



Ensayo doble ciego y aleatorizado de un bálsamo rico en polifenoles para la onicolisis inducida por quimioterapia: el estudio UK Polybalm

Robert Thomas^{1,2,5} · Madeleine Williams² · Michael Cauchi³ · Saul Berkovitz⁴ · Sarah A. Smith¹

Recibido: 4 de abril de 2018 / Aceptado: 10 de abril de 2018 / Publicado en línea: 7 de mayo de 2018
© Los Autores 2018

Resumen

Propósito El daño en las uñas es común entre los pacientes que reciben quimioterapia, causando desfiguración y dolor. Esta investigación evaluó si un bálsamo tópico que contiene aceites herbales bioactivos ricos en polifenoles extraídos al vapor, mezclados con ceras orgánicas, podría proteger las uñas a través de sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antioxidantes y antimicrobianas reportadas.

Métodos 60 pacientes (23 hombres, 37 mujeres) fueron aleatorizados para aplicarse (2–3 veces/día) ya sea el bálsamo vegetal (PB) o un control de petróleo (PC) en sus lechos ungueales. Los datos demográficos, el tipo y el número de ciclos de quimioterapia no difirieron entre los dos grupos, reclutados entre septiembre de 2015 y septiembre de 2016. Se utilizó una prueba *t* no apareada para evaluar las diferencias en los síntomas y el daño físico en las uñas entre los dos grupos.

Resultados Los puntajes de los síntomas registrados con el cuestionario de calidad de vida en dermatología (DLQQ) fueron significativamente mejores entre el inicio y el final de la quimioterapia en el grupo que se aplicó el PB en comparación con el PC. Asimismo, la disminución promedio del daño en las uñas, evaluado con el Índice de Psoriasis Ungueal por el médico supervisor, también fue significativamente diferente.

Conclusión Los aceites esenciales ricos en polifenoles y las ceras de origen vegetal en este bálsamo para lechos ungueales redujeron significativamente el daño en las uñas relacionado con la quimioterapia y mejoraron la calidad de vida relacionada con las uñas, en comparación con un control. Se planea un análisis adicional combinando este bálsamo con enfriamiento del lecho ungueal.

Palabras clave Prevención de onicolisis · Cáncer de mama · Cáncer de próstata · Efecto secundario de la quimioterapia con taxanos · Calidad de vida · Ensayo clínico aleatorizado y doble ciego

Discusión e implicaciones para la práctica clínica

La evidencia científica para estrategias prácticas para reducir este angustiante y antiestético efecto secundario de uno de los fármacos de quimioterapia más utilizados ha tardado mucho en llegar. Hasta ahora, muchos grupos de

defensa de pacientes han aconsejado a los pacientes usar esmalte de uñas oscuro o bálsamos de uñas a base de petróleo estándar en un intento de ayudar a proteger sus uñas durante la quimioterapia, pero hay poca evidencia publicada sobre su efectividad o incluso informes anecdóticos de que ayuden [1]. Se ha demostrado que enfriar las uñas durante la quimioterapia reduce la toxicidad en las uñas, pero los guantes disponibles comercialmente rara vez se usan en el Reino Unido, ya que las enfermeras tienen preocupaciones prácticas sobre el acceso restringido a las manos de los pacientes. Los niveles significativamente más bajos de daño físico en las uñas y las mejoras en la calidad de vida relacionada con las uñas en la cohorte que se aplicó el bálsamo de origen vegetal en este ensayo clínico aleatorizado y controlado (RCT) sólidamente diseñado sugieren firmemente que este bálsamo beneficiará a futuros pacientes que reciban quimioterapia en la práctica clínica habitual. Dada que la toxicidad en las uñas siguió presentándose en una minoría de participantes, quienes tenían efectos secundarios generales marcados de la quimioterapia, se justificaría una investigación adicional que combine este bálsamo con enfriamiento.

