuse con quelle di una stomatite aftosa ricorrente o con lesioni traumatiche. Solitamente la manifestazione clinica segue una riattivazione del virus nei soggetti precedentemente infettati da HSV. È stata, infatti, rilevata la presenza del virus nel cavo orale di pazienti sieropositivi per HSV in assenza di manifestazioni cliniche (*shedding* virale) già prima di sottoporsi a chemioterapia. Di questi solo una parte hanno sviluppato lesioni clinicamente visibili durante e al termine della chemioterapia (circa 40%). Nei pazienti radio-trattati non è stata rilevata un'incidenza maggiore di HSV.

A causa dei molteplici e atipici quadri clinici con cui si manifestano le infezioni orali nei bambini durante la fase di immunosoppressione, è importante utilizzare test di laboratorio per isolare i microrganismi coinvolti e monitorare attentamente i sintomi. Uno specialista in malattie infettive deve essere coinvolto nella valutazione e prescrizione del trattamento sistemico delle infezioni.

In caso di comparsa di lesioni orali, è necessario intraprendere indagini microbiologiche e virologiche mirate a riconoscere l'agente eziologico e scegliere il trattamento più adatto.	I A
--	-----

L'Acyclovir può essere utilizzato anche per il trattamento e non solo per la profilassi delle infezioni da HSV.	I A
Un'infezione acuta pulpale (pulpite) deve essere risolta con una pulpotomia/pulpectomia, manovra efficace e sicura anche in pazienti pediatrici oncologici.	III B

5.2 Gestione della xerostomia

La disfunzione delle ghiandole salivari è collegata alla tossicità dei regimi di condizionamento prima e durante la chemio-radio terapia. Obiettivamente tale complicanza può tradursi con l'insorgenza di parotite, la presenza di saliva viscosa, iposalivazione e xerostomia.

Nel paziente pediatrico, la xerostomia incide negativamente nel mantenimento di una buona salute orale. Infatti, la secchezza delle fauci peggiora la qualità della vita provocando alterazioni del gusto e difficoltà nella masticazione, nella deglutizione e nella fonazione. La xerostomia indotta da chemioterapia è transitoria, si autolimita e, generalmente, si risolve in 48 ore. Nonostante i danni causati dalle radiazioni siano spesso irreversibili e riguardino gli acini delle ghiandole salivari, alcuni pazienti presentano un miglioramento della funzione salivare da 2 a 12 mesi dopo la conclusione della terapia. Quando il fascio di radiazioni coinvolge direttamente le ghiandole parotidi, la xerostomia e l'iposalivazione sono persistenti. Nei pazienti pediatrici il diminuito flusso salivare porta all'alterazione della flora batterica orale, favorendo la microflora responsabile della carie (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*) e delle infezioni opportunistiche, in particolare durante i periodi di neutropenia.

La gestione della xerostomia rimane essenzialmente sintomatica e molto spesso il trattamento è palliativo.

Il flusso salivare può essere stimolato facendo succhiare o masticare una gomma senza zucchero; utile è la saliva artificiale.	I A
Per umidificare le labbra secche possono essere utili proteggi-labbra, creme alla lanolina o unguenti.	I A
Al fine di ridurre il rischio di carie negli individui affetti da xerostomia, sono raccomandati frequenti applicazioni di fluoro topico, dieta senza zucchero e sigillature dei solchi e delle fossette.	I A
La xerostomia radio indotta può essere in parte prevenuta utilizzando tecniche radioterapiche sofisticate (IMRT) che permettano il risparmio di dose alle parotidi ed alle ghiandole salivari sottomandibolari. Per entrambe le parotidi la dose media consigliata è inferiore ai 25 Gray, fermo restando che il risparmio di dose non deve assolutamente comportare sotto dosaggi del volume bersaglio. Se risulta possibile risparmiare solo una parotide, la dose massima per la ghiandola residua deve essere	II A

uguale od inferiore a 20 Gray. E' necessario che almeno il 50% del volume ghiandolare di almeno una parotide riceva una dose inferiore a 50 Gray. Per le ghiandole sottomandibolari la dose massima per un recupero sufficiente della salivazione non deve superare i 39 Gray.	
---	--

5.3 Gestione della alterazione del gusto

La terapia antitumorale è causa frequente di perdita della percezione del gusto o alterazione del senso dello stesso: sono interessati i centri del dolce, dell'acido, dell'amaro e del salato. Ciò può causare gravi disagi ai piccoli pazienti, riducendo l'apporto alimentare e interferendo con la crescita fisiologica ed il peso.

Solitamente il senso del gusto viene recuperato tra 1 e 3 mesi dopo la conclusione della terapia.

La gestione della malnutrizione è di primaria importanza.

È raccomandato il miglioramento delle caratteristiche organolettiche del cibo.	I A
In presenza di nausea e vomito, gli acidi derivanti dai succhi gastrici aumentano il rischio di sviluppo di erosioni dello smalto e secondariamente carie; il paziente deve sciacquare la bocca con acqua immediatamente dopo ogni episodio emetico.	I A
L'apporto di zinco è ritenuto efficace nel contribuire al recupero del senso del gusto.	II A

5.4 Gestione del trisma

La fibrosi dei muscoli masticatori dovuta ad alte dosi di radiazioni alla testa e al collo possono portare allo sviluppo di trisma.

