

Νέες Προσεγγίσεις για την Πρόληψη και Θεραπεία της Στοματίτιδας-Βλεννογονίτιδας σε Παιδιά και Εφήβους με Καρκίνο

Αγγέλα Αρβανίτη,¹ Χρύσα Χαραλάμπους,¹ Παντελεήμων Περδικάρης²

New Approaches for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children and Adolescents with Cancer

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής,
Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Τρίπολη,
²Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα
Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο
Πελοποννήσου, Τρίπολη, Αρκαδία

Υποβλήθηκε: 29/03/2021
Επανυποβλήθηκε: 20/10/2021
Εγκρίθηκε: 11/04/2022

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:
Αγγέλα Αρβανίτη
251 00 Βουλωμένο Αιγίου
Τηλ: (+30) 6982 687 498
e-mail: agarv1010@gmail.com

Εισαγωγή: Η στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα περιορίζει την αποτελεσματικότητα της αντινεοπλασματικής θεραπείας, καθυστερεί ή αναβάλλει την έναρξη των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, δημιουργεί επικίνδυνες και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και υποβαθμίζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών. **Σκοπός:** Η περιγραφή και αξιολόγηση των νέων μεθόδων και μέτρων για την πρόληψη και θεραπεία της βλεννογονίτιδας-στοματίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. **Υλικό και Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed από τον Δεκέμβριο του 2019 έως τον Φεβρουάριο του 2020, προσδιορίστηκαν 4.990 άρθρα και τελικά μελετήθηκαν εκτενώς 15 με βάση τα κριτήρια ένταξης-αποκλεισμού. **Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν έδειξαν ότι η θεραπεία με λείζερ, η κρυοθεραπεία, η στοματική υγιεινή, η διατροφή, η γλουταμίνη, η κεταμίνη, η λευκοβορίνη και φυσικοί παράγοντες όπως το μέλι και το χαμομήλι φαίνεται να είναι από τις επικρατέστερες αποτελεσματικές μεθόδους πρόληψης και θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο. **Συμπεράσματα:** Απαιτούνται περισσότερες και μεθοδολογικά άρτιες ερευνητικές μελέτες για την περαιτέρω κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας και για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των εξεταζόμενων μεθόδων που αποδεδειγμένα συμβάλλουν στην πρόληψη και θεραπεία της σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο.

Λέξεις-ευρετηρίου: Καρκίνος παιδικής ηλικίας, στοματίτιδα, στοματίτιδα και χημειοθεραπεία, πρόληψη στοματίτιδας, θεραπεία στοματίτιδας, σοβαρή στοματίτιδα.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο, τις τελευταίες δεκαετίες ο καρκίνος αποτελεί ένα σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και μία από τις πιο σοβαρές ασθένειες με περίπου 300.000 καινούργιες περιπτώσεις παιδιών και εφήβων ετησίως. Αν η διάγνωση γίνει χωρίς καθυστέρηση, τα ποσοστά ίασης είναι υψηλά και κυμαίνονται περίπου στο 85–90% για όλες τις μορφές καρκίνου της παιδικής ηλικίας. Η έρευνα στην παιδιατρική ογκολογία, ακολουθώντας κατευθυντήριες οδηγίες διατυπωμένες από την Πολυεθνική Ένωση Υποστηρικτικής Φροντίδας για τον Καρκίνο και τη Διεθνή Εταιρεία Στοματικής Ογκολογίας (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology, MASCC/ISOO) που βασίζονται σε τεκμηριωμένες πρακτικές, έχει ως στόχο τα παιδιά και οι έφηβοι που νοσούν με καρκίνο να πετυχαίνουν ίαση με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές και προβλήματα από τη θεραπεία, με τη λήψη των βέλτιστων θεραπευτικών προσεγγίσεων μέσα στις καλύτερες συνθήκες περίθαλψης.¹⁻³

Μία από τις πιο συχνές επιπλοκές που εμφανίζουν οι μικροί ασθενείς εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας του στοματικού βλεννογόνου στις τοξικές επιδράσεις των χημειοθεραπευτικών παραγόντων είναι οι αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας. Η πιο συνηθισμένη στοματική επιπλοκή είναι η στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα (mucositis) της οποίας η επίπτωση αυξάνεται κατά τη χρήση πρωτοκόλλων με συνδυασμό των δύο θεραπειών, δηλαδή χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Η βλεννογονίτιδα είναι μια επώδυνη φλεγμονή και εξέλκωση των βλεννογόνων στο εσωτερικό της πεπτικής οδού συμπεριλαμβανομένης της στοματικής κοιλότητας, που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Μπορεί να συμβεί οπουδήποτε κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού, αλλά η στοματική βλεννογονίτιδα ή στοματίτιδα (stomatitis) αναφέρεται στη φλεγμονή και εξέλκωση στις παρειές, στα ούλα, στο εσωτερικό των χειλιών ή στη γλώσσα και είναι πιο συχνή, ευκολότερη στην επισκόπηση και κατά συνέπεια στη διάγνωση. Τα κύρια συμπτώματα είναι ο ήπιος έως σοβαρός πόνος, το οίδημα και οι εξελκώσεις της στοματικής κοιλότητας, η ολική απουσία σιάλου και η αιμορραγία των ούλων.²⁻⁴

Ταυτόχρονα, όμως, είναι και μια κατάσταση δυνητικά απειλητική για τη ζωή των νεαρών ασθενών, ειδικά όταν

συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου όπως είναι η ηλικία, η έλλειψη καθημερινής στοματικής υγιεινής, προηγούμενες περιοδοντικές παθήσεις, η κακή διατροφική κατάσταση και άλλες συνυπάρχουσες καταστάσεις όπως η μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοκυτοπενία) ή παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης. Ο πόνος σε συνδυασμό με την απώλεια αντίληψης της γεύσης επηρεάζει τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς, προκαλώντας απώλεια βάρους και σωματική αδυναμία. Στις πιο σοβαρές περιπτώσεις, που παρεμποδίζεται εντελώς η κατανάλωση φαγητού, χρειάζεται να γίνει αναστολή της θεραπείας κατά του καρκίνου, προκειμένου να αντιμετωπιστεί πρωτίστως η φλεγμονή, καθώς και χρήση ισχυρών οπιοειδών αναλγητικών για τον έλεγχο του πόνου. Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να παρατείνουν τη διάρκεια νοσηλείας, να αυξήσουν τον κίνδυνο λοιμώξεων πολλές φορές επί εδάφους βαθιάς ουδετεροπενίας και τη συνταγογράφηση των οπιοειδών για τον έλεγχο του πόνου.^{3,4}

Οι επιστημονικές μελέτες που εξετάζουν τη χρήση πρωτοκόλλων στοματικής φροντίδας για την πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας συνήθως περιλαμβάνουν συνδυασμό μαλακής οδοντόβουρτσας και πλύσεις με στοματικά διαλύματα για τη διατήρηση της στοματικής υγιεινής και στενή οδοντιατρική παρακολούθηση, τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας. Άλλες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας είναι η κρυοθεραπεία, οι αντιφλεγμονώδεις ουσίες, ο παράγοντας διέγερσης ανάπτυξης κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (G-CSF), η παλιφερίνη, η πεντοξιφυλλίνη, η γλουταμίνη, η προσταγλανδίνη E2, η β-καροτίνη και η θεραπεία με ακτινοβολία λέιζερ χαμηλού επιπέδου (LLLT). Ακόμη, χρησιμοποιούνται, τόσο τοπικά όσο και συστηματικά, αντιμυκητιασικά ανάλογα με το είδος του μύκητα που προκύπτει από τις καλλιέργειες και βενζυδαμίνη.^{1,2,4}

Ορισμένες από τις ουσίες και τεχνικές αυτές αποδείχθηκαν αποτελεσματικές τόσο στη χημειοθεραπεία όσο και στην ακτινοθεραπεία, κάποιες άλλες μόνο στη χημειοθεραπεία, ενώ μερικές δεν είχαν κανένα αποτέλεσμα σε ορισμένους ασθενείς. Η επιτυχής αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας απαιτεί σωστή διατροφή για την επούλωση των ελκών, την εφαρμογή τοπικών αναισθητικών πριν από το φαγητό και τη λήψη κατά προτίμηση υγρών ή παχύρρευστων τροφών με υψηλή θερμι-

δική αξία και πλούσιων σε πρωτεΐνες. Συνοψίζοντας, ενώ εξετάζονται και εφαρμόζονται αρκετά προληπτικά και θεραπευτικά μέτρα για τη στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα, στην ουσία δεν υπάρχει παρά για ελάχιστα τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα.^{2,4,5}

Συμπερασματικά, η στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα προκαλεί σοβαρές συστηματικές επιπλοκές, καθυστερώντας τη θεραπεία του καρκίνου, υποβαθμίζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής και ελαττώνοντας το ποσοστό επιβίωσης των μικρών ασθενών.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η περιγραφή και αξιολόγηση των νέων μεθόδων και μέτρων για την πρόληψη και θεραπεία της βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο, που μπορεί να βελτιώσουν τη συμμόρφωση με τη θεραπεία, τον έλεγχο της νόσου και την επιβίωση, στοχεύοντας στην ανακούφιση των συμπτωμάτων, την επούλωση των ιστών και τον έλεγχο των λοιμώξεων.^{3,4}

Υλικό και Μέθοδος

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε με δεδομένα που συλλέχθηκαν από άρθρα σε ιατρικές βάσεις δεδομένων, για να βοηθήσουν στην κατανόηση των μεθόδων πρόληψης και θεραπείας της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. Διαπιστώθηκε πως ιδίως τα τελευταία χρόνια η έρευνα στρέφεται στην εύρεση νέων προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση της στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας, μίας από τις επιπλοκές της θεραπείας κατά του καρκίνου, ιδιαίτερα στην παιδική και εφηβική ηλικία.

Πιο συγκεκριμένα, η ανασκόπηση έλαβε χώρα από τον Δεκέμβριο του 2019 έως τον Φεβρουάριο του 2020, χρονικό διάστημα στο οποίο πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων «PubMed». Ως λέξεις/φράσεις-κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν οι όροι “childhood cancer and oral mucositis” (καρκίνος της παιδικής ηλικίας και στοματίτιδα), “oral mucositis chemotherapy” (στοματίτιδα και χημειοθεραπεία), “oral mucositis prevention” (πρόληψη στοματίτιδας), “oral mucositis treatment” (θεραπεία στοματίτιδας), “severe oral mucositis” (σοβαρή στοματίτιδα). Κατά την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε με τις λέξεις-κλειδιά προέκυψαν τα εξής αποτελέσματα:

- “childhood cancer and oral mucositis” (παιδικός καρκίνος και στοματίτιδα) → 17 άρθρα
- “oral mucositis chemotherapy” (στοματίτιδα και χημειοθεραπεία) → 1.532 άρθρα
- “oral mucositis prevention” (πρόληψη στοματίτιδας) → 456 άρθρα
- “oral mucositis treatment” (θεραπεία στοματίτιδας) → 2.415 άρθρα
- “severe oral mucositis” (σοβαρή στοματίτιδα) → 570 άρθρα.

Όταν χρησιμοποιήθηκαν οι παραπάνω συνδυασμοί στο σύνολό τους, το αποτέλεσμα ήταν 4.990 άρθρα.