* Robert Thomas
rt@cancernet.co.uk; robert.thomas@bedfordhospital.nhs.uk

¹ Bedford and Addenbrooke's Cambridge University Hospital Trusts c/o The Primrose Unit, Kempston Rd, Bedford MK42 9DJ, UK

² Oficina de Investigación de The Primrose Unit, Hospital de Bedford, Kempston Road, Bedford MK42 9DJ, UK

³ Departamento de Matemáticas y Estadísticas, Universidad de Limerick, Limerick, Irlanda

⁴ Royal London Hospital for Integrated Medicine, Great Ormond Street, Londres WC1N 3HR, Reino Unido

⁵ Departamento de Ciencias Biológicas y del Ejercicio, Universidad de Coventry, Priory Street, Coventry CV1 5FB, Reino Unido

Introducción

La onicosis inducida por la quimioterapia se debe a la inhibición desorganizada de las células de rápido crecimiento en el lecho ungueal [2-5]. Otros factores contribuyentes incluyen las propiedades antiangiogénicas de los taxanos y procesos inflamatorios locales excesivos [2-5]. Esta alteración de la anatomía normal facilita la entrada de patógenos bacterianos y fúngicos en los lechos ungueales, exacerbando el daño [2, 5]. En la mayoría de los casos, se manifiesta como surcos en las uñas que coinciden con los ciclos de quimioterapia, conocidos como líneas de Beau (Imagen 1). El daño más severo en las uñas, especialmente con taxanos, puede provocar decoloración, hemorragias subungueales dolorosas (Imagen 2), distorsión y onicosis completa, lo cual es angustiante, afecta la imagen corporal (Imágenes 3, 4), limita las actividades diarias y puede llevar a consecuencias más graves, incluida la infección secundaria, que preocupa especialmente a pacientes con riesgo de neutropenia [2-6].

Se ha informado que el enfriamiento de los dedos reduce la toxicidad ungueal relacionada con el docetaxel al inducir vasoconstricción y ralentizar el metabolismo de los onicocitos [7-9]. Sin embargo, esta técnica no es comúnmente utilizada en el Reino Unido debido a las preocupaciones prácticas de las enfermeras de oncología sobre el acceso limitado a las manos de los pacientes. Los grupos de apoyo a pacientes sugieren diversas estrategias anecdóticas, como el uso de esmalte de uñas y la aplicación de bálsamos hidratantes a base de petróleo en el lecho ungueal, pero no existen estudios prospectivos sólidos que respalden estas prácticas [1].

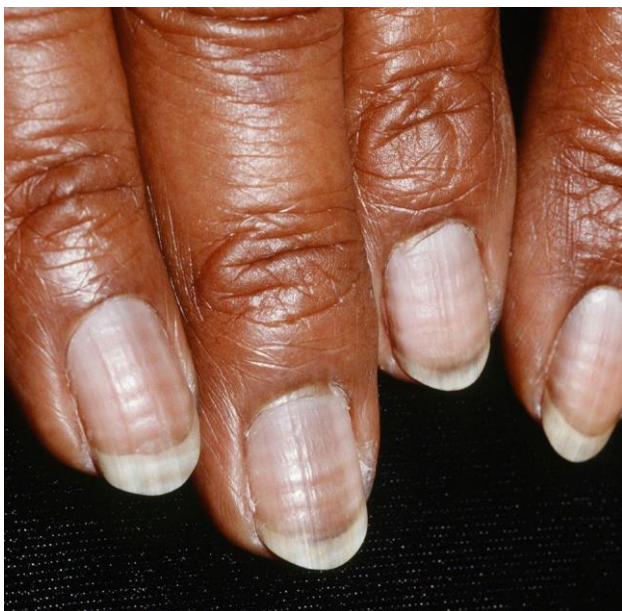


Imagen 1 Cambios leves y asintomáticos en las uñas que corresponden a los ciclos de quimioterapia — Líneas de Beau