Sono raccomandati quotidiani esercizi di stretching della bocca e fisioterapia durante la irradiazione (da 3 a 6 mesi) al fine di prevenire il trisma.	I A
Esercizi <i>range of motion</i> (ROM) della mandibola senza assistenza – il paziente viene istruito ad aprire e muovere la mandibola, raggiungendo delle posizioni <i>target</i> estreme, che non comportino dolore, e che devono essere mantenute per qualche secondo. Questa attività va ripetuta da 5 a 10 volte per sessione, con l'obiettivo di arrivare a 5-10 sessioni giornaliere. Esercizi di apertura con l'aiuto di abbassalingua – i pazienti con forte trisma, possono essere aiutati ad aprire la mandibola inserendo uno o più abbassalingua tra i denti e aggiungendone altri mano a mano che l'apertura aumenta. Assistenza meccanica - l'uso di apparecchi meccanici come il "Therabite" consente ai pazienti di eseguire sia lo stretching della mandibola, sia movimenti passivi.	II A

5.5 Gestione del sanguinamento orale

Il sanguinamento orale ha una frequenza che varia dal 6% al 42% negli individui in età evolutiva sottoposti a terapia antitumorale: può manifestarsi come sanguinamento gengivale o come sanguinamento copioso delle mucose.

I fattori di rischio più comuni sono la trombocitopenia, le coagulopatie, le mucositi, le gengiviti ulcerative, i traumi (in particolare della lingua e delle labbra), i denti decidui mobili, gli apparecchi ortodontici e la scarsa igiene orale.

In un quadro di trombocitopenia grave e in presenza di danno della mucosa o infezioni, l'emorragia orale può essere clinicamente problematica.

Quando la conta piastrinica è superiore a $20.000/\text{mm}^3$ l'incidenza e la gravità del sanguinamento orale spontaneo sono minimi.

Il sanguinamento orale può essere gestito con l'applicazione di pressione diretta. Gli agenti emostatici topici (trombina, agenti collagene di formazione del coagulo, etc), l'acido tranexamico (tramite sciacqui) e i vasocostrittori topici (epinefrina o cubetti di ghiaccio) possono essere utilizzati da soli o in combinazione tra loro.	I A
L'emorragia più grave o persistente richiede la somministrazione di piastrine o agenti antifibrinolitici.	I A

5.6 Gestione della disfagia

La deglutizione normale è un processo estremamente complesso di eventi coordinati tra loro che vedono il coinvolgimento di più di trenta paia di muscoli e di sei nervi cranici.

La disfagia indotta da chemio/radioterapia determina un peggioramento della qualità della vita e può condurre a gravi complicanze come la polmonite *ab ingestis*.

Gli effetti della disfagia cronica sulla qualità della vita sono importanti quanto la xerostomia permanente. Esistono trattamenti preventivi (es. "la posizione del capo flesso") che devono iniziare prima del trattamento radioterapico.

Le dosi di radioterapia ricevute dalle strutture anatomiche devono essere monitorate e possibilmente ridotte nei limiti permessi dall'estensione dei volumi tumorali da trattare. Particolarmente importante è la delineazione dei linfonodi retro-faringei, posti tra i muscoli costrittori faringei e la fascia prevertebrale, dalla base del cranio al bordo caudale di C2. I linfonodi retro faringei mediani posti vicino alla linea mediana e davanti alla muscolatura prevertebrale sono raramente sedi metastatiche e la loro esclusione dal volume *target* può contribuire in modo considerevole a risparmiare i muscoli costrittori faringei.

Si raccomanda di iniziare una terapia profilattica della deglutizione prima del trattamento radioterapico.	III A
Si raccomanda di eseguire interventi compensatori, tramite tecniche che si basano su cambiamenti posturali o sull'insegnamento di manovre deglutorie controllate e che hanno lo scopo precipuo di proteggere le vie aeree durante la deglutizione.	III A
Dosi inferiori a 50 Gray sono in grado di rendere la disfagia reversibile nel giro di pochi mesi quando associate alla riabilitazione.	III A

5.7 Gestione delle terapie odontoiatriche e profilassi antibiotica

Il *team* odontoiatrico gioca un ruolo importante anche nella valutazione e nella gestione del cavo orale dei pazienti pediatrici durante le terapie anti-cancro.

Odontoiatri pediatrici e igienisti dentali devono, perciò, supportare il *team* oncologico, con visite frequenti e cure odontoiatriche laddove necessario, offrendo un'assistenza continua e garantendo un trattamento odontoiatrico d'emergenza che consenta di gestire eventuali complicanze orali durante le terapie. La prevenzione, la diagnosi e la gestione di tutte le complicanze orali causate dalla terapia antineoplastica sono indispensabili per il successo della stessa e per cercare di ridurre il pericolo di vita del piccolo paziente e i costi delle cure.

I pazienti pediatrici sottoposti a terapia anti-neoplastica non devono essere sottoposti a cure odontoiatriche elettive in corso di neutropenia ($< 1.500/\text{mm}^3$) o piastrinopenia ($< 80,000/\text{mm}^3$), ma solo a cure indifferibili secondo il parere dell'odontoiatra e previo consenso dell'oncologo.	I A
--	-----

