

«Νέες προσεγγίσεις για την πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο: 2023 Επικαιροποίηση

New approaches for the prevention and treatment of oral mucositis in children and adolescents with cancer: 2023 update"

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια, ΠΕ, MSc

Αγγέλα Αρβανίτη¹

Εισαγωγή: Η στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα είναι μία συχνή και σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των θεραπειών κατά του καρκίνου που καθυστερεί ή αναβάλλει την έναρξη των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, προκαλεί πόνο και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών.

Σκοπός: Η ενημέρωση των μεθόδων και μέτρων για την πρόληψη και θεραπεία της βλεννογονίτιδας-στοματίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο.

Μεθοδολογία: Πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων Pubmed από τον Αύγουστο του 2020 έως τον Οκτώβριο του 2023, προσδιορίστηκαν 3518 άρθρα και τελικά μελετήθηκαν εκτενώς 16 με βάση τα κριτήρια ένταξης.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν ενίσχυσαν την ήδη θετική σύσταση για τη θεραπεία με λείζερ χαμηλού επιπέδου, την κρυοθεραπεία, τη στοματική υγιεινή, τους αυξητικούς παράγοντες GM-CSF, τη γλουταμίνη και το μέλι. Ταυτόχρονα προστέθηκαν νέες θετικές συστάσεις που αφορούσαν τη βιταμίνη E, τη χλωρεξιδίνη, τη μεθοτρεξάτη με ταυτόχρονη ενυδάτωση και χορήγηση λευκοβορίνης, το ελαιόλαδο, την αλόη και τον κουρκουμά. Αντίθετα τονίστηκε η αποφυγή της χρήσης του αυξητικού παράγοντα της παλιφερμίνης για την πρόληψη της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με μεταμόσχευση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων (HSCT).

Συμπεράσματα: 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 συμβάλλουν

Υποβλήθηκε: 14/12/2023
Επανυποβλήθηκε: 19-12-2024
Εγκρίθηκε: 22-03-2-25

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Αρβανίτη Αγγέλα
Διεύθυνση: Βουλωμένο Αιγίου, 25100
E-mail: agarv1010@gmail.com
Τηλέφωνο: 6982687498

στην πρόληψη και θεραπεία της σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο.

Λέξεις ευρετηρίου: παιδικός καρκίνος και στοματίτιδα, στοματίτιδα και χημειοθεραπεία, πρόληψη στοματίτιδας, θεραπεία στοματίτιδας, σοβαρή στοματίτιδα.

Εισαγωγή

Ο παιδικός-εφηβικός καρκίνος αποτελεί ένα σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας και μία από τις πιο σοβαρές ασθένειες, ενώ η συχνότητα εμφάνισης του ποικίλλει μεταξύ των χωρών. Η συνολική επίπτωση σε παιδιά ηλικίας 0 έως 14 ετών είναι περίπου 40,6 ανά εκατομμύριο ανθρωποέτη και σε άτομα ηλικίας 0 έως 19 ετών περίπου 155,8 ανά εκατομμύριο ανθρωποέτη, που αντιπροσωπεύει το 2 έως 3% όλων των καρκίνων.¹ Αν η διάγνωση γίνει χωρίς καθυστέρηση, τα ποσοστά ίασης είναι υψηλά 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 βασισμένες σε ενδείξεις, 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, όπως είναι η μυελοκαταστολή, η αλωπεκία, η ναυτία, οι έμετοι, τα έλκη στην στοματική κοιλότητα, ώστε οι μικροί ασθενείς να λαμβάνουν τη βέλτιστη θεραπεία μέσα στις καλύτερες συνθήκες περίθαλψης. Ως δυνητικά απειλητική για τη ζωή νόσος και ως θανατηφόρα ασθένεια με χιλιάδες θανάτους ετησίως, αν αφεθεί χωρίς θεραπεία, προκαλεί σημαντική διαταραχή των ισορροπιών και των δεδομένων σε ολόκληρη την οικογένεια, η οποία καλείται σε ανασύνταξη δυνάμεων, υπέρβαση της απειλής για τη ζωή του παιδιού, τροποποίηση του γονικού ρόλου και σωστή κατανόηση του προβλήματος.^{1,2}