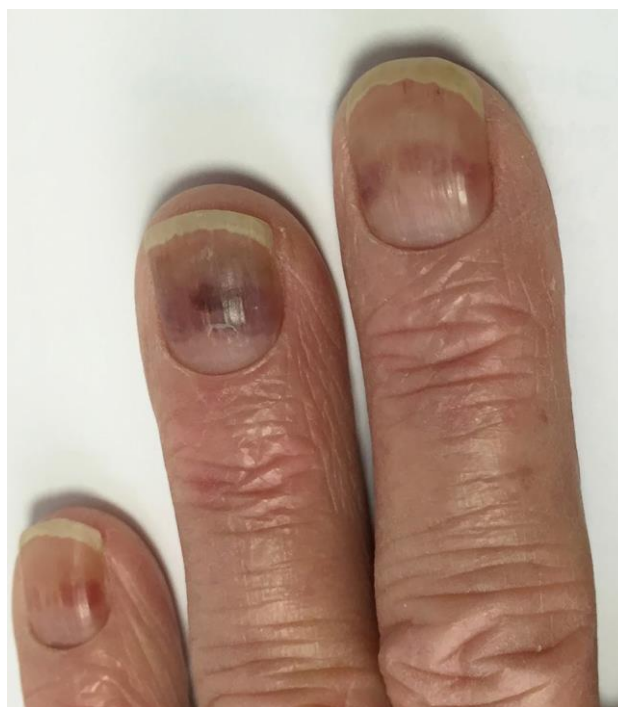


Imagen 2 Hemorragias subungueales dolorosas inducidas por la quimioterapia

Los bálsamos de cera y aceites esenciales de origen vegetal seleccionados para este estudio son naturalmente ricos en fitoquímicos, especialmente en el grupo de polifenoles fenólicos, conocidos por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, potenciadoras de la reparación del ADN y antimicrobianas [10-17]. Además de su capacidad para hidratar la piel y prevenir el resecaimiento y la división de las uñas, se planteó la hipótesis de que serían absorbidos adecuadamente en los lechos ungueales para actuar como un antídoto local contra la quimioterapia, protegiendo así a las células madre proliferativas y evitando el



Imagen 3 Onicosis parcial dolorosa inducida por la quimioterapia.



Imagen 4 Hemorragias subungueales graves y angustiantes, con infección secundaria que conduce a la onicolisis completa

daño secundario derivado de la inflamación o infecciones secundarias [10–19].

Metodología

El estudio reclutó pacientes durante 13 meses en el Hospital Bedford, afiliado a la Universidad de Cambridge. En total, se aleatorizaron 23 hombres con cáncer de próstata y 37 mujeres con cáncer de mama que recibían quimioterapia, seleccionados entre un grupo inicial de 63 pacientes entre septiembre de 2015 y octubre de 2016. Un paciente declinó su participación después de revisar la información proporcionada, y dos tenían condiciones preexistentes en las uñas (ver diagrama CONSORT). Después de obtener el consentimiento informado por escrito, la aleatorización se llevó a cabo cuando el médico supervisor contactó a la oficina de ensayos, que abrió los sobres sellados en estricto orden numérico. Los grupos aleatorizados estaban equilibrados demográficamente en términos de número de ciclos de quimioterapia recibidos, género, tipo de quimioterapia, estado inicial de las uñas y edad (ver Tabla 1). Los bálsamos se proporcionaron en frascos de 50 ml etiquetados como A o B, junto con un aplicador. Eran similares en color,

Tabla 1 Datos Demográficos

| | Bálsamo vegetal | Placebo | Diferencia estadística |
|-------------------------------------|-----------------|---------|------------------------|
| Número para análisis | 30 | 30 | 0 (ns) |
| Edad promedio | 57.2 | 66.3 | 9.1 (NS) |
| Sexo (mujeres:hombres) | 18:11 | 19:12 | 1 (ns) |
| Promedio de ciclos de quimioterapia | 4.4 | 5.2 | 0.8 (ns) |
| Recibieron Taxotere | 28 | 29 | 1 (ns) |