5.8 Bibliografia

- 1) Abdulrhman M, Elbarbary NS, Ahmed Amin D, Saeid Ebrahim R. *Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil-propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study*. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012 Apr;29(3):285-92. doi: 10.3109/08880018.2012.669026.
- 2) Abramoff MM, Lopes NN, Lopes LA, Dib LL, Guilherme A, Caran EM, Barreto AD, Lee ML, Petrilli AS. *Low-level laser therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in young patients*. *Photomed Laser Surg*. 2008 Aug;26(4):393-400. doi: 10.1089/pho.2007.2144.
- 3) Amadori F, Bardellini E, Conti G, Pedrini N, Schumacher RF, Majorana A. *Low-level laser therapy for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis in childhood: a randomized double-blind controlled study*. *Lasers Med Sci*. 2016 Aug;31(6):1231-6. doi: 10.1007/s10103-016-1975-y. Epub 2016 Jun 6.
- 4) Cruz LB, Ribeiro AS, Rech A, Rosa LG, Castro CG Jr, Brunetto AL. *Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy*. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Apr;48(4):435-40.
- 5) De Castro JF, Abreu EG, Correia AV, da Mota Vasconcelos Brasil C, da Cruz Perez DE, de Paula Ramos Pedrosa F. *Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia*. *Photomed Laser Surg*. 2013 Dec;31(12):613-8. doi: 10.1089/pho.2012.3327. Epub 2013 Nov 21.
- 6) De Koning BA, Philipsen-Geerling B, Hoijer M, Hählen K, Büller HA, Pieters R. *Protection against chemotherapy induced mucositis by TGF-beta(2) in childhood cancer patients: results from a randomized cross-over study*. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 May;48(5):532-9.
- 7) Gandemer V, Le Deley MC, Dollfus C, Auvrignon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M, De Lumley L, Hartmann O, Mechinaud F, Sirvent N, Orbach D, Doireau V, Boutard P, Dalle JH, Reguerre Y, Pautard B, Aubier F, Schneider P, Suc A, Couillaud G, Schmitt C; Pain task force of the SFCE. *Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Feb;29(2):86-94.
- 8) 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 Jul;19(5):456-64. doi: 10.1111/odi.12024. Epub 2012 Oct 18.

- 9) 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 Jan;31(1):33-7. doi: 10.1097/MPH.0b013e318192cb8e.
- 10) Lauritano D, Petruzzi M, Di Stasio D, Lucchese A. *Clinical effectiveness of palifermin in prevention and treatment of oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study.* Int J Oral Sci. 2014 Mar;6(1):27-30. doi: 10.1038/ijos.2013.93. Epub 2013 Dec 20.
- 11) Lucchese A, Matarese G, Ghislanzoni LH, Gastaldi G, Manuelli M, Gherlone E. *Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia.* Leuk Lymphoma. 2016;57(4):820-7. doi: 10.3109/10428194.2015.1081192. Epub 2015 Nov 20.
- 12) Pereira Pinto L, de Souza LB, Gordón-Núñez MA, Soares RC, de Brito Costa EM, de Aquino AR, Fernandes MZ. *Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2006 Nov;70(11):1847-51. Epub 2006 Aug 17.
- 13) Raphael MF, den Boer AM, Kollen WJ, Mekelenkamp H, Abbink FC, Kaspers GJ, Zomer-Kooijker K, Molmans BH, Tissing WJ. *Caphosol, a therapeutic option in case of cancer therapy-induced oral mucositis in children? Results from a prospective multicenter double blind randomized controlled trial.* Support Care Cancer. 2014 Jan;22(1):3-6. doi: 10.1007/s00520-013-2015-0. Epub 2013 Nov 7.
- 14) Sato A, Saisho-Hattori T, Koizumi Y, Minegishi M, Iinuma K, Imaizumi M. *Prophylaxis of mucosal toxicity by oral propantheline and cryotherapy in children with malignancies undergoing myeloablative chemo-radiotherapy.* Tohoku J Exp Med. 2006 Dec;210(4):315-20.
- 15) Soto M, Lalla RV, Gouveia RV, Zecchin VG, Seber A, Lopes NN. *Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation.* Photomed Laser Surg. 2015 Nov;33(11):540-6. doi: 10.1089/pho.2015.3954. Epub 2015 Oct 26.
- 16) Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S, Feldman BM. *Serial controlled N-of-1 trials of topical vitamin E as prophylaxis for chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients.* Eur J Cancer. 2007 May;43(8):1269-75. Epub 2007 Mar 23.
- 17) 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 Aug;21(4):306-12. doi: 10.1016/j.ctim.2013.04.002. Epub 2013 May 7.
- 18) Treister NS, London WB, Guo D, Malsch M, Verrill K, Brewer J, Margossian S, Duncan C. *A Feasibility Study Evaluating Extraoral Photobiomodulation Therapy for Prevention of Mucositis in*

- Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation*. Photomed Laser Surg. 2016 Apr;34(4):178-84. doi: 10.1089/pho.2015.4021. Epub 2016 Mar 16.
- 19) Vitale KM, Violago L, Cofnas P, Bishop J, Jin Z, Bhatia M, Kung AL, George D, Garvin J, Satwani P. *Impact of palifermin on incidence of oral mucositis and healthcare utilization in children undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant diseases*. *Pediatr Transplant*. 2014 Mar;18(2):211-6. doi: 10.1111/petr.12192. Epub 2013 Nov 28.
- 20) Yavuz B, Bal Yılmaz H. *Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients*. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015 Jan-Feb;32(1):47-56. doi: 10.1177/1043454214554011. Epub 2014 Nov 21.
- 21) Yunus S, Pieper S, Kolve H, Goletz G, Jürgens H, Groll AH. *Azole-based chemoprophylaxis of invasive fungal infections in paediatric patients with acute leukaemia: an internal audit*. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Mar;69(3):815-20. doi: 10.1093/jac/dkt438. Epub 2013 Nov 5.
- 22) Yeh TC, Liu HC, Hou JY, Chen KH, Huang TH, Chang CY, Liang DC. *Severe infections in children with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy can successfully be prevented by ciprofloxacin, voriconazole, or micafungin prophylaxis*. *Cancer*. 2014 Apr 15;120(8):1255-62. doi: 10.1002/cncr.28524. Epub 2014 Jan 10.
- 23) Inaba H, Gaur AH, Cao X, Flynn PM, Pounds SB, Avutu V, Marszal LN, Howard SC, Pui CH, Ribeiro RC, Hayden RT, Rubnitz JE. *Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia*. *Cancer*. 2014 Jul 1;120(13):1985-92. doi: 10.1002/cncr.28688. Epub 2014 Mar 26.
- 24) Halperson E, Moss D, Tickotsky N, Weintraub M, Moskovitz M. *Dental pulp therapy for primary teeth in children undergoing cancer therapy*. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Dec;61(12):2297-301. doi: 10.1002/pbc.25227. Epub 2014 Sep 11.
- 25) Kobayashi R, Suzuki D, Yasuda K, Kobayashi K. *Itraconazole for invasive fungal infection with pediatric malignancies*. *Pediatr Int*. 2010 Oct;52(5):707-10. doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03127.x.
- 26) Rungoe C, Malchau EL, Larsen LN, Schroeder H. *Infections during induction therapy for children with acute lymphoblastic leukemia. the role of sulfamethoxazole-trimethoprim (SMX-TMP) prophylaxis*. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Aug;55(2):304-8. doi: 10.1002/pbc.22423.
- 27) El-Ashry R, Malek HA, Ghayaty EA, El-Gendy AA, Darwish A, Al-Tonbary Y. *Treatment for hepatitis C virus-induced portal hypertension in leukemic children*. *Med Oncol*. 2013;30(2):559. doi: 10.1007/s12032-013-0559-y. Epub 2013 Apr 4.
- 28) Simon A, Besuden M, Vezmar S, Hasan C, Lampe D, Kreutzberg S, Glasmacher A, Bode U, Fleischhack G. *Itraconazole prophylaxis in pediatric cancer patients receiving conventional*

- chemotherapy or autologous stem cell transplants*. Support Care Cancer. 2007 Feb;15(2):213-20. Epub 2006 Aug 30.
- 29) Bomgaars L, Thompson P, Berg S, Serabe B, Aleksic A, Blaney S. *Valacyclovir and acyclovir pharmacokinetics in immunocompromised children*. Pediatr Blood Cancer. 2008 Oct;51(4):504-8. doi: 10.1002/pbc.21638.
- 30) Pels E. *Comparison of saliva interleukin-2 concentration to the condition of gums in children with acute lymphoblastic leukaemia during anti-tumour treatment*. Cancer Chemother Pharmacol. 2015 Jul;76(1):205-10. doi: 10.1007/s00280-015-2750-7. Epub 2015 May 16.
- 31) Olszewska K, Mielnik-Błaszczak M. *An Assessment of the Number of Cariogenic Bacteria in the Saliva of Children with Chemotherapy-Induced Neutropenia*. Adv Clin Exp Med. 2016 Jan-Feb;25(1):11-9. doi: 10.17219/acem/28998.
- 32) Ou-Yang LW, Chang PC, Tsai AI, Jaing TH, Lin SY. *Salivary microbial counts and buffer capacity in children with acute lymphoblastic leukemia*. Pediatr Dent. 2010 May-Jun;32(3):218-22.
- 33) Karolewska E, Konopka T, Pupek M, Chybicka A, Mendak M. *Antibacterial potential of saliva in children with leukemia*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Jun;105(6):739-44. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.10.010. Epub 2008 Mar 10.
- 34) Hegde AM, Joshi S, Rai K, Shetty S. *Evaluation of oral hygiene status, salivary characteristics and dental caries experience in acute lymphoblastic leukemic (ALL) children*. J Clin Pediatr Dent. 2011 Spring;35(3):319-23.
- 35) Joshi S, Hegde AM, Rai K, Shetty S. *Evaluation of salivary sialic acid levels in acute lymphoblastic leukemic children and its correlation with dental caries experience*. J Clin Pediatr Dent. 2013 Spring;37(3):309-13.
- 36) Rojas de Morales T, Navas R, Viera N, Alvarez CJ, Chaparro N, Griman D. *pH and salivary sodium bicarbonate during the administration protocol for methotrexate in children with leukemia*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2007 Oct 1;12(6):E435-9.
- 37) Srithavaj T, Thaweboon S. *Determination of oral microflora in irradiated ocular deformed children*. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2006 Sep;37(5):991-5.
- 38) Gürlek Gökçebay D, Emir S, Bayhan T, Demir HA, Gunduz M, Tunc B. *Assessment of Nutritional Status in Children With Cancer and Effectiveness of Oral Nutritional Supplements*. Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(6):423-32. doi: 10.3109/08880018.2015.1065303.
- 39) Brinksma A, Roodbol PF, Sulkers E, de Bont ES, Burgerhof JG, Tamminga RY, Jager-Wittenaar H, Tissing WJ. *Finding the right balance: An evaluation of the adequacy of energy and protein intake in childhood cancer patients*. Clin Nutr. 2015 Apr;34(2):284-90. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.008. Epub 2014 Apr 18.