Τα άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τόσο ερευνητικά όσο και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις σε ανθρώπους δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα που αναφέρονται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 0–18 ετών) και σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση καρκίνου της παιδικής ηλικίας. Τελικά ανασκοπήθηκαν 15 άρθρα που προέκυψαν με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Ως κριτήρια ένταξης των μελετών στην ανασκόπηση ορίστηκαν τα εξής: 1) να είχαν δημοσιευτεί το χρονικό διάστημα 2015 έως 2020, 2) η γλώσσα του κειμένου να είναι η Αγγλική ή η Ελληνική, 3) να αναφέρονται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 0–18 ετών), 4) να αναφέρονται σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση καρκίνου της παιδικής ηλικίας, και 5) να αφορούν σε πρωτογενείς ερευνητικές μελέτες. Ως κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν τα διπλότυπα άρθρα, οι ανασκοπήσεις κάθε είδους, οι μετα-αναλύσεις και οι μελέτες περίπτωσης. Τα άρθρα που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια ένταξης, χρησιμοποιήθηκαν σε μια φόρμα για την αποδελτίωση των δεδομένων τους που θα χρησιμοποιούνταν στη βιβλιογραφική ανασκόπηση. Τα δεδομένα που αποδελτιώθηκαν αφορούσαν τα κύρια χαρακτηριστικά της μελέτης, τον πληθυσμό-εργαλεία, τον σκοπό-είδος έρευνας, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα (πίνακας 1). Η αποδελτίωση των άρθρων της ανασκόπησης έγινε από δύο ερευνητές οι οποίοι εργάστηκαν ανεξάρτητα και στη συνέχεια έγιναν οι απαραίτητες συγκρίσεις ώστε να προκύψει το τελικό αποτέλεσμα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η αξιολόγηση της ποιότητας της βιβλιογραφικής ανασκόπησης έγινε με βάση τη μέθοδο-πρόταση PRISMA 2009 (εικόνα 1). Σύμφωνα με αυτή αρχικά τα άρθρα διαχωρίστηκαν με βάση τον τίτλο, στη συνέχεια την περίληψη και τέλος βάσει του περιεχομένου.

Πίνακας 1. Αποδελτίωση βιβλιογραφικών πηγών.

Μελέτη	Πληθυσμός-Εργαλεία	Σκοπός-Είδος έρευνας	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Ahmed et al, Ιράκ 2015, European Scientific Journal	67 παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο Εργαλείο: Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, η ομάδα 1 ακτινοβολήθηκε με προφυλακτική ή ενεργή δόση ακτίνων λέιζερ και η ομάδα 2 έλαβε ανενεργή ή ψευδή θεραπεία με ακτίνες λέιζερ (ισχύς ίση με μηδέν). Η αξιολόγηση γινόταν καθημερινά ξεκινώντας από την πρώτη ημέρα της χημειοθεραπείας. Μετά από 24 ώρες γινόταν η αξιολόγηση του πόνου από το στόμα και επαυλαβανόταν κάθε δύο ημέρες με οπτική αναλογική κλίμακα πριν από την εφαρμογή των ακτίνων λέιζερ.	Σκοπός: Η αξιολόγηση της θεραπευσίας με ακτίνες λέιζερ χαμηλής έντασης (LLLT) στη διαχείριση της στοματίτιδας/βλεννογονιτίδας, που προκαλείται από χημειοθεραπεία, σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο. Είδος έρευνας: Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.	Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν κάποιο βαθμό στοματικής βλεννογονιτίδας. Στην ομάδα 1 η σοβαρότητα της στοματικής βλεννογονιτίδας ήταν μικρότερη σε σχέση με την ομάδα 2. Τα περισσότερα βλαβήματα 3 και βαθμού 4 παρατηρήθηκαν λιγότερο στην ομάδα που έλαβε ενεργή ή προφυλακτική θεραπεία με ακτίνες λέιζερ από την ομάδα που έλαβε ανενεργή ή ψευδή θεραπεία με ακτίνες λέιζερ. Ο μέσος χρόνος επώλωσης ήταν σημαντικά μικρότερος στη ομάδα 1 παρά στην ομάδα 2 και η προληπτική εφαρμογή με ακτίνες λέιζερ σχετίστηκε με σημαντική μείωση του στοματικού πόνου σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε ανενεργή ή ψευδή θεραπεία με ακτίνες λέιζερ.	Η προληπτική θεραπεία με ακτίνες λέιζερ είναι αποτελεσματική στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρής στοματικής βλεννογονιτίδας και στην ανακούφιση του σχετιζόμενου στοματικού πόνου.
Al Jaoumi et al, Σαουδική Αραβία 2017, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	40 παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία Εργαλείο: Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε δύο ομάδες των 20 ατόμων, εφάρμοσαν τοπικά μέλι ως προφύλαξη πριν από την ανάπτυξη της στοματικής βλεννογονιτίδας ή κατά τη διάρκεια των επεισοδίων πυρετού και ουδετεροπενίας που σχετίζονταν με την στοματική βλεννογονιτίδα. Χρησιμοποιήθηκε τοπικό εμπροπικό μέλι της Σαουδικής Αραβίας.	Σκοπός: Η εξέταση των θεραπευτικών επιδράσεων του μελιού με έμφαση στη στοματική βλεννογονιτίδα βαθμού III και IV, στη μείωση των βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων, στη διάρκεια των επεισοδίων στοματικής βλεννογονιτίδας και στο σωματικό βάρος. Είδος έρευνας: Ανοιχτή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη.	Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν συνολικά 390 επεισόδια πυρετού και ουδετεροπενίας που σχετίζονταν με τη στοματική βλεννογονιτίδα. Σημαντική μείωση της στοματικής βλεννογονιτίδας σχετιζόμενης με Candida και των αερόβιων παθογόνων βακτηριακών λοιμώξεων παρατηρήθηκε, ενώ ταυτόχρονα υπήρξε σημαντική μείωση στη διάρκεια της νοσηλείας σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους, καθυστέρηση έμφασης και μειωμένη σοβαρότητα του πόνου που σχετιζόταν με τη στοματίτιδα/βλεννογονιτίδα.	Οι επιπλοκές της στοματικής βλεννογονιτίδας μπορούν να μειωθούν σημαντικά με την τοπική εφαρμογή μελιού. Το μέλι θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως ολοκληρωμένη προσέγγιση στην πρόληψη και τη θεραπεία της προκαλούμενης από χημειοθεραπεία στοματικής βλεννογονιτίδας σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Μελέτη	Πληθυσμός-Εργαλεία	Σκοπός-Είδος έρευνας	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Amadori et al, Itαλία, 2016, Lasers in Medical Science	Ασθενείς ηλικίας 3 έως 18 ετών που υποβάλλονταν σε θεραπεία κατά του καρκίνου και παρουσιάζαν στοματική βλεννογονίτιδα (OM) βαθμού II ή μεγαλύτερου. Εργαλείο: Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες: η ομάδα A έλαβε θεραπεία με ακτίνες λέιζερ από την ημέρα της διάγνωσης OM και για άλλες 3 διαδοχικές ημέρες και η ομάδα B έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο για το ίδιο χρονικό διάστημα. Δύο κλινικοί ιατροί αξιολόγησαν τον βαθμό της OM και τον πόνου την ημέρα 1 (αμέσως πριν την έναρξη της θεραπείας με ακτίνες λέιζερ, T0) την ημέρα 4 (μετά την ολοκλήρωση του κύκλου θεραπείας με ακτίνες λέιζερ, T1) και την ημέρα 7 (T2).	Σκοπός: Η εξακρίβωση εάν η θεραπεία με ακτίνες λέιζερ χαμηλής έντασης (LLLT) θα μπορούσε να είναι χρησιμική για τη μείωση του βαθμού της στοματικής βλεννογονίτιδας και του πόνου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία στην παιδική ηλικία. Είδος έρευνας: Τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή.	Και στις δύο ομάδες, υπήρξε προοδευτική μείωση του βαθμού της OM, ενώ την 7η ημέρα δεν εξεφανίσθηκε κάθε βλάβη του βλεννογόνου. Η διαφορά στον βαθμό της OM μεταξύ των δύο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.07). Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση του πόνου μεταξύ των δύο ομάδων τόσο στην χρονική στιγμή T1 όσο και στην T2 (p<0.005).	Η μελέτη κατέδειξε την αποτελεσματικότητα της LLLT στην ελάττωση του πόνου λόγω της προκαλούμενης από χημειοθεραπεία στοματικής βλεννογονίτιδας στα παιδιά, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντικό όφελος στη μείωση του βαθμού της OM.
Bulut et al, Τουρκία, 2016, Complementary Therapies in Medicine	83 παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία Εργαλείο: Τα δεδομένα συλλέχθηκαν χρησιμοποιώντας μια φόρμα και τον Δείκτη Αξιολόγησης Βλεννογόνου του ΠΟΥ.	Σκοπός: Η εκτίμηση της επίδρασης του μελιού στη στοματική φροντίδα παιδιών που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία για την πρόληψη και την επούλωση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Είδος έρευνας: Πειραματική μελέτη.	Η σοβαρότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας στα παιδιά στην πειραματική ομάδα ήταν σημαντικά μικρότερη από την ομάδα ελέγχου. Η περίοδος αποκατάστασης της στοματικής κοιλότητας από τη βλεννογονίτιδα στην πειραματική ομάδα ήταν σημαντικά μικρότερη από την ομάδα ελέγχου.	Η τακτική στοματική φροντίδα με μέλι για παιδιά που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για αιματολογικού τύπου καρκίνους αποτρέπει τη βλεννογονίτιδα και επιταχύνει την αποκατάσταση της όταν η θεραπεία αυτή ξεκινήσει μετά την έναρξη της βλεννογονίτιδας.
Gandhi et al, Ινδία, 2017, International Journal of Clinical Pediatric Dentistry	62 παιδιά με καρκίνο που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με μέσο όρο ηλικίας 7.42 ± 3.6 ετών Εργαλείο: Τα αρχαία Θεραπείας των ασθενών σε διάφορα νοσοκομεία στην πολιτεία Madhya Pradesh.	Σκοπός: Η αξιολόγηση των πρώιμων στοματικών επιπλοκών σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία. Είδος έρευνας: Κλινική μελέτη.	Η συχνότερα εμφανιζόμενη κακοήθεια ήταν η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία στο 35.5% των ασθενών. Παρατηρήθηκαν διάφορες στοματικές και συναφείς επιπλοκές, όπως φλεγμονή του βλεννογόνου με έλκη, πόνος στο στόμα, ξηροστομία και δευτερογενείς λοιμώξεις, με τη βλεννογονίτιδα να είναι η πιο συχνά παρατηρούμενη επιπλοκή στο 58.1% των ασθενών που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία.	Η κλινική σημασία των έγκαιρων ιατρικών και οδοντικών παρεμβάσεων από μια διεπιστημονική ομάδα με τη συμμετοχή παιδιατρικού οδοντίατρου σε διαφορετικά στάδια της αντικαρκινικής θεραπείας τονίζεται για την ελαχιστοποίηση της ταλαιπωρίας, την αύξηση της συμμόρφωσης στη θεραπεία και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των παιδιατρικών ασθενών.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Μελέτη	Πληθυσμός-Εργαλεία	Σκοπός-Είδος έρευνας	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Kamsvåg et al, Σουηδία, 2020, Supportive Care in Cancer	53 παιδιά ηλικίας 4-17 ετών Εργαλείο: Κλινική παρέμβαση με χρήση κρυοθεραπείας κατά την έγχυση χημειοθεραπείας σε νοσοκομείο της Σουηδίας από τον Σεπτέμβριο του 2012 έως τον Ιούνιο του 2016.	Σκοπός: Η αξιολόγηση της σκοπιμότητας της στοματικής κρυοθεραπείας (OC) και η διερεύνηση της δυνατότητας μείωσης με τη μέθοδο αυτή της συχνότητας, του πόνου και της χρήσης οπιοειδών σε παιδιά με στοματική βλεννογονιτίδα (OM) που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT). Είδος έρευνας: Τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, κλινική δοκιμή.	Η συμμόρφωση ήταν κακή ειδικά για τα μικρότερα παιδιά και μόνο 15 παιδιά χρησιμοποίησαν την OC σύμφωνα με τις οδηγίες. Η σοβαρή OM βεθμού μεγαλύτερου του III καταγράφηκε σε 26 παιδιά. Η OC δεν μείωσε την συχνότητα εμφάνισης σοβαρών διαταραχών οξείας αιτιολογίας, τον πόνο ή τη χρήση οπιοειδών.	Τα κριτήρια σκοπιμότητας δεν ικανοποιήθηκαν. Δεν αποδείχθηκε ότι η OC μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής OM, τον πόνο ή τη χρήση οπιοειδών σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία διαφόρων σχημάτων για HSCT.
Kowlessar et al, Τρινιδάντ & Τομπάγκο, 2019, Clinical and Experimental Dental Research	71 παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο που νοσηλεύονταν σε παιδιατρικό νοσοκομείο στο Τρινιδάντ της Καραϊβικής. Εργαλείο: Ερωτηματολόγιο 14 στοιχείων στους γονείς/φροντιστές και στοματική εξέταση από δύο οδοντιάτρους για την αξιολόγηση των μαλακών ιστών, της υγείας των ούλων και της κατάστασης της οδοντοφυΐας, χρησιμοποιώντας μόνο οπτική εξέταση.	Σκοπός: Η διερεύνηση της στοματικής υγείας των παιδιών που παρακολουθούνται στην ογκολογική κλινική στο Τρινιδάντ. Είδος έρευνας: Ποσοτική έρευνα.	Το 53.5% των ασθενών ήταν αγόρια και η μέση ηλικία ήταν 6.64 έτη (SD 3.33) με εύρος από 1 έως 15 έτη. Η ουλίτιδα και η βλεννογονιτίδα ήταν παρούσες στο 41.3% και 3% των ασθενών αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της ορατής οδοντικής τερηδόνας ήταν 54.3%. Η μέση εμπειρία τερηδόνας (dmft) ήταν 2.28 (SD 3.63) και για τα παιδιά με κάποια εμπειρία τερηδόνας (dmft > 0) ήταν 5.59 (SD 3.72). Η πλειοψηφία του δείγματος (62.5%) δεν είχε επισκεφθεί ποτέ οδοντίατρο. Ο πιο κοινός ανάγκες οδοντικής θεραπείας ήταν η οδοντιατρική προφύλαξη (98.4%) και η θεραπεία αποκατάστασης (50.8%). Η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία (39.1%) ήταν η πιο κοινή κακοήθεια μεταξύ αυτού του δείγματος και οι ασθενείς βρισκόνταν σε διάφορα στάδια θεραπείας του καρκίνου.	Η στοματική υγεία μεταξύ αυτού του δείγματος παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών ήταν γενικά φτωχή, ενώ η τερηδόνα που δεν είχε υποβληθεί σε θεραπεία ήταν συχνή και η πλειοψηφία των παιδιών δεν είχαν προηγούμενη οδοντιατρική περιθαλψή. Η προληπτική οδοντιατρική φροντίδα για αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να περιλαμβάνει οδηγίες για την στοματική υγιεινή, διατροφικές συμβουλές, εφαρμογή τοπικού φθορίου μαζί με τη διαχείριση των οδοντογενετικών αλλοιώσεων και λοιμώξεων. Αναγκαία η στενότερη συνεργασία μεταξύ γενικών οδοντιάτρων, παιδοδοντιών και παιδιατρών-ογκολόγων για τη φροντίδα αυτών των ασθενών.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Μελέτη	Πληθυσμός-Εργαλεία	Σκοπός-Είδος έρευνας	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Kung et al, Χονγκ Κονγκ, 2015, The Open Dentistry Journal	69 παιδιατρικοί ασθενείς μέσης ηλικίας 9.2 ± 5.0 ετών Εργαλείο: Η μελέτη περιελάμβανε: 1) ερωτηματολόγιο, 2) συλλογή ιατρικού ιστορικού και 3) κλινική εξέταση για τερηδόνα και την κατάσταση του βλεννογόνου του στόματος.	Σκοπός: Η μελέτη της κατάστασης της στοματικής υγείας των παιδιών και εμφάνισης των παιδιών που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία στο Χονγκ Κονγκ. Είδος έρευνας: Κλινική μελέτη.	26 ασθενείς (38%) δεν είχαν εμπειρία τερηδόνας (dmft=0). Μεγαλύτερη εμπειρία τερηδόνας εμφανίστηκε σε συμπετέχοντες που δεν είχαν γεννηθεί στο Χονγκ Κονγκ, είχαν ολοκληρώσει τη χημειοθεραπεία, συμμετείχαν στην υπηρεσία οδοντιατρικής φροντίδας του σχολείου και των οποίων οι γονείς είχαν χαμηλό μορφωτικό επίπεδο. 26 ασθενείς (63%) δεν παρουσίασαν επιπλοκές στον βλεννογόνο.	Περίπου τα 2/3 των παιδιατρικών ασθενών είχαν εμπειρία τερηδόνας, η οποία ήταν πιο συχνή μεταξύ εκείνων που είχαν ολοκληρώσει τη χημειοθεραπεία. Η στοματική βλεννογονίτιδα ακολουθούμενη από δερματικές πετέχειες ήταν οι δύο πιο συχνές επιπλοκές της χημειοθεραπείας.
Lavaee et al, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy	15 ασθενείς ηλικίας > 4 ετών με προκλούμενη από χημειοθεραπεία αμφίπλευρη στοματική βλεννογονίτιδα. Εργαλείο: Η επίδραση της φωτοδυναμικής θεραπείας με κινανό του μεθυλενίου για τρεις συνεδρίες.	Σκοπός: Η αξιολόγηση της επίδρασης της φωτοδυναμικής θεραπείας στη βλεννογονίτιδα που προκαλείται από χημειοθεραπεία. Είδος έρευνας: Τυχαίοποιημένη, απλή, τυφλή, κλινική δοκιμή.	Η σύγκριση των μεταβλητών που αναφέρονται στον πίνακα αξιολόγησης της στοματικής του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI) σε διαφορετικές συνεδρίες μεταξύ της ομάδας παρέμβασης και της ομάδας ελέγχου, έδειξε σημαντική βελτίωση στη στοματική βλεννογονίτιδα στην ομάδα φωτοδυναμικής θεραπείας για τις συνεδρίες την 1η, 2η και 3η ημέρα (p<0.05).	Η φωτοδυναμική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει την προκαλούμενη από τη χημειοθεραπεία στοματική βλεννογονίτιδα. Η αυτοπεριορισμένη τάση της στοματικής βλεννογονίτιδας και τα συναφή κλινικά ευρήματα στην αξιολόγηση, οι αλλαγές βαθμολογίας τόσο της ομάδας παρέμβασης όσο και της ομάδας ελέγχου έδειξαν αποτελεσματικότερη βελτίωση της στοματικής βλεννογονίτιδας για αλλοιώσεις που έλαβαν φωτοδυναμική θεραπεία.
Mishra et al, India, 2017, International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research	40 παιδιατρικοί ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία. Εργαλείο: Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες των 20. Στην 1η ομάδα δόθηκε εντολή να τοποθετηθεί τις απλές νιφάδες πάγου στο στόμα και η 2η ομάδα έβαλε αρωματισμένους με μέλι κύβους πάγου στο στόμα για 5min πριν από κάθε δόση μεθοτραξέατης. Ο πάγος ανανεωνόταν για χρόνο 30min κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Οι επισκοπήσεις πραγματοποιήθηκαν την 5η και 15η ημέρα της μελέτης. Η σοβαρότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας αξιολογήθηκε με την κλίμακα βλεννογονίτιδας του ΠΟΥ στα προαναφερθέντα διαστήματα.	Σκοπός: Η διερεύνηση της επίδρασης των αρωματισμένων κύβων πάγου με μέλι και βασιλικό σε σύγκριση με τα απλές νιφάδες πάγου σε παιδιά που λάμβαναν χημειοθεραπεία με μεθοτραξέατη. Είδος έρευνας: Τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή.	Και στις δύο ομάδες υπήρξε πολύ σημαντική μείωση στην εμφάνιση στοματικής βλεννογονίτιδας, αλλά περισσότερο στα παιδιά που έλαβαν παγάκια με μέλι (p<0.001) την 5η ημέρα και τη 15η ημέρα αξιολόγησης.	Τα παγάκια με μέλι βοηθούν στη μείωση της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με μεθοτραξέατη.