NS: no significativo

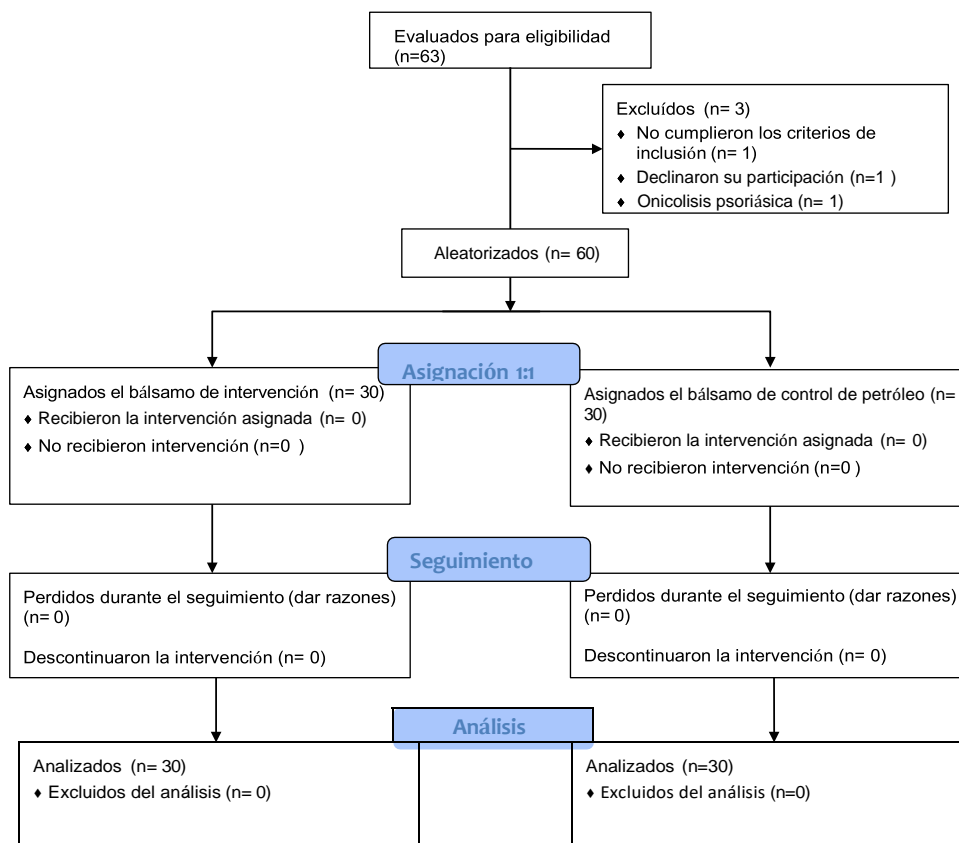


Imagen 5 Polybalm aplicado en las cutículas, piel circundante y lechos ungueales de los dedos, preservando la salud de las uñas



Imagen 6 Polybalm aplicado a las cutículas de las uñas de los pies

consistencia y aroma. Se instruyó a los participantes sobre cómo aplicar su bálsamo asignado en los lechos ungueales de los dedos, de 2 a 3 veces al día, hasta el final de su tratamiento de quimioterapia (Imágenes 5, 6). Ningún miembro del equipo de investigación, médicos, participantes o el estadístico conocían el contenido de los frascos de bálsamo hasta que se analizaron los resultados finales.



Al inicio y al final de la quimioterapia, los pacientes registraron los síntomas relacionados con la salud de sus uñas utilizando el cuestionario validado de Calidad de Vida en Dermatología junto con una Escala de Severidad Lineal (LSS). Los médicos evaluaron la apariencia física de las uñas utilizando el Índice de Severidad de Psoriasis en Uñas (NPSI) validado, además de la Escala de Severidad Lineal. También se tomaron fotografías de las uñas que fueron enviadas a tres médicos independientes para su validación externa.

Ingredientes de los bálsamos

El bálsamo vegetal (PB) consistió en una mezcla de ingredientes naturales como manteca de karité no refinada (*Butyrospermum parkii*), cera de abejas orgánica (*Cera alba*), aceite de oliva virgen extra orgánico y prensado en frío (*Olea europaea*), manteca de

cacao orgánico (*Theobroma cacao*), salvia africana (*Tarhonanthus camphoratus*), hoja de gaulteria (*Gaultheria procumbens*), flor de lavanda (*Lavandula spica*) y hoja de eucalipto (*Eucalyptus globulus*). Estos ingredientes fueron extraídos al vapor y mezclados cuidadosamente para preservar sus fitoquímicos, sin incluir conservantes, parabenos, sulfatos ni perfumes. Por otro lado, el bálsamo placebo de control contenía aceite de petróleo hidrogenado, cera de candela y esencias de lavanda y eucalipto, diseñados específicamente para generar un efecto placebo.