- 40) Cheng KK, Goggins WB, Lee VW, Thompson DR. *Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matched case-control study*. Oral Oncol. 2008 Nov;44(11):1019-25. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.01.003. Epub 2008 Mar 7.
- 41) Okur A, Ezgü FS, Tümer L, Cinasal G, Oguz A, Hasanoglu A, Karadeniz C. *Effects of oral glutamine supplementation on children with solid tumors receiving chemotherapy*. Pediatr Hematol Oncol. 2006 Jun;23(4):277-85.
- 42) Cohen J, Rosen K, Russell KK, Wakefield CE, Goodenough B. *Paediatric oncology patient preference for oral nutritional supplements in a clinical setting*. Support Care Cancer. 2011 Sep;19(9):1289-96. doi: 10.1007/s00520-010-0943-5. Epub 2010 Jul 10.
- 43) Schmid I, Schmitt M, Streiter M, Meilbeck R, Albert MH, Reinhardt D, Stachel D. *Parenteral nutrition is not superior to replacement fluid therapy for the supportive treatment of chemotherapy induced oral mucositis in children*. Eur J Cancer. 2006 Jan;42(2):205-11. Epub 2005 Dec 5.

6. GESTIONE DELLE PATOLOGIE ORALI NEGLI INDIVIDUI IN ETÀ EVOLUTIVA GIA' SOTTOPOSTI A TRATTAMENTO CHEMIO E/O RADIO

Quali sono le raccomandazioni rivolte sia al personale sanitario sia ai caregivers per la gestione delle principali patologie del cavo orale nel piccolo paziente sottoposto in precedenza a chemio e/o radio terapia?

Per rispondere a questa domanda sono state utilizzate le seguenti *keywords* che hanno permesso di eseguire una revisione dettagliata dei lavori scientifici pubblicati dal 1 Gennaio 2006 al 31 Dicembre 2016 seguendo i limiti di ricerca sopra riportati:

cancer patient, children, follow up, dental visit, oral examination, oral treatment, long term oral effects, oral hygiene, graft-versus-host disease, fluoride, chlorhexidine, sealants, craniofacial anomalies, tooth anomalies, orthopedic oral surgery, orthodontic treatment, retainer, brace, diet, family, parents, caregivers.

Numero di lavori schedati: 986

Numero di lavori inclusi nella revisione: 37

6.1 Visite odontoiatriche periodiche di follow-up

Visite programmate dopo il termine del trattamento oncologico concorrono a prevenire l'insorgenza di lesioni cariose, così da limitare la necessità di procedure invasive.

Follow-up odontoiatriche ogni 6 mesi sono richiesti per consentire una diagnosi precoce delle lesioni cariose.	I A
---	-----

6.2 Igiene orale, sigillature dei solchi, fluoroprofilassi

Gli individui in età evolutiva sottoposti a terapie antineoplastiche sono a maggior rischio di carie e ipoplasie dello smalto, pertanto devono essere inseriti in protocolli di prevenzione che includano l'educazione ad una corretta igiene domiciliare e ad una alimentazione non cariogena.

La sigillatura dei solchi e delle fossette della superficie oclusale degli elementi dentali è una metodica di prevenzione della carie indicata per tutti quanti in età evolutiva, specie nei lungo sopravvissuti. L'efficacia delle sigillature nel prevenire la carie è massima se il sigillante viene applicato subito dopo l'eruzione dell'elemento dentario.

È doveroso rinforzare l'educazione sanitaria rivolta ai soggetti lungo sopravviventi e ai loro genitori/caregivers, promuovendo adeguate manovre di igiene orale domiciliare e una corretta dieta non cariogena.	I A
---	-----

È necessario prevedere l'esecuzione di sigillature volte a ridurre l'insorgenza di carie.	I A
--	-----

6.3 Gestione della patologia cariosa e delle ipoplasie dentarie

Studi di coorte hanno dimostrato che pazienti in età evolutiva lungo sopravviventi mostrano un marcato aumento dell'incidenza di carie, sia in dentizione decidua che permanente, con incrementi significativi del DMFT.

Carie estese si manifestano soprattutto in caso di radioterapia per dosi d'irradiazione di circa 45-65 Gray.

La diminuzione del flusso salivare associata al trattamento chemioterapico concorre ad incrementare tale rischio in quanto induce xerostomia, con alterazione della flora batterica orale e assunzione compensativa di bevande spesso cariogene.

Numerosi studi sugli effetti a lungo termine del trattamento chemio e radioterapico rilevano un'elevata incidenza anche di difetti dello smalto, quali opacità e ipoplasie. Poiché si tratta di anomalie di struttura acquisite, esse predispongono all'insorgenza di carie.

I soggetti lungo sopravviventi vanno considerati a più alto rischio di carie rispetto alla popolazione generale.	I A
---	-----

6.4. Gestione delle anomalie dentarie e cranio-facciali

Diversi studi suggeriscono che il tipo e la severità delle anomalie dentarie e cranio-facciali sono correlate all'età cronologica e allo stadio di sviluppo dentale del paziente al momento della terapia oncologica, nonché al tipo e alla dose del trattamento.

- *Anomalie dentali*

Gli studi concordano sul fatto che gli individui di età inferiore ai 5 anni che ricevono agenti alchilanti (in particolare ciclofosfamide) sono ad alto rischio di sviluppare anomalie dentarie, in modo dose-dipendente. Lo stesso vale per quanti esposti a radioterapia, se la dose è superiore ai 20 Gray.

Le anomalie dentali più frequentemente riportate sono anomalie di numero, forma e volume, sviluppo e struttura (difetti dello smalto e della dentina).

Al di sotto dei 3 anni e mezzo di età, quanti ricevono chemioterapici sviluppano più facilmente microdonzia rispetto a quelli che ricevono terapia antineoplastica ad un'età maggiore.