Η θεραπεία του καρκίνου στην παιδική ηλικία συνήθως είναι πολυτροπική και περιλαμβάνει χειρουργική, ακτινοθεραπεία και συστηματική θεραπεία με χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων με αποτέλεσμα την αύξηση του ποσοστού επιβίωσης. Γενικότερα η θεραπεία είναι προσαρμοσμένη στο στάδιο της νόσου και στους παράγοντες κινδύνου, με πιο επιθετικά σχήματα να χρησιμοποιούνται σε προχωρημένη ή μεταστατική νόσο.^{1,3}

Οι οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συστηματικές επιπλοκές της αντινεοπλασματικής θεραπείας επηρεάζουν τον βλεννογόνο του στόματος, το γαστρεντερικό σωλήνα, τον αιματοποιητικό ιστό και μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο, αλλοιώσεις του στοματικού βλεννογόνου, στοματικά έλκη, αιμορραγία, δυσγευσία, δευτερογενείς λοιμώξεις, ξηροστομία, νευροτοξικότητα και ίνωση του βλεννογόνου, οστεονέκρωση, νέκρωση μαλακών μορίων, τερηδόνα, περιοδοντικές ασθένειες και ανωμαλίες κρανιοπροσωπικής και οδοντικής ανάπτυξης. Όλα αυτά επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών, μειώνουν τη δόση της χημειοθεραπείας καθυστερώντας παράλληλα τη θεραπεία και οδηγώντας σε παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και αυξημένη θνησιμότητα.^{1,3}

Μια από τις πιο συχνές επιπλοκές που εμφανίζουν τα παιδιά και οι έφηβοι εξαιτίας της υψηλής ευαισθησίας του στοματικού βλεννογόνου στις τοξικές επιδράσεις της αντικαρκινικής θεραπείας είναι οι αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας. Η πιο συνηθισμένη στοματική επιπλοκή είναι η βλεννογονίτιδα (mucositis) και χαρακτηρίζεται ως μία διαδικασία φλεγμονής στο βασικό επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου, το οποίο σταδιακά εξελίσσεται σε ερύθημα και έλκη των βλεννογόνων στο εσωτερικό της πεπτικής οδού συμπεριλαμβανομένης της στοματικής κοιλότητας. Μπορεί να συμβεί οπουδήποτε κατά μήκος της γαστρεντερικής οδού, αλλά η στοματική βλεννογονίτιδα ή στοματίτιδα (stomatitis) αναφέρεται στην φλεγμονή και εξέλκωση που εμφανίζεται στις παρειές, στα ούλα, στο εσωτερικό των χειλιών, ή στη γλώσσα και είναι πιο συχνή, ευκολότερη στην επισκόπηση και κατά συνέπεια στη διάγνωση. Η στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα, λοιπόν, αποτελεί μία συχνή και σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των θεραπειών κατά του καρκίνου που προκαλεί πόνο και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. 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 ανεπαρκής διατροφική κατάσταση και

άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις όπως ο σακχαρώδης διαβήτης.^{4,5}

Η Ογκολογική Ομάδα Ακτινοθεραπείας (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization, WHO) έχουν ταξινομήσει τη στοματική βλεννογονίτιδα σε 5 στάδια ανάλογα με την παθοφυσιολογία και τα κλινικά συμπτώματα. Στο πρώτο στάδιο ή «φάση έναρξης» παρατηρείται οίδημα (Βαθμός Ι) το οποίο ξεκινά στο τέλος της δεύτερης εβδομάδας από την εισαγωγή των πρώτων θεραπευτικών σχημάτων χημειοθεραπείας ή και ακτινοθεραπείας. Η στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα βαθμού Ι είναι γενικά ασυμπτωματική και συνήθως προκαλεί ήπιο πόνο χωρίς να χρειάζονται αναλγητικά, ενώ οι μικροί ασθενείς είναι συνήθως σε ανοσοκαταστολή. Ακολουθεί το δεύτερο στάδιο (Βαθμός ΙΙ) ή «φάση παραγωγής» με πόνο, δυσγευσία και ποικίλλου βαθμού εξελκώσεις που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της τρίτης εβδομάδας και απαιτείται η χορήγηση αναλγητικών. Στο τρίτο στάδιο (Βαθμός ΙΙΙ) ή «φάση ενίσχυσης» παρατηρούνται συρρέουσες εξελκώσεις στον βλεννογόνο του στόματος από την τέταρτη έως την πέμπτη εβδομάδα με έντονο πόνο που απαιτεί τη χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών για να ελεγχθεί. Σε αυτή τη φάση τα συμπτώματα, όπως αδυναμία, ανορεξία, νευρογνωστικές αλλοιώσεις και κατάθλιψη, επιδεινώνονται λόγω της αύξησης της νοσηρότητας, της απώλειας βάρους και της δυσαρθρίας. Η ανάπτυξη στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας Βαθμού ΙV (φάση εξελκώσεων) οδηγεί σε εξέλκωση, νέκρωση και αιμορραγία, ενώ αν εξελιχθεί σε βαθμού V (φάση θανάτου) υπάρχουν απειλητικές για τη ζωή συνέπειες.^{1,6}