Aseguramiento de calidad

El diseño del ensayo contó con la colaboración del Comité Independiente de Desarrollo de Ensayos Clínicos de Investigación del Cáncer Nacional y oncólogos del Hospital Addenbrooke, además de asesoramiento del Departamento de Ciencias Biológicas de la Universidad de Coventry y un

Tabla 2 Resumen del cambio promedio en puntuación al inicio y al final del estudio

| Registro de salud de las uñas | Bálsamo vegetal | Placebo | Diferencia (IC) | Poder |
|---|-----------------|---------|----------------------|---------------|
| Cuestionario de calidad de vida en dermatología | - 0.034 | - 6.10 | 6.06 CI 4.17-7.95 | $p < 0.00001$ |
| Escala de severidad lineal (mm) | +2.63 | - 64.1 | 66.72 CI 52.97-80.47 | $p < 0.00001$ |
| Índice de Psoriasis en Uñas (NPSI) | 0.0 | - 5.71 | 5.71 CI 4.29-7.12 | $p < 0.00001$ |
| Escala analógica lineal (mm) | - 5.79 | - 66.1 | 60.30 CI 45.29-75.32 | $p < 0.00001$ |

estadístico independiente. El estudio fue auditado externamente para cumplir con las directrices de Buena Práctica Clínica (BPC) y con los estándares éticos del Comité de Ética en Investigación Clínica del Este de Inglaterra, Cambridge (referencia REC: 15/EE/0357). Los bálsamos investigacionales fueron fabricados específicamente para este estudio por Power Health Ltd en Yorkshire, y se realizaron pruebas adicionales de estabilidad y microbiológicas por Advantis Laboratories Ltd para cumplir con los estándares de Cosméticos de la Unión Europea (referencia REC: 76/768/EEC).

Consideraciones estadísticas

El tamaño de la muestra se determinó considerando una incidencia previamente reportada de onicosis inducida por quimioterapia entre el 40% y el 70% [2–5]. El comité de desarrollo del ensayo consideró que una deterioración del 20% en el puntaje de toxicidad de las uñas era clínicamente significativa. Para el cálculo del poder estadístico, se tomó como referencia el ensayo más relevante que utilizó puntajes similares de gradación de toxicidad, evaluando los beneficios de un guante congelado sobre la incidencia de onicosis, con 20 y 25 pacientes respectivamente, logrando un poder del 80% para una prueba bilateral con un nivel $\alpha = 0.05$. Se empleó Matlab 2011a para calcular el tamaño de muestra. El gráfico resultante estimó que serían necesarios 50 pacientes para detectar una diferencia del 20% en la toxicidad, con una desviación estándar (SD) de $\sqrt{2}$, utilizando una prueba bilateral con un nivel $\alpha = 0.05$. Por lo tanto, el comité del ensayo decidió incluir a 60 participantes para cubrir posibles eventos imprevistos o abandonos. El análisis comparó la diferencia en los puntajes de daño en las uñas entre el inicio del estudio y el final de la quimioterapia, así como entre los grupos tratados con el bálsamo vegetal y el placebo, utilizando una prueba *t* no emparejada para las cuatro medidas de salud de las uñas, con un nivel de significancia $\alpha = 0.05$ al 95%.

Resultados

Las mediciones de toxicidad en las uñas realizadas por pacientes y médicos mostraron diferencias significativas y marcadas entre los grupos que usaron el bálsamo vegetal (PB) y el control placebo (PC) (ver Tabla 2). En el grupo PB, la puntuación en el cuestionario DLQQ disminuyó en promedio 0.034 desde el inicio hasta el final de la quimioterapia, mientras que en el grupo PC la disminución fue de 6.10 en promedio. Esto resultó en una diferencia media de 6.06 en el deterioro de la calidad de vida, con un intervalo de confianza (IC) de 4.17–7.95 y una significancia estadística de $p < 0.00001$ según una prueba *t* no emparejada. En cuanto a la escala de severidad lineal (LSS), la condición promedio de las uñas registrada por los

pacientes mejoró en 2.63 mm en el grupo PB durante la quimioterapia, comparado con un deterioro de 64.1 mm en el grupo PC (diferencia de 66.72 mm; IC 52.97–80.47, $p < 0.00001$). La diferencia en la apariencia física de las uñas también fue notable y significativa, medida mediante el NPSI validado y una Escala Analógica Lineal Estándar. Los resultados para las demás medidas de salud de las uñas se resumen en la Tabla 2.