Gli elementi dentari maggiormente interessati sono il primo premolare inferiore e il secondo premolare superiore.

Anche le agenesie dentali risultano molto più frequenti in pazienti trattati prima dei 3 anni di età.

▪ *Anomalie cranio facciali*

Le anomalie craniofacciali più gravi sono diagnosticate negli individui che ricevono dosi di radioterapia in sede maxillo-facciale, e sono tanto più gravi quanto più in età precoce avviene il trattamento.

La soglia per gli effetti negativi è 4 Gray per i tessuti molli e 30 Gray per quelli scheletrici cranio-facciali.

Tra le anomalie cranio-facciali conseguenti a radioterapia vi sono perdita di osso alveolare (in particolare riduzione dei processi alveolari a livello degli incisivi e dei primi molari permanenti inferiori); ipoplasia mandibolare dal lato dell'irraggiamento; deviazione mandibolare; riassorbimento condilare; riduzione dei movimenti di traslazione condilare; malocclusioni; open bite anteriore; fibrosi dei tessuti connettivi.

In particolare, studi cefalometrici hanno evidenziato una riduzione significativa di alcuni valori cefalometrici (come lunghezza SN della base cranica, lunghezza del corpo mandibolare GoGn, altezza facciale anteriore NPg) rispetto a quelli di un gruppo di controllo sano.

Maggiore è l'età del paziente al momento dell'irraggiamento minore è la differenza di crescita dell'altezza alveolare comparata con gruppi di controllo. Inoltre, la riduzione della lunghezza delle basi mascellari è circa 4 volte più pronunciata nella mandibola rispetto al mascellare superiore (poiché quest'ultimo non presenta una crescita di tipo encondrale).

È necessario informare i soggetti lungo sopravvissuti e i loro genitori/caregivers della necessità di follow-up odontoiatrici ogni 6 mesi dopo il termine delle cure antineoplastiche.	I A
I soggetti lungo sopravvissuti sottoposti a terapia radiante vanno considerati ad alto rischio di sviluppo di anomalie dentali.	I A
Nei soggetti lungo sopravvissuti sottoposti a terapia radiante è necessario monitorare sia clinicamente sia radiograficamente ogni 6 mesi la fase di permuta dentale per valutare il pattern di eruzione dentale, possibili anomalie dentali, in particolare agenesie dentali, microdonzia e difetti di sviluppo radicolare.	I A

6.5 Gestione delle cure ortodontiche/ortopediche

La gestione delle cure ortodontiche/ortopediche può risultare complessa negli individui sottoposti a terapie anticancro per le sopracitate sequele a livello dentale e cranio-facciale, trattandosi di soggetti in età evolutiva. Le principali considerazioni a questo proposito sono le seguenti:

1. Le terapie radianti effettuate monolateralmente sulle strutture cranio-maxillo-facciali, sebbene effettuate in casi selezionati, determinano anomalie di sviluppo e deformità ossee unilaterali causando asimmetrie di crescita che richiedono interventi di monitoraggio e *follow-up* della crescita nonché interventi ortodontici precoci che favoriscono un più corretto sviluppo delle strutture maxillo-facciali. A fine crescita potranno rendersi necessari interventi di chirurgia ricostruttiva per la correzione delle deformità facciali.
2. L'età inferiore ai 5 anni sembra essere quella più a rischio per lo sviluppo delle deformità suddette sia in quanti ricevono *Total Body Irradiation* (TBI) che in quanti ricevono irraggiamento localizzato unilaterale.
3. Il deficit di crescita si manifesta completamente al raggiungimento del picco di crescita puberale.
4. I soggetti nei gruppi a rischio devono essere monitorati nel tempo, con estrema attenzione anche in merito allo sviluppo degli elementi dentali, dell'occlusione e delle funzioni cranio-mandibolari, provvedendo a trattamenti di profilassi e ad interventi che, effettuati nei tempi adeguati, sono in grado di ridurre le conseguenze della malattia stessa ed anche della sua terapia.

Bisogna effettuare interventi di follow-up della crescita cranio maxillo-facciale ogni 6 mesi, in modo da attuare terapie ortodontiche preventive (intercettiva, ortopedica funzionale e correttiva) volte a migliorare i vettori di crescita delle strutture maxillo-facciali.	I A
I monitoraggi clinici e radiografici devono consentire anche la valutazione delle funzioni dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM).	I A
Nei casi in cui il paziente sia stato sottoposto a terapia radiante craniale localizzata e asimmetrica, vanno previsti a fine crescita interventi di chirurgia ricostruttiva per la correzione delle deformità facciali.	I A

6.6 Gestione della *Graft-versus-Host disease* orale

La *Graft-versus-Host Disease* (GvHD) è una severa complicanza del trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). È una sindrome caratterizzata da una complessa risposta del sistema immunitario innestato contro l'ospite e rappresenta la causa principale della morbilità e mortalità dei soggetti lungo sopravvissuti dopo il trapianto.

La GvHD si può presentare in forma “acuta” (nei primi 100 giorni dopo HSCT) e/o “cronica” (100 giorni dopo HSCT).

La forma cronica a sua volta può essere classificata come “progressiva” (che evolve direttamente dalla forma acuta), “quiescente o interrotta” (che segue un periodo di risoluzione della GvHD acuta) o “de novo” (che si sviluppa senza esser preceduta da forma acuta).

Gli individui che ricevono un trapianto allogenico da donatore non consanguineo hanno un tasso di incidenza di c-GvHD di circa il 40%; tuttavia, la vera incidenza è difficile da quantificare a causa della marcata eterogeneità della manifestazione.