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Μελέτη	Πληθυσμός-Εργαλεία	Σκοπός-Είδος έρευνας	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Shillingburg et al, ΗΠΑ, 2017, Supportive Care in Cancer	30 ασθενείς 18 ετών ή μεγαλύτεροι με τουλάχιστον μία δόση χημειοθεραπείας και με στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού 3 ή 4 σύμφωνα με την κλίμακα της στοματικής βλεννογονίτιδας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Εργαλείο: Θεραπεία με στοματικό διάλυμα κεταμίνης 20 mg/5 mL τέσσερις φορές ημερησίως και κάθε 4 ώρες ανάλογα με τις ανάγκες από τον Φεβρουάριο του 2012 έως τον Ιούλιο του 2015.	Σκοπός: Η εκτίμηση της μείωσης της έντασης πόνου της οδοντοδυσίας και της οδοντοφαγίας σε σύγκριση με τη βασική αξιολόγηση. Είδος έρευνας: Ανοιχτή, προοπτική, παρεμβατική μελέτη φάσης II.	Στατιστικά σημαντική μείωση της βαθμολογίας του πόνου επιτεύχθηκε μετά από 1 ώρα και 3 ημέρες ($p < 0.0001$ και $p = 0.0003$, αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα του πόνου κατά την κατάποση βελτιώθηκαν σημαντικά, κατά την αξιολόγηση 1 ώρας και 3 ημερών ($p = 0.0006$, $p = 0.0001$, αντίστοιχα). Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χορήγηση κεταμίνης.	Τα στοματικά διαλύματα κεταμίνης οδηγούν σε κλινικά σημαντική και στατιστικά σημαντική μείωση των βαθμολογιών του πόνου. Τα στοματικά διαλύματα κεταμίνης έχουν αποδοτικό επίπεδο ασφαλείας και μπορούν να αποτελέσουν μια χρήσιμη συμπληρωματική θεραπεία στην πολυτροπική αντιμετώπιση της σοβαρής βλεννογονίτιδας.
Soto M et al, Βραζιλία, 2015, Photomedicine and Laser Surgery	12 παιδιά που έλαβαν HSCT Εργαλείο: Τα παιδιά υποβλήθηκαν σε θεραπεία 4 φορές την εβδομάδα με συνδυασμένο πρωτόκολλο ενδοστοματικής και εξωστοματικής θεραπείας με λέιζερ χαμηλής έντασης (LLLT) σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT). Είδος έρευνας: Πιλοτική μελέτη.	Σκοπός: Η αξιολόγηση της χρήσης ενός συνδυασμένου πρωτοκόλλου ενδοστοματικής και εξωστοματικής θεραπείας με λέιζερ χαμηλής έντασης (LLLT) σε παιδιά που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT). Είδος έρευνας: Πιλοτική μελέτη.	Ο βαθμός στοματικής βλεννογονίτιδας ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα LLLT συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0.004$). Η επίπτωση της ελκώδους στοματικής βλεννογονίτιδας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα LLLT ($p = 0.027$). Ο λειτουργικός περιορισμός που σχετίζεται με τη διατροφή/κατάποση ήταν λιγότερο σοβαρός στην ομάδα LLLT. Ωστόσο, αυτό δεν αποτέλεσε στατιστικά σημαντικό εύρημα.	Ενα συνδυασμένο πρωτόκολλο ενδοστοματικής και εξωστοματικής εφαρμογής της LLLT μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε HSCT. Απαιτούνται τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές κλινικές δοκιμές με μεγαλύτερο αριθμό ατόμων για περαιτέρω δοκιμή τέτοιων συνδυασμένων πρωτοκόλλων.
Vaishnavi et al, Ινδία, 2018, Pediatric Blood & Cancer	53 παιδιατρικοί ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β ή Τ κυττάρων (ΟΛΛ), μη-Hodgkin T-λέμφωμα (T-NHL) ή υποτροπιάζουσα ΟΛΛ. Εργαλείο: Χορηγήθηκαν 3 και 5mg/m ² MTX (24 ώρες έγχυση), αντίστοιχα στις δύο ομάδες ασθενών. Εξί δόσεις λευκοβορίνης (15mg/m ² /δόση) χορηγήθηκαν αρχίζοντας 42 ώρες από την έναρξη του HD-MTX. Η ενδοδόση (125ml/m ² /h) συνεχίστηκε για 72 ώρες, ενώ το pH των ούρων και η κρεατινίνη ορού μετρήθηκαν κατά την έναρξη, 24 και 48 ώρες μετά.	Σκοπός: Η αξιολόγηση εάν η υψηλής δόσης μεθοτρεξάτη (HD-MTX) μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια με παρατεταμένη ενυδάτωση και επιπρόσθετες δόσεις λευκοβορίνης, με παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού και του pH των ούρων. Είδος έρευνας: Προοπτική μελέτη.	Οι ασθενείς ήταν λιποβαρείς σε 15 κύκλους (15%). Οι ασθενείς στο 23% των κύκλων είχαν αύξηση της κρεατινίνης πάνω από 1.25 φορές την αρχική τιμή. Οι τοξικότητες (NCI CTCAE v4.0) περιελάμβαναν βλεννογονίτιδα (32%), διάρροια (10%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (9%).	Είναι ασφαλές να χορηγείται 3 ή 5mg/m ² MTX (έγχυση 24 ωρών) χωρίς μέτρηση των επιπέδων MTX, με παρατεταμένη ενυδάτωση, επιπρόσθετες δόσεις λευκοβορίνης και παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού και του pH των ούρων. Η λευκοβορίνη φαίνεται να δρούσε προστατευτικά στην εμφάνιση στοματίτιδας από τη χημειοθεραπεία.