Η εκτίμηση της ασθένειας γίνεται αρχικά με βάση τα αντικειμενικά μετρήσιμα συμπτώματα κατά την οδοντιατρική εξέταση, και αφετέρου, με τα υποκειμενικά συμπτώματα των μικρών ασθενών που βασίζονται στο ερωτηματολόγιο καθρεφτίζοντας τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής.⁶ Οι επιστημονικές μελέτες που εξετάζουν τη χρήση πρωτοκόλλων στοματικής φροντίδας για την πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας αναφέρουν ένα ευρύ φάσμα αποτελεσμάτων. Συνήθως τα πρωτόκολλα πρόληψης περιλαμβάνουν συνδυασμό μαλακής οδοντόβουρτσας και πλύσεις με στοματικά διαλύματα χλωρεξιδίνης για τη διατήρηση της στοματικής υγιεινής. Απαραίτητη, όμως, είναι η ανάγκη περιφρούρησης της στοματικής υγείας των παιδιών και εφήβων με στενή οδοντιατρική παρακολούθηση και η θέσπιση πρωτοκόλλου στοματικής υγιεινής, τόσο πριν όσο και μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας.⁵ Βέβαια, υπάρχουν πολλές στρατηγικές που

μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας, όπως αντιμικροβιακοί παράγοντες (χλωρεξιδίνη), κυτταροπροστατευτικοί παράγοντες (γλουταμίνη, βιταμίνη Ε), αυξητικοί παράγοντες (αυξητικός παράγοντας αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων-CSF), κρυοθεραπεία, φωτοθεραπεία με ακτινοβολία λέιζερ χαμηλού επιπέδου (LLLT). Ακόμη, χρησιμοποιούνται φυσικοί παράγοντες όπως το μέλι, το ελαιόλαδο, η αλόη και ο κουρκουμάς λόγω των ευεργετικών ιδιοτήτων τους.^{4,6}