La GvHD interessa il cavo orale nel 45-83% dei pazienti trapiantati.

Clinicamente le manifestazioni orali di GvHD acuta e cronica sono simili, caratterizzate da una combinazione di eritema mucoso, atrofia e lesioni lichenoidi che appaiono come strie ipercheratosiche, papule e placca, con possibili lesioni pseudomembranose ed ulcerative. Oltre alle lesioni della mucosa orale, la GvHD colpisce le ghiandole salivari e può causare xerostomia. I mucoceli sono anche il risultato di danni mucosi e duttali alle ghiandole salivari minori da parte dei linfociti.

L'obiettivo primario della terapia topica per la GvHD orale è quello di ridurre i sintomi.	I A
I pazienti con GvHD orale devono eseguire un'igiene orale attenta ed efficace con controlli mirati dell'odontoiatra e dell'igienista dentale.	I A
Possono essere applicati steroidi per via orale (risciacqui, creme o gel) per aiutare a risolvere ulcere e ad aiutare a ridurre i sintomi (bruciore, sensibilità, ecc.) per limitare l'infiammazione mucosa.	I A
I pazienti con GvHD orale devono seguire una dieta a basso contenuto di zuccheri e cibi acidi.	I A
La ciclosporina topica sotto forma di sciacqui o gel muco-aderenti è consigliata per aiutare ad alleviare i sintomi della GvHD orale.	II B
La fotobiomodulazione migliora il quadro clinico e sintomatologico delle lesioni della mucosa orale riconducibili a GvHD acuta.	II B

6.7 Bibliografia

- 1) Albert MH, Becker B, Schuster FR, Klein B, Binder V, Adam K, Nienhoff C, Führer M, Borkhardt A. *Oral graft vs. host disease in children--treatment with topical tacrolimus ointment*. *Pediatric Transplant* 2007 May;11(3):306-11.
- 2) Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. *Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Dec;104(6):781-9. Epub 2007 Jul 6.
- 3) Bagattoni S, D'Alessandro G, Prete A, Piana G, Pession A. *Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children*. *Eur J Paediatr Dent*. 2014 Mar;15(1):45-50.
- 4) Bassim CW, Fassil H, Mays JW, Edwards D, Baird K, Steinberg SM, Williams KM, Cowen EW, Mitchell SA, Cole K, Taylor T, Avila D, Zhang D4, Pulanic D, Grkovic L, Fowler D, Gress RE, Pavletic SZ. *Validation of the National Institutes of Health chronic GVHD Oral Mucosal Score using component-specific measures*. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jan;49(1):116-21.
- 5) Bölling T, Weege J, Eich HT, Timmermann B, Meyer FM, Rube C, Kortmann RD, Fishedick K, Rödel C, Koch R, Willich N. *Acute and late side effects to salivary glands and oral mucosa after head and neck radiotherapy in children and adolescents. Results of the "Registry for the evaluation of side effects after radiotherapy in childhood and adolescence"*. *Head Neck*. 2015 Aug;37(8):1137-41.
- 6) Castellarin P, Stevenson K, Biasotto M, Yuan A, Woo SB, Treister NS. *Extensive dental caries in patients with oral chronic graft-versus-host disease*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Oct;18(10):1573-9.
- 7) Cubukcu CE, Sevinir B, Ercan I. *Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas*. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Jan;58(1):80-4.
- 8) Dahllöf G, Wondimu B, Barr-Agholme M, Garming-Legert K, Remberger M, Ringdén O. *Xerostomia in children and adolescents after stem cell transplantation conditioned with total body irradiation or busulfan*. *Oral Oncol*. 2011 Sep;47(9):915-9.
- 9) Daikeler T, Mauramo M, Rovó A, Stern M, Halter J, Buser A, Tyndall A, Häusermann P, Gratwohl A, Tichelli A, Brennan MT, Waltimo T. *Sicca symptoms and their impact on quality of life among very long-term survivors after hematopoietic SCT*. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jul;48(7):988-93.

- 10) de Mendonça RM, de Araújo M, Levy CE, Morari J, Silva RA, Yunes JA, Brandalise SR. *Prospective evaluation of HSV, Candida spp., and oral bacteria on the severity of oral mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia*. Support Care Cancer. 2012 May;20(5):1101-7.
- 11) de Paula Eduardo F, Bezinelli LM, da Graça Lopes RM, Nascimento Sobrinho JJ, Hamerschlak N, Correa L. *Efficacy of cryotherapy associated with laser therapy for decreasing severity of melphalan-induced oral mucositis during hematological stem-cell transplantation: a prospective clinical study*. Hematol Oncol. 2015 Sep;33(3):152-8.
- 12) Ehrhardt MJ, Brazauskas R, He W, Rizzo JD, Shaw BE. *Survival of patients who develop solid tumors following hematopoietic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant. 2016 Jan;51(1):83-8.
- 13) Garming Legert K, Remberger M, Ringdén O, Heimdahl A, Dahllöf G. *Salivary secretion in children after fractionated or single-dose TBI*. Bone Marrow Transplant. 2012 Mar;47(3):404-10.
- 14) Garming-Legert K, Remberger M, Ringdén O, Hassan M, Dahllöf G. *Long-term salivary function after conditioning with busulfan, fractionated or single-dose TBI*. Oral Dis. 2011 Oct;17(7):670-6.
- 15) Grein Cavalcanti L, Fuentes Araújo RL, Bonfim C, Torres-Pereira CC. *Oral manifestations compatible with chronic graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia*. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Feb;21(2):275-80.
- 16) Hsieh SG1, Hibbert S, Shaw P, Ahern V, Arora M. *Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy*. Cancer. 2011 May 15;117(10):2219-27.
- 17) Hutton A, Bradwell M, English M, Chapple I. *The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma*. Int J Paediatr Dent. 2010 Jan;20(1):15-23.
- 18) Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, Beiraghi S, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. *Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study*. Cancer. 2009 Dec 15;115(24):5817-27. doi: 10.1002/cncr.24670.
- 19) Moynihan PJ, Kelly SA. *Effect on caries of restricting sugars intake: systematic review to inform WHO guidelines*. J Dent Res. 2014 Jan;93(1):8-18.
- 20) Guo L1, Shi W. *Salivary biomarkers for caries risk assessment*. J Calif Dent Assoc. 2013 Feb;41(2):107-9, 112-8.
- 21) Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, Beiraghi S, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. *Impact of Radiation and Chemotherapy on Risk of Dental*