Resultó interesante observar que los dos pacientes en el grupo del bálsamo vegetal que aún presentaban daño moderado también sufrían otras complicaciones severas de la quimioterapia, como sepsis neutropénica, diarrea y neuropatía periférica. No se reportaron toxicidades adversas relacionadas con el uso del bálsamo vegetal, aunque un paciente en este grupo interrumpió su uso antes de finalizar el primer ciclo, citando limitaciones de tiempo como motivo de discontinuación.

Discusión

Los aceites esenciales ricos en fitoquímicos y las ceras vegetales presentes en este bálsamo para lechos ungueales redujeron de manera significativa la apariencia física y el malestar causado por el daño en las uñas inducido por la quimioterapia, en comparación con un bálsamo de control a base de petróleo. En términos del diseño del estudio, inicialmente se consideró más relevante realizar una comparación *dentro del mismo paciente*, aplicando una crema en una mano y la otra crema en la mano opuesta. Sin embargo, esta opción fue descartada por el comité de diseño como impracticable, debido a que las infracciones en el cumplimiento habrían anulado cualquier beneficio estadístico, ya que los participantes muy probablemente hubieran intercambiado las manos asignadas tan pronto como notaran alguna diferencia. El segundo problema de diseño fue la elección del control placebo. Dado que al inicio del ensayo no había datos publicados disponibles sobre bálsamos para lechos ungueales, una comparación estadísticamente válida habría sido *un bálsamo investigacional versus ninguna intervención*. No obstante, esto habría implicado que el ensayo no fuera ciego, por lo que se optó por utilizar un bálsamo de control simple y común a base de petróleo, con esencias añadidas determinadas por los fabricantes. Se supuso que el control podría haber proporcionado algún beneficio debido a sus propiedades hidratantes, aunque carecía de las posibles propiedades adicionales de los aceites y ceras vegetales.

Estudios anteriores han reportado que la ingesta regular de alimentos y suplementos ricos en polifenoles puede proteger la piel contra el daño solar, reducir el riesgo de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis, la diabetes y el cáncer, y mejorar la recuperación después del ejercicio [20–23]. Aunque se han explorado los posibles beneficios de los extractos vegetales ricos en fitoquímicos en estudios de laboratorio, los ensayos clínicos que los evalúan aún son limitados a pesar de su popular

inclusión en cosméticos para el cuidado de la piel [15, 24]. No se habían investigado previamente en el contexto de la onicolisis. Este estudio no identificó cuál de las vías bioactivas reportadas de estos fitoquímicos proporcionó el mayor beneficio, pero existen varias posibilidades.

Las propiedades antioxidantes podrían haber protegido potencialmente a los onicocitos en proliferación rápida del daño oxidativo [12, 13, 15–17]. *Gaultheria procumbens*, especialmente rica en metil salicilato, podría haber reducido la reacción inflamatoria contra los tejidos del lecho ungueal iniciada por el daño local de la quimioterapia, previniendo así un daño estructural adicional. Estas propiedades podrían haber aliviado el malestar a través de sus propiedades analgésicas locales [11, 14, 25]. *Tarhonanthus camphoratus*, que contiene ácidos fenólicos, flavonoides y taninos, también ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias con una potencia dos veces mayor que la indometacina. Además, sus propiedades bactericidas y fungicidas podrían haber protegido el lecho ungueal de infecciones secundarias, especialmente si se hubieran producido grietas o fisuras [25, 26]. Tanto *Lavandula officinalis* como *Eucalyptus globulus* contienen lactonas, flavonoides, taninos, ácidos fenólicos y ésteres terpénicos, que también poseen propiedades antiinflamatorias, antifúngicas y bactericidas [25, 26]. Las ceras base crean una barrera protectora para la piel que ayuda a retener la humedad, previniendo así la división y fisuración del lecho ungueal que podría permitir la entrada de patógenos [24, 26]. A diferencia de las ceras a base de petróleo estándar, también tienen propiedades bioactivas propias.