Συνεχίζεται

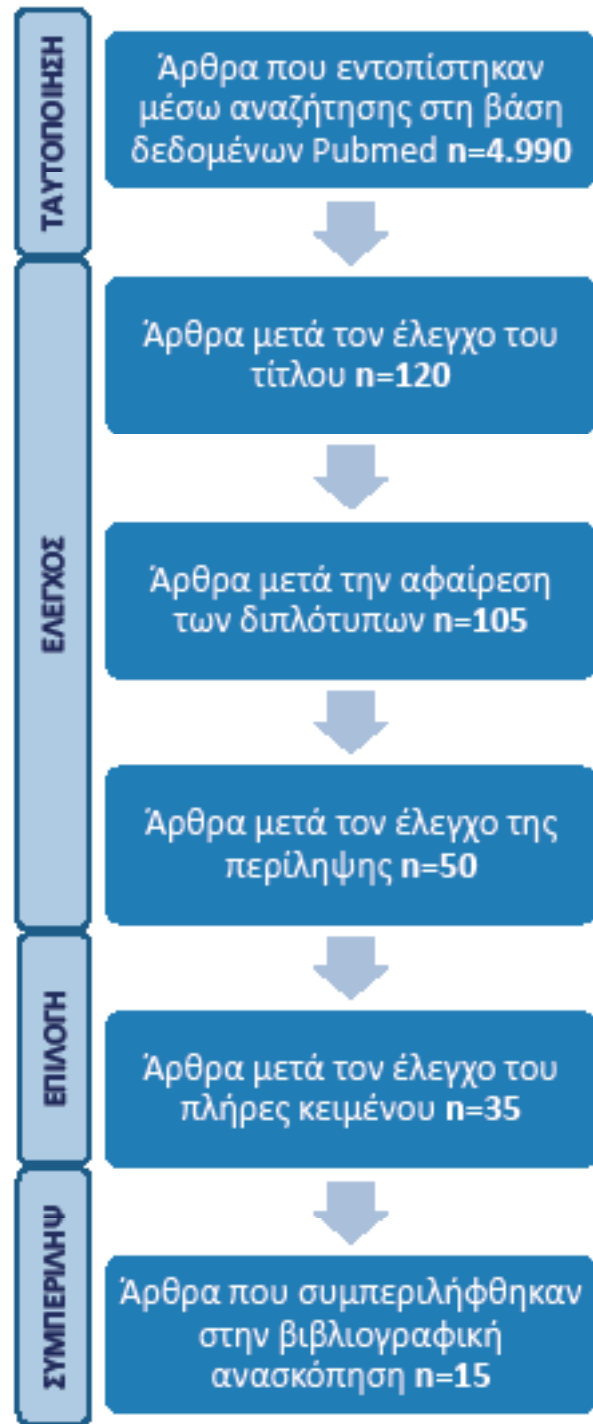
Πίνακας 1. Συνέχεια.

Μελέτη	Πληθυσμός-Εργασία	Σκοπός-Είδος έρευνας	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Velten et al, Βραζιλία, 2017, BMC Oral Health	45 ασθενείς από 3 μηνών έως 18 ετών. Εργασία: Κλινική εξέταση με αξιολόγηση και παρακολούθηση της εμφάνισης του στοματικού βλεννογόνου έναν μήνα μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας στο Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glorria (HEINSG) μεταξύ Απριλίου 2013 και Απριλίου 2014.	Σκοπός: Η αξιολόγηση των αλλαγών στη στοματική κοιλότητα κατά την παρακολούθηση των παιδιών και εφήβων που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Είδος έρευνας: Διαχρονική, προοπτική μελέτη και μελέτη παρατήρησης.	<p>Η λευχαιμία ήταν η πιο συνηθισμένη διάγνωση, που εμφανίστηκε στο 37.7% των περιπτώσεων.</p> <p>Ο επιπολασμός της βλεννογονιτιδας αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου σταδίου της μελέτης, αυξάνοντας από 3.9% σε 17.8%.</p> <p>Ο επιπολασμός της ξηροστομίας μειώθηκε μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου σταδίου από 31% σε 7.4% των περιπτώσεων.</p> <p>Η ελάττωση της ξηροστομίας αποδόθηκε στην παρεχόμενη φροντίδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με συνεχή ενδοφλέβια ενυδάτωση και με οδηγό τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με την ανάγκη εκτεταμένης πρόσληψης υγρών κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας.</p> <p>Ο χαμηλός επιπολασμός της στοματικής μικηττίας από Candida οφειλόταν στη χρήση αντιμικητιασικών φαρμάκων που δρούσαν τοπικά και συστηματικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας των περισσότερων ασθενών.</p>	<p>Οι στοματικές επιπλοκές, παρά τη σχεπικά χαμηλή επίπτωση τους, αποτελούσαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, επηρεάζοντας βασικές ανθρώπινες δραστηριότητες όπως το φαγητό και την επικοινωνία, παρεμποδίζοντας τη θεραπεία του καρκίνου και προκαλώντας σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις.</p> <p>Η αποφυγή των στοματικών επιπλοκών μπορεί να επιτευχθεί με τη διατήρηση καλής στοματικής υγείας και τη μείωση των λοιμωγόνων παραγόντων.</p> <p>Είναι απαραίτητο για κάθε ογκολογικό ασθενή να πραγματοποιηθεί λεπτομερής εξέταση της στοματικής κοιλότητας πριν την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας ώστε να διαγνωστούν έγκαιρα και να θεραπευθούν οι στοματικές καταστάσεις που πιθανόν να οδηγήσουν στην εμφάνιση επιπλοκών οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη θεραπεία του ατόμου.</p> <p>Η παρουσία ενός οδοντίατρου με ενεργό ρόλο στη διεπιστημονική ογκολογική ομάδα είναι επομένως απαραίτητη, καθώς μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των στοματικών νόσων.</p> <p>Ένας χειρουργός οδοντίατρος μπορεί να αποτρέψει την επιδείνωση των βλαβών, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.</p>

Συνεχίζεται

Πίνακας 1. Συνέχεια.

Μελέτη	Πληθυσμός-Εργαλεία	Σκοπός-Είδος έρευνας	Αποτελέσματα	Συμπεράσματα
Vitale et al, Ιταλία, 2017, Lasers in Medical Science	16 παιδιατρικοί αιματολογικοί, ογκολογικοί ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία (CT) και μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT).	Σκοπός: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ακτίνες λέιζερ σε ασθενείς που έπασχαν από στοματική βλεννογονίτιδα (ΟΜ) που προκαλείται από CT και HSCT. Είδος έρευνας: Τυχαίοτητα, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή.	Όλοι οι ασθενείς της ομάδας λέιζερ παρουσίασαν βελτίωση στην αίσθηση του πόνου από την 3η ημέρα μετά την πρώτη εφαρμογή ακτίνων λέιζερ ($p < 0.05$), τα έλκη μειώσαν τις διαστάσεις τους και το ερύθημα εξαφανίστηκε. Οι ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου είχαν βελτίωση από την ημέρα 7. Στην ομάδα με ακτίνες λέιζερ, η βλεννογονίτιδα υποχώρησε πλήρως από την ημέρα 7 ($p < 0.05$).	Η στοματική βλεννογονίτιδα επηρεάζει αρνητικά τη διατροφική πρόσληψη, τη στοματική υγιεινή και την ποιότητα ζωής. Η θεραπεία με ακτίνες λέιζερ φαίνεται να είναι μια ασφαλής και καινοτόμος προσέγγιση στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Ενθαρρύνεται η θεώρηση της θεραπείας με ακτίνες λέιζερ ως μέρος του αιματολογικού ογκολογικού πρωτοκόλλου, παράχρησ μείωση του πόνου και της διάρκειας της ΟΜ που προκαλείται από CT και HSCT. Απαιτούνται περαιτέρω έρευνες, ειδικά τυχαίοτητα, ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με μεγάλο αριθμό εγγεγραμμένων ασθενών και μακροχρόνια παρακολούθηση για να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ακτίνες λέιζερ στην πρόληψη και τον έλεγχο της ΟΜ σε παιδιατρικούς αιματολογικούς ογκολογικούς ασθενείς.



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής.

Αποτελέσματα

Βασική στοματική υγεία

Οι Kung et al, 2015 πραγματοποίησαν μια κλινική μελέτη σε 69 παιδιατρικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία με σκοπό την αξιολόγηση της κατάστασης της στοματικής τους υγείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι περίπου τα 2/3 των παιδιατρικών ασθενών είχαν εμπειρία τερηδόνας, η οποία ήταν πιο συχνή μεταξύ εκείνων που είχαν ολοκληρώσει τη χημειοθεραπεία, ενώ η στοματική βλεννογονίτιδα ακολουθούμενη από την εμφάνιση πετεχειών στο δέρμα ήταν οι δύο πιο συχνές επιπλοκές της χημειοθεραπείας.⁶ Ερευνητική μελέτη για την εκτίμηση της στοματικής υγείας 71 παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών, που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία ή μεταμόσχευση μυελού των οστών με κίνδυνο οδοντικών λοιμώξεων, πραγματοποιήθηκε από τους Kowlessar et al, 2019. Η στοματική υγεία των ασθενών του δείγματος ήταν γενικά φτωχή με σημεία ουλίτιδας και βλεννογονίτιδας στο 41,3% και 3% των ασθενών αντίστοιχα. Ο επιπολασμός της ορατής οδοντικής τερηδόνας ήταν 54,3% και η πλειοψηφία των παιδιών (62,5%) δεν είχαν λάβει οδοντιατρική περίθαλψη στο παρελθόν. Τις πιο κοινές ανάγκες οδοντικής θεραπείας αποτέλεσαν η οδοντιατρική προφύλαξη (98,4%) και η θεραπεία αποκατάστασης (50,8%).¹