Abnormalities. A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer 2009 Dec 15;115(24):5817-27.

22) Kletzel M, Powers K, Hayes M. *Scurvy: a new problem for patients with chronic GVHD involving mucous membranes; an easy problem to resolve.* *Pediatr Transplant.* 2014 Aug;18(5):524-6.

23) McGuire, D.B., Fulton, J.S., Park, J., Brown, C.G., Correa, M.E.P., Eilers, J., Lalla, R.V. (2013). *Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients.* *Supportive Care in Cancer* 2013; 21:3165–3177.

24) James P, Worthington HV, Parnell C, Harding M, Lamont T, Cheung A, Whelton H, Riley P. *Chlorhexidine mouthrinse as an adjunctive treatment for gingival health.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 31;3:CD008676.

25) Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jefferies JM, Hudson T, Edwards J, Mohapatra DP, Hassan IA, Dumville JC. *Antiseptics for burns.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 12;7:CD011821. doi: 10.1002/14651858.CD011821.

26) Majhail NS, Brazauskas R, Rizzo JD, Sobecks RM, Wang Z, Horowitz MM, Bolwell B, Wingard JR, Socie G. *Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning.* *Blood.* 2011 Jan 6;117(1):316-22.

27) Nemeth O, Kivovics M, Pinke I, Marton K, Kivovics P, Garami M. *Late effects of multiagent chemotherapy on salivary secretion in children cancer survivors.* *J Am Coll Nutr.* 2014;33(3):186-91.

28) Ramphal R, Grant RM, Dzolganovski B, Constantin J, Tellier R, Allen U, Weitzman S, Matlow A, Petric M, Sung L. *Herpes simplex virus in febrile neutropenic children undergoing chemotherapy for cancer: a prospective cohort study.* *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Aug;26(8):700-4.

29) Estilo CL, Huryn JM, Kraus DH, Sklar CA, Wexler LH, Wolden SL, Zlotolow IM. *Effects of therapy on dentofacial development in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma: the memorial sloan-kettering cancer center experience.* *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:215-22.

30) Santos de Faria AB, Silva IH, de Godoy Almeida R, Silva SP, Carvalho AT, Leão JC. *Seroprevalence of herpes virus associated with the presence and severity of oral mucositis in children diagnosed with acute lymphoid leukemia.* *J Oral Pathol Med.* 2014 Apr;43(4):298-303.

31) Silva GB, Sacono NT, Othon-Leite AF, Mendonça EF, Arantes AM, Bariani C, Duarte LG, Abreu MH, Queiroz-Júnior CM, Silva TA, Batista AC. *Effect of low-level laser therapy on inflammatory mediator release during chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized preliminary study.* *Lasers Med Sci.* 2015 Jan; 30(1):117-26.

- 32) Van der Pas-van Voskuilen IG, Veerkamp JS, Raber-Durlacher JE, Bresters D, van Wijk AJ, Barasch A, McNeal S, Gortzak RA. *Long-term adverse effects of hematopoietic stem cell transplantation on dental development in children*. Support Care Cancer. 2009 Sep;17(9):1169-75.
- 33) Velten DB1, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto MH2. *Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy*. BMC Oral Health. 2017 Jan 20;17(1):49.
- 34) Wilberg P, Kanellopoulos A, Ruud E, Hjermstad MJ, Fosså SD, Herlofson BB. *Dental abnormalities after chemotherapy in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia 7-40 years after diagnosis*. Support Care Cancer. 2016 Apr;24(4):1497-506.
- 35) Wogelius P, Dahllöf G, Gorst-Rasmussen A, Sørensen HT, Rosthøj S, Poulsen S. *A population-based observational study of dental caries among survivors of childhood cancer*. Pediatr Blood Cancer. 2008 Jun;50(6):1221-6.
- 36) Yokota A, Ozawa S, Masanori T, Akiyama H, Ohshima K, Kanda Y, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Onoda M, Kishi K, Doki N, Aotsuka N, Kanamori H, Maruta A, Sakamaki H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). *Secondary solid tumors after allogeneic hematopoietic SCT in Japan*. Bone Marrow Transplant. 2012 Jan;47(1):95-100.
- 37) Yuan A, Chai X, Martins F, Arai S, Arora M, Correa ME, Pidala J, Cutler CS, Lee SJ, Treister NS. *Oral chronic GVHD outcomes and resource utilization: a subanalysis from the chronic GVHD consortium*. Oral Dis. 2016 Apr; 22(3):235-40.