La *Olea europaea*, principalmente ácido oleico, tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias [24], y ha demostrado, en un estudio de laboratorio aleatorio, reducir los niveles epidérmicos de 8-hidroxi-desoxiguanosina, un marcador de daño en el ADN después de que los animales fueron expuestos a luz solar en exceso [15]. *Theobroma cacao* y *Butyrospermum parkii*, aprobados por la FDA para su uso como bases naturales en cosméticos, tienen propiedades antioxidantes debido a su contenido de vitaminas E y A, y cera alba, incluso después del procesamiento, posee propiedades antibacterianas y antifúngicas [24, 26]. Aunque algunas propiedades se superponen, la inclusión de diferentes extractos vegetales, cada uno con una variedad de fitoquímicos, permitió hipotetizar que sus diferentes modos de acción tendrían un efecto protector sinérgico [24–26].

En conclusión, la marcada diferencia entre los bálsamos de control e intervención en este estudio doble ciego y aleatorizado sugiere fuertemente que los fitoquímicos presentes en los aceites y ceras naturales fueron absorbidos suficientemente en los lechos ungueales para permitir que sus propiedades bioactivas protegieran a los participantes de los efectos dañinos de la quimioterapia. En este estudio,

los participantes se aplicaron el bálsamo al inicio o cerca del inicio de la quimioterapia, por lo que no respondió a la pregunta de si este bálsamo podría prevenir un deterioro adicional o proporcionar alivio una vez que ocurriera el daño. Precisamente qué propiedades de qué ingredientes proporcionaron el beneficio más relevante no se contestó en este estudio, y se justifica claramente una investigación adicional en este campo, ya que esto podría llevar al desarrollo de versiones mejoradas de esta y otras terapias tópicas. Se planea realizar más investigaciones combinando diferentes versiones de bálsamos, con o sin enfriamiento de uñas, para evaluar si esto protegerá aún más a los pacientes del malestar de la onicolisis.

Agradecimientos Gracias a la Gran Logia Provincial de Bedfordshire por su apoyo financiero en este estudio. Ningún miembro del equipo de investigación recibió pagos por reclutar pacientes para el estudio. Agradecemos al comité científico y los detallados consejos de los miembros del Comité de Desarrollo de Ensayos Clínicos de Investigación del Cáncer Nacional. Agradecemos a Power Health Ltd, Yorkshire, por fabricar específicamente los bálsamos para este estudio. Aunque esto fue una evaluación científica, la Autoridad Reguladora de Medicamentos y Salud (MHRA) clasifica estos productos como cosméticos, por lo que no pueden recomendarse para ninguna condición médica ni reclamar beneficios para la salud. El bálsamo investigacional no debe usarse en contra de consejos médicos. El protocolo estaba en dominio público y el bálsamo, nombrado según el ensayo clínico, ahora se distribuye por una organización independiente (polybalm.com) que no tiene conexión con la unidad de ensayos.

Acceso Abierto Este artículo se distribuye bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se dé crédito apropiado al autor original(es) y la fuente, se proporcione un enlace a la licencia Creative Commons, y se indique si se realizaron cambios.

Anexo: Un estudio doble ciego y aleatorizado de bálsamos para el lecho ungueal para prevenir la oncolisis inducida por quimioterapia—El estudio Polybalm

Iniciales del Paciente: _____ No. De Ensayo: _____ Fecha: ____ / ____ / ____

Por favor, indique el ciclo de tratamiento:

| Línea base | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C7 | C8 | C9 | C10 |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| | | | | | | | | | |

Marque con un círculo la respuesta que considere que mejor responde a las preguntas sobre sus uñas en los últimos siete días.

| | Nada en absoluto | Un poco | Algo | Bastante | Mucho |
|---|------------------|---------|------|----------|-------|
| 1 Siento dolor en mis uñas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 Tengo enrojecimiento e hinchazón alrededor de mis uñas y del lecho ungueal. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 La condición de mis uñas limita mis actividades diarias. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 Me afecta la apariencia de mis uñas. | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

Por favor, entregue este cuestionario a un miembro del equipo de investigación. Gracias.