Χημειοθεραπεία με μεθοτρεξάτη και χορήγηση λευκοβορίνης

Η προοπτική μελέτη των Kalthi et al, 2018 πραγματοποιήθηκε σε 53 ασθενείς ηλικίας κάτω των 15 ετών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία Β ή Τ κυττάρων (ΟΛΛ), μη-Hodgkin T-λέμφωμα (T-NHL) ή υποτροπιάζουσα ΟΛΛ. Χορηγήθηκαν 3 και 5 mg/m² μεθοτρεξάτης (MTX) σε 24 ώρες έγχυση, αντίστοιχα στις δύο ομάδες ασθενών. Έξι δόσεις λευκοβορίνης (15 mg/m²/δόση) χορηγήθηκαν, αρχίζοντας 42 ώρες από την έναρξη της υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης (HD-MTX). Η ενυδάτωση (125 ml/m²/h) συνεχίστηκε για 72 ώρες, ενώ το pH των ούρων και η κρεατινίνη του ορού μετρήθηκαν κατά την έναρξη, 24 και 48 ώρες μετά. Η μελέτη αξιολόγησε την υψηλή δόση μεθοτρεξάτης σε 100 κύκλους και οι ασθενείς εμφανίστηκαν λιποβαρείς σε 15 κύκλους (15%), ενώ στο 23% των κύκλων είχαν αύξηση της κρεατινίνης 1,25 φορές άνω της αρχικής τιμής. Οι τοξικότητες περιελάμβαναν βλεννογονίτιδα (32%), διάρροια (10%) και εμπύρετη ουδετεροπενία

(9%), ενώ ένας ασθενής πέθανε από σύνδρομο δάγκειου πυρετού. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι για τη χορήγηση 3 ή 5 mg/m²MTX (έγχυση 24 ωρών) η ταυτόχρονη ενυδάτωση, χορήγηση επιπρόσθετων δόσεων λευκοβορίνης και παρακολούθηση της κρεατινίνης ορού και του pH των ούρων αποτελούσε μια αποτελεσματική μέθοδο.⁷

Στοματικές επιπλοκές, πρόιμη αναγνώριση

Οι Gandhi et al, 2017 διεξήγαγαν μια κλινική μελέτη, ώστε να αξιολογήσουν τις πρώιμες στοματικές επιπλοκές σε 62 παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία. Παρατηρήθηκαν διάφορες στοματικές και συναφείς επιπλοκές, όπως φλεγμονή του βλεννογόνου με έλκη, πόνος στο στόμα, ξηροστομία και δευτερογενείς λοιμώξεις, με τη βλεννογονίτιδα να είναι η πιο συχνά παρατηρούμενη επιπλοκή στο 58,1% των ατόμων που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία.⁸

Σε συνέχεια των προηγούμενων αποτελεσμάτων για τις στοματικές επιπλοκές, μια έρευνα των Velten et al αξιολόγησε τις αλλαγές στη στοματική κοιλότητα 45 παιδιών και εφήβων κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Ο σχεδιασμός της μελέτης ήταν διαχρονικός. Ο επιπολασμός της βλεννογονίτιδας αυξήθηκε σημαντικά μεταξύ του πρώτου και του δεύτερου σταδίου της μελέτης από 3,9% σε 17,8%, ενώ ο επιπολασμός της ξηροστομίας μειώθηκε από 31% σε 7,4% των περιπτώσεων (p=0,06), τιμή πολύ κοντά στο επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας το πρωτόκολλο περιελάμβανε συνεχή ενδοφλέβια ενυδάτωση με εκτεταμένη πρόσληψη υγρών κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας με αποτέλεσμα τη μείωση της ξηροστομίας, ενώ ο χαμηλός επιπολασμός της στοματικής μυκητίασης αποδόθηκε στη χρήση τοπικών και συστηματικών αντιμυκητιασικών φαρμάκων.³

Κεταμίνη

Οι Shillingburg et al, 2017 πραγματοποίησαν μία ανοιχτή, προοπτική, παρεμβατική μελέτη φάσης II, όπου συμπεριλήφθηκαν 30 ασθενείς 18 ετών ή μεγαλύτεροι που είχαν λάβει τουλάχιστον μία δόση χημειοθεραπείας και με στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού 3 ή 4 σύμφωνα με την κλίμακα της στοματικής βλεννογονίτιδας του ΠΟΥ. Σκοπός ήταν η εκτίμηση της μείωσης της έντασης πόνου, της οδοντοδυνίας και της οδυνοφαγίας σε σύγκριση με τη βασική αξιολόγηση. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με στοματικό διάλυμα κεταμίνης 20 mg/5mL τέσσερις φορές ημερησίως και κάθε 4 ώρες ανάλογα με

τις ανάγκες. Τελικά διεξήχθησαν συνολικά 136 αξιολογήσεις, όπου παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της βαθμολογίας του πόνου η οποία επιτεύχθηκε μετά από 1 ώρα και 3 ημέρες ($p < 0,001$, $p = 0,003$ αντίστοιχα). Τα αποτελέσματα του πόνου βελτιώθηκαν σημαντικά κατά την κατάποση, σε αξιολόγηση που έλαβε χώρα 1 ώρα και 3 ημέρες ($p = 0,006$ και $p = 0,001$ αντίστοιχα) και κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χορήγηση κεταμίνης.⁹

Μέλι

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Bulut et al εκτίμησε την επίδραση του μελιού στη στοματική φροντίδα 76 παιδιών που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία για την πρόληψη και την επούλωση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σοβαρότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας και η περίοδος εμφάνισής της στην πειραματική ομάδα ήταν σημαντικά μικρότερη από την ομάδα ελέγχου.¹⁰

Σε μια δεύτερη ανοιχτή, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη που διεξήχθη σε 40 παιδιατρικούς νοσοκομειακούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, οι Al Jaouni et al εξέτασαν τις θεραπευτικές επιδράσεις του μελιού με έμφαση στη στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού III και IV για τη μείωση των βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων στη διάρκεια επεισοδίων στοματικής βλεννογονίτιδας και στο σωματικό βάρος. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν συνολικά 390 επεισόδια πυρετού και ουδετεροπενίας που σχετίζονταν με τη στοματική βλεννογονίτιδα. Σημαντική μείωση της στοματικής βλεννογονίτιδας σχετιζόμενης με στελέχη *Candida* και των αερόβιων παθογόνων βακτηριακών λοιμώξεων παρατηρήθηκε, ενώ ταυτόχρονα υπήρξε σημαντική μείωση στη διάρκεια της νοσηλείας σε συνδυασμό με σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους, καθυστερημένη έναρξη και μειωμένη σοβαρότητα του πόνου που σχετιζόταν με τη στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα.¹¹

Οι Mishra et al το 2017 πραγματοποίησαν μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή που επιβεβαίωσε την επίδραση του μελιού στη μείωση της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά που λάμβαναν χημειοθεραπεία με μεθοτρεξάτη. Στόχος ήταν η διερεύνηση της επίδρασης των αρωματισμένων κύβων πάγου με μέλι και βασιλικό σε σύγκριση με τα απλές νιφάδες (chips) πάγου σε 40 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες των 20 ατόμων.

Στην 1η ομάδα δόθηκε οδηγία να τοποθετήσει τις απλές νιφάδες πάγου στη στοματική κοιλότητα και η 2η ομάδα έβαλε τα αρωματισμένα με μέλι παγάκια στο στόμα για 5min πριν από κάθε δόση μεθοτρεξάτης. Ο πάγος ανανεωνόταν κάθε 30min κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Και στις δύο ομάδες υπήρξε πολύ σημαντική μείωση στην εμφάνιση στοματικής βλεννογονίτιδας, αλλά περισσότερο στα παιδιά που έλαβαν αρωματισμένα με μέλι και βασιλικό παγάκια ($p < 0,001$ την 5η ημέρα και την 15η ημέρα αξιολόγησης).¹²

Κρυοθεραπεία

Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη, κλινική δοκιμή των Kamsnåg et al το 2020 αξιολογήθηκε η σκοπιμότητα της στοματικής κρυοθεραπείας (OC) και η διερεύνηση της δυνατότητας μείωσης της συχνότητας, του πόνου και της χρήσης οπιοειδών σε 53 παιδιά με στοματική βλεννογονίτιδα που υποβάλλονταν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT). Η συμμόρφωση ήταν κακή, ειδικά για τα μικρότερα παιδιά και μόνο 15 παιδιά (58%) χρησιμοποίησαν την OC σύμφωνα με τις οδηγίες. Η σοβαρή στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού μεγαλύτερου του III καταγράφηκε σε 26 παιδιά και τελικά η OC δεν μείωσε την συχνότητα εμφάνισης σοβαρών διαταραχών οξείας αιτιολογίας, τον πόνο ή τη χρήση οπιοειδών.¹³

Θεραπεία με ακτίνες λέιζερ χαμηλής έντασης (Low Level Laser Therapy-LLLT)

Μια πιλοτική μελέτη των Soto et al για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας, είχε στόχο να αξιολογήσει τη χρήση ενός συνδυασμένου πρωτοκόλλου ενδοστοματικής και εξωστοματικής LLLT σε 24 παιδιά που υποβάλλονταν σε HSCT. 12 παιδιά έλαβαν θεραπεία τέσσερις φορές την εβδομάδα για μέση διάρκεια 22 ημερών και συγκρίθηκαν με τα υπόλοιπα 12 που δεν έλαβαν LLLT κατά τη διάρκεια της HSCT. Οι βαθμολογίες κλινικής βλεννογονίτιδας ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα LLLT συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0,004$). Επίσης, η επίπτωση της ελκώδους στοματικής βλεννογονίτιδας ήταν σημαντικά χαμηλότερη στην ομάδα LLLT ($p = 0,027$). Ο λειτουργικός περιορισμός που σχετιζόταν με τη διατροφή/κατάποση ήταν λιγότερο σοβαρός στην ομάδα που έλαβε LLLT. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό.¹⁴

Μια δεύτερη τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή των Ahmed et al αναφέρεται στην αξιολόγηση της LLLT στη

διαχείριση της στοματίτιδας, προκαλούμενης από χημειοθεραπεία, σε 67 παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο. Τα υποκείμενα του δείγματος χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, η ομάδα 1 έλαβε ακτινοβολία με ακτίνες λέιζερ ως προληπτική ή ενεργή θεραπεία και η ομάδα 2 έλαβε ανενεργή ή ψευδή θεραπεία (placebo) με ακτίνες λέιζερ (ισχύς ίση με μηδέν). Στην ομάδα 1 η σοβαρότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας, όπως και ο μέσος χρόνος επούλωσης ήταν σημαντικά χαμηλότερος και η προληπτική εφαρμογή ακτίνων λέιζερ σχετίστηκε με σημαντική μείωση του στοματικού πόνου σε σχέση με την ομάδα 2.¹⁵

Μια τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή των Amadori et al το 2016 ήρθε να επιβεβαιώσει τα ευρήματα της προηγούμενης έρευνας. Πραγματοποιήθηκε με συνολικά 123 ασθενείς ηλικίας 3 έως 18 ετών που υποβάλλονταν σε θεραπεία κατά του καρκίνου και παρουσίαζαν στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού II ή μεγαλύτερου. Σκοπό της μελέτης αποτελούσε η εξακρίβωση εάν η LLLT θα μπορούσε να είναι χρήσιμη για τη μείωση του βαθμού της στοματικής βλεννογονίτιδας που σχετιζόταν με τη χημειοθεραπεία και του πόνου. Τελικά υπήρξε προοδευτική μείωση του βαθμού της στοματικής βλεννογονίτιδας που δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,07$), ενώ παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά στην μείωση της έντασης του πόνου ($p<0,005$).¹⁶

Οι Vitale et al το 2017 διεξήγαγαν μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή σε ένα νέο πρωτόκολλο για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας, που είχε στόχο να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με ακτίνες λέιζερ σε 16 παιδιατρικούς αιματολογικούς ογκολογικούς ασθενείς που έπασχαν από στοματική βλεννογονίτιδα λόγω χημειοθεραπείας και HSCT. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν και αξιολογήθηκαν την 3η, την 7η και την 11η ημέρα μετά την πρώτη ημέρα της θεραπείας με ακτίνες λέιζερ. Όλοι οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση στην αίσθηση του πόνου από την 3η ημέρα μετά την πρώτη εφαρμογή των ακτίνων λέιζερ ($p<0,05$), οι διαστάσεις των ελκών μειώθηκαν και το ερύθημα εξαφανίστηκε, ενώ η στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα υποχώρησε πλήρως από την 7η ημέρα ($p<0,05$).¹⁷

Η τυχαίοποιημένη απλή τυφλή κλινική δοκιμή των Lavaee et al το 2020 σε 15 ασθενείς ηλικίας >4 ετών αξιολόγησε την επίδραση της φωτοδυναμικής θεραπείας στη μείωση του πόνου και του βαθμού βλεννογονίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία με τη χρήση κυανού

του μεθυλενίου και ακτίνων λέιζερ για τρεις συνεδρίες. Η σύγκριση της διαφοράς του δείκτη μείωσης του αριθμού των αλλοιώσεων, του χρώματος και της αιμορραγίας (δείκτης WCCNR) και του δείκτη μείωσης του μεγέθους των βλαβών του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI) σε διαφορετικές συνεδρίες ανέδειξε σημαντική βελτίωση στη στοματική βλεννογονίτιδα ($p<0,05$).¹⁸

Συζήτηση

Σύμφωνα με τις μελέτες που αναλύθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, οι κλινικές εκδηλώσεις της στοματικής βλεννογονίτιδας μπορούν να μειωθούν και να αποτραπεί η εξέλιξή της σε πιο σοβαρό βαθμό. Παρόλο που εξετάζονται και εφαρμόζονται αρκετά προληπτικά και θεραπευτικά μέτρα για τη στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα, μέχρι στιγμής και με ελάχιστες εξαιρέσεις όπως προκύπτουν από τα αποτελέσματα τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών, δεν υπάρχει πλήρως αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας ή πρόληψης.