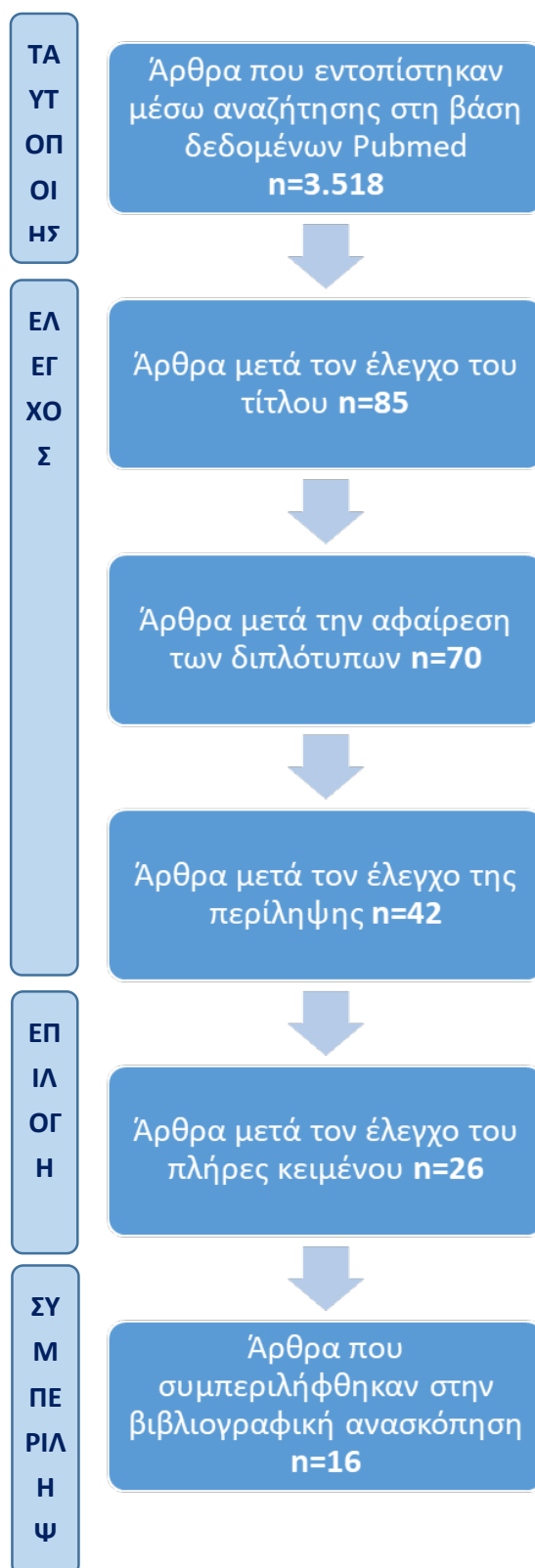
Ορισμένες από τις ουσίες και τεχνικές αυτές αποδείχθηκαν αποτελεσματικές τόσο στη χημειοθεραπεία όσο και στην ακτινοθεραπεία, κάποιες άλλες μόνο στη χημειοθεραπεία, ενώ μερικές δεν είχαν κανένα αποτέλεσμα σε ορισμένους ασθενείς. Η επιτυχής αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας απαιτεί επαρκή δίαιτα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

Στην προηγούμενη βιβλιογραφική ανασκόπηση, το 2020, περιεγράφηκαν και αξιολογήθηκαν οι νέες μέθοδοι και μέτρα για την πρόληψη και θεραπεία της βλεννογονίτιδας-στοματίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. Όλες μέθοδοι και τα μέτρα πρόληψης και θεραπείας απαιτούν ενημέρωση σε τακτική βάση γι' αυτό **σκοπός** είναι η ενημέρωση των μεθόδων και μέτρων για την πρόληψη και θεραπεία της βλεννογονίτιδας-στοματίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. Βέβαια, όπως και στην προηγούμενη ανασκόπηση, αποδείχθηκε ότι η κυρίαρχη μέθοδος πρόληψης αλλά και θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας είναι η διατήρηση βασικής στοματικής υγιεινής.

Μεθοδολογία

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

Διάγραμμα 1: ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ



και εφηβική ηλικία.

Πιο συγκεκριμένα, η ανασκόπηση έλαβε χώρα από τον Αύγουστο του 2020 έως τον Οκτώβριο του 2023, χρονικό διάστημα στο οποίο πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων «PubMed». Ως λέξεις/φράσεις-κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν οι όροι “childhood cancer and oral mucositis” (παιδικός καρκίνος 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) → 11 άρθρα
- **“oral mucositis chemotherapy”** (στοματίτιδα και χημειοθεραπεία) → 733 άρθρα
- **“oral mucositis prevention”** (πρόληψη στοματίτιδας) → 579 άρθρα
- **“oral mucositis treatment”** (θεραπεία στοματίτιδας) → 1.578 άρθρα
- **“severe oral mucositis”** (σοβαρή στοματίτιδα) → 617 άρθρα

Όταν χρησιμοποιήθηκαν οι παραπάνω συνδυασμοί στο σύνολό τους, το αποτέλεσμα ήταν 3.518 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 16 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 2020 έως 2023, **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. Ως κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν τα διπλότυπα άρθρα.

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 (**Πίνα-**

κας 1). Η αποδελτίωση των άρθρων της ανασκόπησης έγινε από έναν ερευνητή από τον οποίο προέκυψε το τελικό αποτέλεσμα της βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η αξιολόγηση της ποιότητας της βιβλιογραφικής ανασκόπησης έγινε με βάση τη μέθοδο-πρόταση PRISMA 2009 (**Διάγραμμα 1**). Σύμφωνα με αυτή αρχικά τα άρθρα διαχωρίστηκαν με βάση το τίτλο, στη συνέχεια την περίληψη και τέλος βάσει του περιεχομένου.