Referencias

- Macmillan (2018) Caring for skin and nails. <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/coping/changes-to-appearance-and-body-image/changes-during-treatment/caring-for-skin-and-nails.html>. Accessed Mar 2018
- Piraccini BM, Alessandrini A (2013) Drug-related nail disease. Clin Dermatol 31:618–626
- Minisini AM, Tosti A, Sobrero AF et al (2003) Taxane-induced nail changes: incidence, clinical presentation, and outcome. Ann Oncol 14:333–337
- Battegay EJ (1995) Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. J Mol Med 73:333–346
- Wasner G, Hilpert F, Schattschneider J et al (2002) Docetaxel-induced nail changes: a neurogenic mechanism—a case report. J Neurooncol 58:167–174
- Eisman S, Sinclair R (2014) Fungal nail infection: diagnosis and management. BMJ 348(7953):27–32. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1800>
- Ding PN, Thomas RJ (2010) A cool solution for docetaxel induced onycholysis. Focus Cancer Med 2(1):18–19
- Scotté F, Tourani J-M, Banu E et al (2005) Multicenter study of a frozen glove to prevent docetaxel-induced onycholysis and cutaneous toxicity of the hand. J Clin Oncol 23(19):4424–4429
- Ishiguro H, Takashima D, Yoshimura K et al (2012) Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients. Support Care Cancer 20:2017–2024
- Delaquis PJ, Stanich K, Girard B (2002) Antimicrobial activity of individual of essential oils. Int J Food Microbiol 74(1–2):101–109
- Dawid-Pač R (2013) Medicinal plants used in treatment of inflammatory skin diseases. Postepy Dermatol Alergol 30(3):170–177

12. Smith-Palmer A, Stewart B, Fyfe C (2002) Antimicrobial properties of plant essential oils and essences against five important food-borne pathogens. *Lett Appl Microbiol* 26(2):118–122
13. Korać RR, Khambholja KM (2011) Herbs protect cells from UV radiation. *Pharmacogn Rev* 5(10):164–173
14. Man M-Q, Hupe M, Sun R et al (2012) Topical apigenin alleviates cutaneous inflammation in murine models. *Evid Based Complement Altern Med* 2012:912028. <https://doi.org/10.1155/2012/912028>
15. Ichihashi M, Ahmed NU, Budiyo A et al (2000) Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice. *J Dermatol Sci* 23:S45–S50
16. Tiziana Baratta MT, Damien Dorman HJ, Deans SG et al (2001) Antimicrobial and antioxidant properties of some commercial essential oils. *Flavour Fragr J* 13(4):235–244
17. Baliga MS, Katiyar SK (2006) Chemoprevention of photocarcinogenesis by selected dietary botanicals. *Photochem Photobiol Sci* 5(2):243–253
18. Milin C, Domitrović R, Tota J et al (2001) Effect of olive oil and corn oil enriched diets on the tissue mineral content in mice. *Biol Trace Elem Res* 82(1–3):201–210
19. Jensen CD, Andersen KE (1999) Allergic contact dermatitis from cera alba (purified propolis) in a balsam. *Contact Dermatitis* 55:312–313
20. Afaq F, Katiyar SK (2011) Polyphenols: skin photoprotection and inhibition of photocarcinogenesis. *Mini Rev Med Chem* 11(14):1200–1225
21. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM (2016) Polyphenols and glycemic control. *Nutrients*. <https://doi.org/10.3390/nu8010017>
22. Thomas R, Williams M, Sharma H et al (2014) A double-blind placebo-controlled randomised trial evaluating the effect of a polyphenol-rich whole food supplement on PSA progression in men with prostate cancer the UK National Cancer Research Network (NCRN) Pomi-T study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 17:180–186
23. Thomas R, Stacey K, Jimenez A (2017) Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *Br J Sports Med* 51:640–644
24. Stallings AF, Lupo M (2009) Practical uses of botanicals in skin care. *J Clin Aesthet Dermatol* 2(1):36–40
25. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J (2000) Herbal medicine: expanded commission e monographs. *Integrative Medicine Communications*, Boston, pp 330–333
26. Food and Drug Administration HaHS (2003) Skin protectant drug products for over-the-counter human use; final monograph: final rule. *Fed Reg* 68:33362–33381