Η πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας, συνεπώς, αποτελεί έναν από τους πιο ενδιαφέροντες τομείς της παιδιατρικής ογκολογίας, αν και υπάρχουν συστάσεις υπέρ και κατά της χρήσης διαφόρων παραγόντων. Ο θεράπων ιατρός μπορεί να συστήσει την κατάλληλη θεραπεία αλλά και να αναστείλει, εφόσον κρίνει αναγκαίο, τη θεραπεία κατά του καρκίνου, για να μην επιδεινώσει το πρόβλημα.

Βασική στοματική υγεία

Η ανάγκη περιφρούρησης της στοματικής υγείας των παιδιών και εφήβων με διαρκή οδοντιατρική παρακολούθηση και εκπαίδευση, τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας, ώστε η ομάδα υγείας να αναγνωρίσει έγκαιρα την πιθανή ύπαρξη οδοντικών νόσων, όπως η τερηδόνα, και να προβεί στην άμεση αντιμετώπισή τους. Το πρωτόκολλο φροντίδας περιλαμβάνει συνδυασμό μαλακής οδοντόβουρτσας με την κατάλληλη για την ηλικία ποσότητα φθοριωμένης οδοντόκρεμας και πλύσεις με στοματικά διαλύματα δύο φορές την ημέρα για τη διατήρηση της στοματικής υγιεινής, έλαιο για τα χείλη και ενυδατική κρέμα για τον στοματικό βλεννογόνο.^{2,4,19,20}

Σε δύο μελέτες ενθαρρύνεται η χορήγηση στοματικού διαλύματος χλωρεξιδίνης χωρίς αλκοόλη, ώστε να είναι καλύτερα ανεκτό, σε παιδιά με ουλίτιδα ή περιοδοντική

νόσο που προκαλείται από πλάκα, ειδικά κατά τη διάρκεια επεισοδίων στοματίτιδας.²¹ Αντίθετα για την έκδοση των επικαιροποιημένων οδηγιών του MASCC/ISOO, αξιολογήθηκαν τρεις μελέτες (2 τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 1 συγκριτική μελέτη) σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο και στοματική βλεννογονίτιδα όπου αποδεικνύεται ότι το στοματικό διάλυμα χλωρεξιδίνης 0,12% δεν μειώνει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνιση στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας πάρα μόνο την επίπτωσή της, οπότε λόγω των περιορισμένων ερευνητικών δεδομένων δεν μπορεί να γίνει πρόταση ή σύσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς.^{19,20}

Η διατροφή είναι ένας άλλος παράγοντας στοματικής υγείας για τον οποίο πρέπει να παρέχεται εκπαίδευση σχετικά με την κατανάλωση ποτών και τροφίμων με ελάχιστη ζάχαρη προκειμένου να αποφευχθεί η τερηδόνα και να ελαχιστοποιηθούν οι επιπλοκές.^{21,22} Σε δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές εξετάστηκε η στοματική φροντίδα σε συνδυασμό με χρήση τσίχλας για την πρόληψη της βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία, αλλά προέκυψε αδύναμο αποτέλεσμα.²⁰ Αν και δεν μπορεί να προταθεί μια ολοκληρωμένη σύσταση λόγω της έλλειψης ισχυρών στοιχείων, μπορεί να υποστηριχθεί η χρήση πρωτοκόλλων βασικής στοματικής φροντίδας για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε όλες τις μορφές θεραπείας κατά του καρκίνου της παιδικής ηλικίας. Όμως, η χρήση τσίχλας από παιδιατρικούς ασθενείς δεν συστήνεται για την πρόληψη της επαγόμενης από χημειοθεραπεία στοματίτιδας.^{19,20}

Διατροφή

Η τροποποίηση της δίαιτας είναι αναπόσπαστο μέρος της διαχείρισης της στοματικής βλεννογονίτιδας, καθώς προκαλείται πόνος, δυσγευσία και μειώνεται σημαντικά η πρόσληψη τροφής από το στόμα. Είναι απαραίτητο οι διαιτητικές τροποποιήσεις να είναι συγκεκριμένες, ώστε να υπάρχει επαρκής πρόσληψη των απαιτούμενων θερμίδων καθημερινά και να επιτυγχάνεται γρήγορη επούλωση των αλλοιώσεων. Η εφαρμογή τοπικών αναισθητικών πριν από το φαγητό, η κατανάλωση κατά προτίμηση υγρής ή ημιστερεής τροφής υψηλής θερμιδικής αξίας και πλούσιας σε πρωτεΐνες μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης αυτών των ασθενών και κατά συνέπεια στον έλεγχο του πόνου και της στοματικής μυκητίασης.⁴

Αυξητικοί παράγοντες

Η παλιφερμίνη είναι ανασυνδυασμένος αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων, ενώ ο παράγοντας διέγερσης αποικίων κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) είναι αυξητικός παράγοντας για τον πολλαπλασιασμό των αιμοποιητικών κυττάρων. Έχουν εγκριθεί ως αποτελεσματικοί φαρμακοθεραπευτικοί παράγοντες για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας καθώς επάγουν την επούλωση των ελκών και διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων του ανθρωπίνου δέρματος, παρόλο που σε ορισμένες μελέτες δεν ήταν αποτελεσματικοί ως προληπτικές φαρμακευτικές ουσίες σε ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο χημειοθεραπείας. Βέβαια, και οι δύο συστάσεις χαρακτηρίζονται από την έλλειψη δεδομένων για την αποτελεσματικότητα και μακροπρόθεσμων στοιχείων παρακολούθησης στα παιδιά, καθώς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την επιθηλιοποίηση, οπότε η χρήση τους πρέπει να εξατομικεύεται και να γίνεται με προσοχή.^{2,4,19,20,23}

Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

Η βενζυδαμίνη ανήκει στην ομάδα των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ουσιών και το στοματικό διάλυμα υδροχλωρικής βενζυδαμίνης 0,15% αποδείχθηκε αποτελεσματικό στην πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν ακτινοθεραπεία, λόγω της τοπικής αντιφλεγμονώδους, αναλγητικής και αναισθητικής δράσης στον στοματικό βλεννογόνο.^{4,23} Ωστόσο, είναι αναγκαίες περαιτέρω μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ουσίας στη ρύθμιση της βλεννογονίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία καθώς οι επικαιροποιημένες οδηγίες του MASCC/ISOO αναφέρονται σε μια μελέτη που συγκρίνει τη βενζυδαμίνη με τη χλωρεξιδίνη (αντιμικροβιακός παράγοντας) καταλήγοντας στο ότι η βενζυδαμίνη δεν είναι ανώτερη της χλωρεξιδίνης και ούτε ιδιαίτερα αποτελεσματική στη μείωση του πόνου, ενώ η χρήση τους απαιτεί αραίωση ή μείωση της δόσης.²⁰

Αντιμικροβιακά, επικαλυπτικά, αναισθητικά και αναλγητικά

Αρκετοί αντιμικροβιακοί παράγοντες έχουν εξεταστεί για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας με μικτά αποτελέσματα. Μερικοί gram (-) βάκλιοι, που συνθέτουν το στοματικό μικροβίωμα, διαδραματί-

ζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση στοματικής βλεννογονίτιδας. Συνεπώς, η εκλεκτική στοματική αντισηψία για την εξάλειψη αυτών των οργανισμών, η χρήση παστίλιων που περιέχουν πολυμυξίνη Ε, τομπραμυκίνη και αμφοτερικίνη Β μπορεί να είναι χρήσιμες για τη μείωση της επίπτωσής της.⁴ Στον αντίποδα μια τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή δεν βρήκε θετικό αποτέλεσμα από τη χρήση αντιμικροβιακών παστίλιων όπως και για την χλωρεξιδίνη καθώς οι μέχρι τώρα κλινικές διαφορές στην εμφάνιση του βλεννογόνου ήταν μικρές και δεν υποδεικνύονται από τις οδηγίες του MASCC/ISOO 2020 για παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία.^{20,23} Μία νέα σύσταση αναπτύχθηκε κατά της χρήσης αντιμικροβιακού στοματικού διαλύματος Isegran (πρωτεΐνη με αντιμικροβιακή δράση) σε παιδιατρικούς ασθενείς με HSCT, ή που είχαν λάβει χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία. Οι αντιμικροβιακοί παράγοντες δεν ήταν σταθερά αποτελεσματικοί στην πρόληψη της στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς σε περισσότερες από μία μελέτες, οπότε απαιτούνται περαιτέρω κλινικές δοκιμές για να προσδιοριστεί η αποτελεσματικότητά τους.^{2,20,23}

Παρομοίως, δεν ενθαρρύνεται η χρήση της σουκραλφάτης ως παράγοντα επικάλυψης του βλεννογόνου και των αναισθητικών παραγόντων σε διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα λόγω ανεπαρκών στοιχείων. Οι υπάρχουσες οδηγίες δεν υποδεικνύουν τη χρήση στοματικού διαλύματος υδροχλωρικής δοξεπίνης 0,5% ως δυνητικού αναισθητικού και αναλγητικού για τη στοματική βλεννογονίτιδα που προκαλείται από την αντινεοπλασματική θεραπεία.¹⁹ Η Traumeel, τοπική αναλγητική αλοιφή, παρουσιάζεται ευεργετική στην πρόληψη και μείωση της σοβαρότητας και της διάρκειας της στοματίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς με αιματολογικούς καρκίνους.²⁰ Επίσης, η κεταμίνη είναι ένα ταχείας δράσης γενικό αναισθητικό που μελετήθηκε για τη μείωση της έντασης του πόνου, της οδοντοδυνίας και της οδυνοφαγίας σε μια ανοιχτή, προοπτική, παρεμβατική μελέτη φάσης II, με μια στατιστικά σημαντική μείωση της βαθμολογίας του πόνου που επιτεύχθηκε μετά από 1 ώρα και 3 ημέρες και κανένας ασθενής δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χορήγηση κεταμίνης. Τελικά τα στοματικά διαλύματα κεταμίνης και υδροχλωρικής δοξεπίνης αν και θα χρειαστούν περισσότερα ερευνητικά δεδομένα, δείχνουν να έχουν αποδεκτό προφίλ ασφαλείας και μπορούν να αποτελέσουν μια χρήσιμη συμπληρωματική θεραπεία στην πολυπαραγοντική