Αποτελέσματα

• Βασική στοματική υγεία και στοματικές επιπλοκές

Οι Proc P. et al.,⁷ το 2020, μελέτησαν τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ALL) και πως αυτοί επηρεάζουν τη στοματική υγεία 24 ασθενών με καρκίνο ηλικίας 4 έως 17 ετών, συμπεριλαμβανομένου 13 αγοριών και 11 κοριτσιών, σε Παιδιατρική Ογκολογική Μονάδα της Πολωνίας μεταξύ 2018 και 2019. Υπήρξε γραπτή συγκατάθεση από τους γονείς ή φροντιστές, ενώ ήταν σημαντικό ότι το παιδί ήταν πρόθυμο να συμμετάσχει στην έρευνα. Η μελέτη στόχευε να αξιολογήσει τις αλλαγές στα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης A (IgA) στο σάλιο και στο αίμα, κατά τις πρώτες 22 ημέρες της εντατικής χημειοθεραπείας της ALL σε παιδιά και πιο συγκεκριμένα ελήφθησαν δείγματα σάλιου και αίματος κατά τις ημέρες 1, 8 και 22 της θεραπείας. Τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης A και της συνολικής πρωτεΐνης υπολογίστηκαν σε δείγματα σε κάθε χρονικό σημείο. Η κατανομή των ποσοτικών μεταβλητών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το τεστ Shapiro-Wilk. Τα αποτελέσματα έδειξαν σταθερή σχέση μεταξύ των επιπέδων της IgA στο αίμα και το σάλιο ($r=0,28$, $P=,031$). Δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στο επίπεδο IgA του σάλιου κατά τη χρήση μόνο της πρεδνιζόνης, αλλά μειώθηκε σημαντικά την ημέρα 22 ($10,7 \pm 4,8$ έναντι $9,6 \pm 6,4$ έναντι $5,7 \pm 3,9$ ng/mL, $P=,04$), όταν χορηγήθηκε χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνη, βινκριστίνη, L-ασπαραγινάση). Στο αίμα, το επίπεδο ολικής πρωτεΐνης μειώθηκε σημαντικά μεταξύ 1ης και 22ης ημέρας ($6,2 \pm 0,4$ έναντι $5,1 \pm 0,3$ g/dL, $P=,001$). Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων (ανά μικρολίτρο) μειώθηκε επίσης ($2,12 \pm 0,8$ έναντι $0,41 \pm 0,1$ έναντι $1,08 \pm 0,5$, $P=,002$). Μεταξύ 8 και 22 ημερών διαγνώστηκαν 4 παιδιά με στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού 1 (ήπιας μορφής) ή υψηλότερη. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους, τα επίπεδα της IgA του σάλιου ήταν χαμηλότερα σε αυτά τα 4 παιδιά που έπασχαν από στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα από ό,τι των παιδιών χωρίς βλάβες του βλεννογόνου (την ημέρα 8: $9,1 \pm 7,4$ ng/mL έναντι

9,7+/-5,4ng/mL και $P=,31$, την ημέρα 22: 5,1+/-4,9ng/mL έναντι 5,7+/-2,8ng/mL και $P=,19$).

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι ο πιο συχνός καρκίνος στα παιδιά και απαιτεί σωστή καθοδήγηση των πρακτικών στοματικής υγιεινής για την αντιμετώπιση των στοματικών επιπλοκών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία. Μία ακόμη μελέτη πραγματοποιήθηκε από τους Wang Y. et al.⁸ το 2021 για τη διερεύνηση των στοματικών επιπλοκών που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Πιο συγκεκριμένα διερευνήθηκαν οι επιπτώσεις της χημειοθεραπείας στην κατάσταση της στοματικής υγείας, στον κίνδυνο τερηδόνας και στο στοματικό μικροβίωμα. Συνολικά συμμετείχαν 78 παιδιά με μέση ηλικία $6,9 \pm 3,92$ έτη. Τα 39 νοσούσαν από ALL και αποτέλεσαν την ομάδα θεραπείας, ενώ τα άλλα 39, που δεν νοσούσαν, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα θεραπείας πραγματοποιήθηκε στοματική εξέταση για την αξιολόγηση της κατάστασης της τερηδόνας και του σάλιου, του δείκτη πλάκας και άλλων στοματικών εκδηλώσεων. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο επιπολασμός της τερηδόνας, της ουλίτιδας, της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας, της ξηροστομίας και της καντιντίασης ήταν υψηλότερος στην ομάδα θεραπείας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p<0,05$) και διαπιστώθηκε ότι η στοματική μικροχλωρίδα των παιδιών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία εμφανίζει μικρότερη μικροβιακή ποικιλομορφία και σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του μικροβιώματος από αυτή των υγιών παιδιών.