αντιμετώπιση της βαριάς στοματίτιδας. Αντίθετα οι κατευθυντήριες γραμμές υπέρ της χρήσης αναλγησίας με μορφίνη ή διαδερμική φαιντανύλη συνιστώνται μόνο για συγκεκριμένες περιπτώσεις θεραπείας.^{2,4,9,20,23}

Φυσικοί και διάφοροι παράγοντες

Ψευδάργυρος

Σε δύο κλινικές δοκιμές διαπιστώθηκε πως το στοματικό διάλυμα θειικού ψευδαργύρου ασκούσε προστατευτική δράση στη μεμβράνη του βλεννογόνου από τις επαγόμενες ελεύθερες ρίζες που παράγονται κατά τη χημειοθεραπεία και βρέθηκαν διαφορές στην ποιότητα, τη διάρκεια ή την ημέρα έναρξης της στοματικής βλεννογονίτιδας σε μικρούς ασθενείς μετά από HSCT.^{2,23} Επιπρόσθετα, είναι απαραίτητος για την ορθή ανοσολογική λειτουργία και την ακεραιότητα του συνδετικού ιστού και έχει αναφερθεί ότι 50–150 mg στοιχειακού ψευδαργύρου ημερησίως μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισης στοματικής βλεννογονίτιδας.²⁴ Όμως οι επικαιροποιημένες οδηγίες του MASCC/ISOO 2020 δεν συστήνουν κάποια κατευθυντήρια οδηγία για τη χρήση του.¹⁹

Γλουταμίνη

Σε δύο τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που αξιολογούσαν τον ρόλο της γλουταμίνης στην πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας προκαλούμενης από χημειοακτινοθεραπεία, η γλουταμίνη μείωσε σημαντικά τον βαθμό της βλεννογονίτιδας και τον πόνο, είχε προστατευτικά αποτελέσματα στο επιθήλιο του βλεννογόνου καθώς μείωσε την εμφάνιση και τη διάρκεια της οξείας στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας (RR relative risk 0,17, 95%CI: 0,06-0,47). Η δοσολογία της γλουταμίνης ήταν 10–30 mg/ημέρα. Τα θετικά αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και από τις οδηγίες του MASCC/ISOO 2020.^{4,19,20,25}

N-ακετυλοκυστεΐνη, Πιλοκαρπίνη, Πεντοξυφυλλίνη

Η N-ακετυλοκυστεΐνη (NAC), ένα αντιοξειδωτικό, αξιολογήθηκε σε μια διπλή-τυφλή, τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας σε 80 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε HSCT και τελικά η συχνότητα εκδήλωσης στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας βαθμού III ή IV σύμφωνα με τον ΠΟΥ ήταν σημαντικά μικρότερη. Αυτά τα πολλά υποσχόμενα ευρήματα υποδεικνύουν πως χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τη δράση της NAC.²³ Αντίθετα, η πιλοκαρπίνη και η πεντοξυφυλλίνη έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόληψή της σε πιλοτικές μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσμα-

τα, όπου οι περισσότερες αντιτίθενται στη συστηματική χρήση τους κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας ή και ακτινοθεραπείας.^{2,4}

Β-καροτίνη, Βιταμίνη Ε, Προσταγλανδίνη Ε2

Η εφαρμογή β-καροτίνης έχει εξεταστεί σε μερικές δοκιμές για τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και ακτινοβολίες, όπως και η χορήγηση βιταμίνης Ε απευθείας στην επιφάνεια του στοματικού βλεννογόνου και η τοπική χρήση προσταγλανδίνης Ε2.^{4,24} Ωστόσο, οι συστάσεις για τη χρήση της απαιτούν περισσότερα στοιχεία για παιδιατρικούς ασθενείς και όχι μόνο συστηματικές αναθεωρήσεις ενηλίκων για την ανάπτυξη συγκεκριμένων οδηγιών.

Μέλι

Η ανασκόπηση τεσσάρων ειδικών παιδιατρικών κλινικών δοκιμών, όπου το μέλι χρησιμοποιείται τόσο ως παρέμβαση πρόληψης όσο και ως θεραπευτική επιλογή της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία, κατέληξε σε ένα αδύναμο ή μέτριο όφελος. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης, τη διάρκεια και το στάδιο της στοματικής βλεννογονίτιδας πιθανόν λόγω της υγρής φύσης του, του ιξώδους και του όξινου pH, που αποτρέπει την ανάπτυξη βακτηρίων επί του στοματικού βλεννογόνου. Επιπλέον, τα παγάκια μελιού έδειξαν θετικό αποτέλεσμα σε σύγκριση με τους απλούς παγοκύβους την 5η (p=0,001) και τη 15η (p=0,001) ημέρα αξιολόγησης. Βέβαια μερικοί ερευνητές ανησυχούν για τη χρήση μελιού, γιατί η τοπική εφαρμογή του σε συνδυασμό με την έλλειψη βασικής στοματικής υγιεινής θα μπορούσαν να αποτελέσουν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη τερηδόνας. Παρόλα αυτά είναι μια παρέμβαση απλή και φθηνή σχετικά που είναι ευρέως διαθέσιμη και, επομένως, η πρακτική της εφαρμογή δεν συναντά ιδιαίτερες δυσκολίες.^{20,24,26,27}

Χαμομήλι, Φαρμακευτική καλέντουλα

Το χαμομήλι και η φαρμακευτική καλέντουλα, φυτό που ανήκει στην οικογένεια των αστεροειδών, έχουν προταθεί για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας εξαιτίας των βακτηριοκτόνων, αντισηπτικών, αντιφλεγμονωδών, αντινεοπλασματικών και αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων. Αρκετές μελέτες ανέφεραν ότι μπορούν να μειώσουν τη σοβαρότητα των αλλοιώσεων και ελκών που προκαλούνται από την ακτινοβολία, αν

εφαρμόζονται καθημερινά στον στοματικό βλεννογόνο καθώς προάγουν την επιθηλιοποίηση.²⁶

Αιθέρια έλαια, αλόη

Τα αιθέρια έλαια και η αλόη, έχοντας αντιβακτηριακά και αντιμυκητιασικά αποτελέσματα, έχουν εφαρμοστεί για τη θεραπεία των λοιμώξεων του δέρματος και του στοματικού βλεννογόνου, όπως και άλλων δερματικών παθήσεων, ξηροδερμία, εγκαυματική νόσο και δερματίτιδα που προκαλούνται από την ακτινοβολία. Οι προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι ενισχύουν την επούλωση των ελκών μειώνοντας τη αγγειοσυστολή, αυξάνοντας τον σχηματισμό κολλαγόνου και την οξυγόνωση του τραύματος. Η χρήση τους ως στοματικό διάλυμα παρουσιάζει λιγότερο αίσθημα καύσους και δυσφορίας σε σύγκριση με τα συνηθισμένα στοματικά διαλύματα για τη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας και έχει προστεθεί στην καθημερινή στοματική φροντίδα παρά τα λίγα οφέλη. Η θεραπεία των στοματικών ελκών είναι απαραίτητη για την αναγέννηση και την αντικατάσταση των κυττάρων του ιστού και όχι για την παρεμπόδιση της διαδικασίας της φλεγμονής. Το εύρημα αυτό ίσως αποτελεί έναν λόγο που κάποιες μελέτες ανέφεραν ως μη αποτελεσματική τη χρήση τους στη στοματική βλεννογονίτιδα. Εντούτοις, χρειάζονται περισσότερες μελέτες ώστε να τεκμηριωθεί κάποιο προληπτικό ή θεραπευτικό όφελος.²⁶

Ανθρώπινος πλακούντας

Το Placentex είναι ένα φάρμακο που περιέχει πεπτιδία (FNP-III, CRF), νουκλεοτίδια (PDRN, NADPH) και γλουταμικό οξύ και προέρχεται από εκχύλισμα φρέσκου ορού, υγιούς, ανθρώπινου πλακούντα. Χρησιμοποιείται σε διάφορες φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις και κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι διεγείρει την υπόφυση και τον φλοιό των επινεφριδίων ομαλοποιώντας τον μεταβολισμό των ιστών. Όμως, ακόμη δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την εκτίμηση της επίδρασης του ανθρώπινου πλακούντα στην προκαλούμενη από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία στοματική βλεννογονίτιδα και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να επιβεβαιώσουν ή να απορρίψουν αυτή την προληπτική μέθοδο.²⁶

Θεραπευτικά σχήματα λευκοβορίνης

Το φαρμακευτικό σκέυασμα λευκοβορίνης αποτελείται από φολλινικό ασβέστιο, που είναι ενεργός μεταβολίτης του φολλινικού οξέος και απαραίτητο συνένζυμο για τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων κατά την κυτταροτοξική थे-

ραπεία με μεθοτρεξάτη. Καθώς δεν έχει πραγματοποιηθεί τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή αξιολόγησης της επίδρασης της λευκοβορίνης, η αποτελεσματικότητά της για τη μείωση της στοματικής βλεννογονίτιδας παραμένει άγνωστη. Η χορήγηση λευκοβορίνης σε δόση 15 ή 30 mg/m² ξεκίνησε στις 24, 36 ή 42 ώρες μετά από υψηλή δόση μεθοτρεξάτης σε παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Κατά τη σύγκριση των μελετών με παρόμοιες δόσεις μεθοτρεξάτης παρατηρήθηκαν χαμηλότερα ποσοστά στοματικής βλεννογονίτιδας σε θεραπευτικές αγωγές με υψηλότερες δόσεις λευκοβορίνης και πρώιμη έναρξη. Παρόλο που απαιτούνται περισσότερες μελέτες στο μέλλον, η λευκοβορίνη φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας.²⁸

Θεραπεία με ακτίνες λέιζερ χαμηλής έντασης (Low Level Laser Therapy-LLLT)

Η εφαρμογή LLLT αποτελεί αντικείμενο συνεχούς έρευνας πάνω στις μεθόδους πρόληψης και θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας, έχοντας αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις και στοχεύοντας στην επαναδιαμόρφωση του ιστού.²³ Στον παιδιατρικό πληθυσμό θέλει σύνεση και προσοχή, συνήθως εκτελείται με ακτίνες λέιζερ διόδου φωτός χαμηλής ενέργειας χωρίς θερμική παραγωγή με κύρια οδό χορήγησης το στόμα.³⁰ Σε δύο τυχαίοποιημένες, διπλές-τυφλές κλινικές δοκιμές σε παιδιατρικούς ασθενείς με επαγόμενη από χημειοθεραπεία αμφίπλευρη στοματική βλεννογονίτιδα παρατηρήθηκε η αποτελεσματικότητα της LLLT στη μείωση του πόνου, συγκρίνοντας τη διαφορά του δείκτη μείωσης του αριθμού των αλλοιώσεων, του χρώματος και της αιμορραγίας σε διαφορετικές συνεδρίες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν την παρέμβαση και της ομάδας ελέγχου.^{16,18} Τα θετικά αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και σε άλλες μελέτες, όπου διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης σοβαρής βλεννογονίτιδας, της έντασης και της συνολικής μέσης βαθμολογίας του πόνου, της δυσφαγίας, της ανάγκης για αναλγησία με οπιοειδή και της αναστολής της αντινεοπλασματικής θεραπείας.^{4,29} Συνεπώς, συστήνονται δύο νέες κατευθυντήριες οδηγίες χρήσης της LLLT για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλής δόσης για HSCT με ή χωρίς ολική ακτινοβολία σώματος και σε αυτούς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία χωρίς ταυτόχρονη χημειοθεραπεία.^{2,19,20}

Κρυοθεραπεία

Η κρυοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας και στην αντιμετώπιση της δυσγευσίας σε συνεργάσιμα παιδιά με καρκίνο που έλαβαν χημειοθεραπεία ή HSCT. Η παρούσα σύσταση δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένη λόγω της έλλειψης συγκεκριμένων στοιχείων από παιδιατρικούς ασθενείς, καθώς η πλειονότητα των μελετών δεν είχαν ως πληθυσμό μελέτης τα παιδιά. Όμως, δίνει μεγάλη αξία στην πιθανή πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας, καθώς αποτελεί μια παρέμβαση χαμηλού κινδύνου.^{30,31} Ο βιολογικός μηχανισμός της κρυοθεραπείας βασίζεται στην ιδιότητα της ελάττωσης της θερμοκρασίας της στοματικής κοιλότητας, καθώς τοποθετούνται συνεχώς παγάκια στο στόμα κατά τη διάρκεια της κυτταροτοξικής θεραπείας. Με αυτόν τον τρόπο εμποδίζεται η ροή αίματος στη στοματική κοιλότητα λόγω αγγειοσυστολής και περιορίζεται η δράση της κυτταροτοξικής θεραπείας στον βλεννογόνο, με αποτέλεσμα να μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας στα παιδιά, αλλά ταυτόχρονα να μειώνεται και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας της πρωτοπαθούς νόσου τοπικά.^{5,19,30} Επιπλέον, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, καθώς μπορεί να αποτελέσει μέσο πνιγμού για πολύ μικρά παιδιά σε αντίθεση με τα πιο μεγάλα που μπορούν να συμμορφωθούν πιο εύκολα με τις απαιτήσεις της κρυοθεραπείας. Ένας ίσως πιο αποδεκτός τρόπος είναι τα αρωματισμένα με μέλι παγάκια ή τα παγωμένα ποτά.^{19,30} Κατά συνέπεια, η χρήση της κρυοθεραπείας, ενώ φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα, είναι αμφισβητήσιμη, αφού η ποιότητα των ενδείξεων είναι περιορισμένη.

Συμπεράσματα

Τα τελευταία χρόνια, η έρευνα της επιστήμης έχει στραφεί στην εύρεση και ανάπτυξη νέων και την αναθεώρηση παλαιότερων μεθόδων πρόληψης και θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας που αποτελεί σημαντική και βασανιστική επιπλοκή των συχνότερων θεραπειών κατά του καρκίνου για την πλειοψηφία των παιδιών και εφήβων. Η στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα περιορίζει την αποτελεσματικότητα της αντινεοπλασματικής θεραπείας, καθυστερεί ή αναβάλλει την έναρξη των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, δημιουργεί επικίνδυνες και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις και υποβαθμίζει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση δεν υπάρχουν ισχυρές ή αδύναμες συστάσεις υπέρ ή ενάντια στη χρήση οποιουδήποτε από αυτούς τους παράγοντες. Τα αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν έδειξαν ότι η θεραπεία με λέιζερ, η κρυοθεραπεία, η στοματική υγιεινή, η διατροφή, η γλουταμίνη, η κεταμίνη, η λευκοβορίνη και φυσικοί παράγοντες όπως το μέλι και το χαμομήλι είναι από τις επικρατέστερες αποτελεσματικές μεθόδους πρόληψης και θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας. Βέβαια η θεραπεία με λέιζερ έχει προοπτικές, αλλά λόγω των αντικρουόμενων και μακροπρόθεσμων άγνωστων αποτελεσμάτων και των διαφορετικών πρωτοκόλλων, είναι αδύνατον να προταθεί μια συγκεκριμένη

οδηγία. Η συνεχής έρευνα θα ανοίξει την πόρτα για πολύ πιο αποτελεσματικά πρωτόκολλα θεραπείας με λέιζερ.

Οι συστάσεις υπέρ ή κατά της χρήσης ενός παράγοντα θα απαιτούσαν περισσότερες κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς και την ανάπτυξη συγκεκριμένων κριτηρίων για την καθιέρωση μιας τέτοιας σύστασης. Επομένως, τα αποτελέσματα είναι ακόμα συγκεχυμένα και απαιτούνται περισσότερες και μεθοδολογικά άριστες ερευνητικές μελέτες για την περαιτέρω κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στοματίτιδας/βλεννογονίτιδας και για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των εξεταζόμενων μεθόδων που αποδεδειγμένα θα συμβάλουν στην πρόληψη και θεραπεία της σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο.

ABSTRACT

New Approaches for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children and Adolescents with Cancer

Angela Arvaniti,¹ Chrysa Charalampous,¹ Pantelis Perdikaris²

¹Nurse, Department of Nursing, University of Peloponnese, Tripoli, Arcadia,

²Assistant professor, Department of Nursing, University of Peloponnese, Tripoli, Arcadia, Greece

Introduction: Oral mucositis reduces the effectiveness of anticancer therapy, delays the start of treatment protocols, creates dangerous and potentially life-threatening situations and significantly degrades young patients' quality of life. **Purpose:** Description and evaluation of new methods and measures for the prevention and treatment of oral mucositis in children and adolescents with cancer. **Material and Method:** A review of the literature was conducted in Pubmed database from December 2019 to February 2020. 4990 articles were retrieved and finally 15 of them studied extensively, based on the inclusion criteria. **Results:** The results of the studies showed that low level laser treatment, cryotherapy, oral hygiene, diet, glutamine, ketamine, leucovorin and natural factors such as honey and chamomile are some of the most effective methods for prevention and treatment of oral mucositis. **Conclusions:** More studies are needed to understand the pathophysiology of oral mucositis and to document the effectiveness of the tested methods that conduce to its prevention and treatment in children and adolescents with cancer.

Key-words: Childhood cancer and oral mucositis, oral mucositis chemotherapy, oral mucositis prevention, oral mucositis treatment, severe oral mucositis.

✉ **Corresponding Author:** Angela Arvaniti, GR-251 00 Voulomeno, Aigio, Greece Tel: (+30) 6982 687 498, e-mail: agarv1010@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Kowlessar A, Naidu R, Ramroop V, Nurse J, Dookie K, Bodkyn C, et al. Oral health among children attending an oncology clinic in Trinidad. *Clinical and Experimental Dental Research* 2019, 5(6):665–669, doi:10.1002/cre2.232
2. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2015, 121:1453–1461, doi:10.1002/cncr.28592
3. Velten DB, Zandonade E, Monteiro de Barros Miotto MH. Prevalence of oral manifestations in children and adolescents with cancer submitted to chemotherapy. *BMC Oral Health* 2017, 17, doi: 10.1186/s12903-016-0331-8
4. Mallick S, Benson R, Rath GK. Radiation Induced Oral Mucositis: a Review of Current Literature on Prevention and Management. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2015, 273:2285–2293, doi:10.1007/s00405-015-3694-6
5. Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, Filipauskas A. Prevention and treatment of chemotherapy and radio-

- therapy induced oral mucositis. *Medicina* 2019, 55:25, doi: 10.3390/medicina55020025
6. Kung AYH, Zhang S, Zheng LW, Wong GHM, Chu CH. Oral health status of Chinese paediatric and adolescent oncology patients with chemotherapy in Hong Kong: a pilot study. *The Open Dentistry Journal* 2015, 9:21–30, doi: 10.2174/1874210601509010021
 7. Vaishnavi K, Bansal D, Trehan A, Jain R, Attri SV. Improving the safety of high-dose methotrexate for children with hematologic cancers in settings without access to MTX levels using extended hydration and additional leucovorin. *Pediatric Blood & Cancer* 2018, 65, doi: 10.1002/pbc.27241
 8. Gandhi K, Datta G, Ahuja S et al. Prevalence of oral complications occurring in a population of pediatric cancer patients receiving chemotherapy. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* 2017, 10:166–171, doi: 10.5005/jp-journals-10005-1428
 9. Shillingburg A, Kanate AS, Hamadani M, Wen S, Craig M, Cumpston A. Treatment of severe mucositis pain with oral ketamine mouthwash. *Supportive Care in Cancer* 2017, 25:2215–2219, doi:10.1007/s00520-017-3627-6
 10. Bulut HK, Tüfekci FG. Honey prevents oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a quasi-experimental study with a control group. *Complementary Therapies in Medicine* 2016, 29:132–140, doi: 10.1016/j.ctim.2016.09.018
 11. Al Jaouni SK, Al Muhayawi MS, Hussein A et al. Effects of honey on oral mucositis among pediatric cancer patients undergoing chemo/radiotherapy treatment at King Abdulaziz University Hospital in Jeddah, Kingdom of Saudi Arabia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017, 2017:1–7, doi:10.1155/2017/5861024
 12. Mishra L, Nayak G. “Effect of flavored (honey and tulsi) ice chips on reduction of oral mucositis among children receiving chemotherapy. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 2017, 43:25–28
 13. Kamsvåg T, Svanberg A, Legert KG, Arvidson J, von Essen L, Mellgren K et al. Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations – a feasibility study and randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer* 2020, doi: 10.1007/s00520-019-05258-2
 14. Soto M, Lalla RV, Gouveia RV, Zecchin VG. 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. *Photomedicine and Laser Surgery* 2015, 33:540–546, doi: 10.1089/pho.2015.3954
 15. Ahmed KM, Hussein SA, Noori AJ, Abdulateef SN, Abdulla BK. Evaluation of low level laser therapy in the management of chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young cancer patients: a randomized clinical trial”. *European Scientific Journal* 2015, 11:209–222
 16. 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 in Medical Science* 2016, 31:1231–1236, doi: 10.1007/s10103-016-1975-y
 17. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N, Zhou FX, Zecca M. Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) and Chemotherapy (CT). *Lasers in Medical Science* 2017, 32:1423–1428, doi: 10.1007/s10103-017-2266-y
 18. Lavaee F, Amanati A, Ramzi M, Naseri S, Shakiba Sefat H. Evaluation of the effect of photodynamic therapy on chemotherapy induced oral mucositis. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2020, 30:101653, doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101653
 19. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020, 126:4423–4431, doi: 10.1002/cncr.33100
 20. Miranda-Silva W, Gomes-Silva W, Zadik Y et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 2020, doi: 10.1007/s00520-020-05803-4
 21. Ritwik P, Chrisentery-Singleton TE. Oral and dental considerations in pediatric cancers. *Cancer and Metastasis Reviews* 2020, doi: 10.1007/s10555-020-09842-5
 22. Ritwik P. Dental care for patients with childhood cancers. *Ochsner Journal* 2018, 18:351–357, doi: 10.31486/toj.18.0061
 23. Van Seville YZ, Stansborough R, Wardill HR, Bateman E, Gibson RJ, Keefe DM. Management of mucositis during chemotherapy: from pathophysiology to pragmatic therapeutics. *Current Oncology Reports* 2015, 17, doi: 10.1007/s11912-015-0474-9
 24. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis. *Integrative Cancer Therapies* 2018, 17:1027–1047, doi: 10.1177/1534735418794885
 25. Leung HW, Chan AL. Glutamine in alleviation of radiation-induced severe oral mucositis: a meta-analysis. *Nutrition and Cancer* 2016, 68:734–742, doi: 10.1080/01635581.2016.1159700
 26. Aghamohamamdi A, Hosseinimehr SJ. Natural products for management of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies* 2015, 15:60–68, doi: 10.1177/1534735415596570

27. Friend A, Rubagumya F, Cartledge P. Global Health Journal Club: Is honey effective as a treatment for chemotherapy-induced mucositis in paediatric oncology patients? *Journal of Tropical Pediatrics* 2017, 64:162–168, doi: 10.1093/tropej/fmx092
28. Van der Beek JN, Oosterom N, Pieters R, de Jonge R, van den Heuvel-Eibrink MM, Heil SG. The effect of leucovorin rescue therapy on methotrexate-induced oral mucositis in the treatment of paediatric ALL: a systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019, 142:1–8, doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.003
29. He M, Zhang B, Shen N, Wu N, Sun J. A systematic review and meta-analysis of the effect of Low-Level Laser Therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients. *European Journal of Pediatrics* 2017, 177:7–17, doi: 10.1007/s00431-017-3043-4
30. Sung L, Robinson P, Treister N, Baggott T, Gibson P, Tissing W et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2015, 7:7–16, doi: 10.1136/bmjspcare-2014-000804
31. Correa MEP, Cheng KKF, Chiang K, Kandwal A, Loprinzi CL, Mori T et al. Systematic review of oral cryotherapy for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer* 2019, 28:2449–2456, doi: 10.1007/s00520-019-05217-x