Οι στοματικές επιπλοκές, λοιπόν, αποτελούσαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα, επηρεάζοντας βασικές ανθρωπινες δραστηριότητες, όπως το φαγητό και την επικοινωνία, παρεμποδίζοντας τη θεραπεία του καρκίνου και προκαλώντας σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις.

• Χημειοθεραπεία με μεθοτρεξάτη

Οι Valer JB. et al.¹ το 2020 πραγματοποίησαν μία μελέτη κοόρτης σε 83 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως 18 ετών σε Παιδιατρική Ογκολογική Κλινική της Βραζιλίας μεταξύ Ιανουαρίου 2015 και Αύγουστο 2018. Σκοπός της μελέτης αποτελούσε η αξιολόγηση τη σχέσης της στοματικής βλεννογονίτιδας με τον χρόνο μεταβολισμού της μεθοτρεξάτης (MTX) και άλλες τοξικές ουσίες σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν υψηλή δόση μεθοτρεξάτης (HD-MTX). Πιο συγκεκριμένα, οι μικροί ασθενείς υποβλήθηκαν σε 255

κύκλους χημειοθεραπείας και τελικά αξιολογήθηκαν 77 μικροί ασθενείς που έλαβαν HD-MTX ($>1 \text{ g/m}^2$) σε οποιονδήποτε κύκλο χημειοθεραπείας της λευχαιμίας, του οστεοσαρκώματος ή του λεμφώματος. Αναλύθηκαν το επίπεδο MTX στον ορό, οι παράμετροι της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και η παρουσία και η ένταση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Όλα τα δεδομένα λήφθηκαν μετά από υπογεγραμμένη συγκατάθεση των ασθενών και/ή νόμιμων κηδεμόνων τους. Τελικά, στους 255 κύκλους χημειοθεραπείας τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η στοματική βλεννογονίτιδα εμφανίστηκε σε 191 (74,9%) κύκλους. Από αυτούς, 119 (46,6%) παρουσίασαν ελκώδεις βλάβες. Το λέμφωμα συσχετίστηκε με σοβαρή στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα ($P=0,01$) και η στοματική βλεννογονίτιδα συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα ορού ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ($P=0,006$), αμινοτρανσφεράσης αλανίνης ($P=0,04$) και κρεατινίνης ($P=0,008$). Η αύξηση μιας μονάδας ολικής χολερυθρίνης και έμμεσης χολερυθρίνης σχετίζεται, αντίστοιχα, με 11% και 39% υψηλότερο επιπολασμό στοματικής βλεννογονίτιδας. Για κάθε αύξηση μιας μονάδας του επιπέδου κρεατινίνης ορού, παρατηρήθηκε 37% υψηλότερος επιπολασμός της στοματικής βλεννογονίτιδας σε ασθενείς με λέμφωμα. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της καθυστερημένης απέκκρισης της MTX και της ανάπτυξης στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας.

• Γλουταμίνη (κυτταροπροστατευτικός παράγοντας)

Μία διπλή τυφλή κλινική μελέτη των Widjaja NA, et al.⁹ το 2020 πραγματοποιήθηκε σε 48 παιδιά (ηλικίας 1-18 ετών) με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL). Σκοπός της ήταν να διερευνήσει τη χρήση γλουταμίνης, που χορηγείται από το στόμα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με μεθοτρεξάτη (MTX), για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας και τη μείωση του κόστους νοσηλείας. Η έρευνα έλαβε χώρα το 2013 στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Dr. Soetomo της Ινδονησίας και οι μικροί ασθενείς ομαδοποιήθηκαν σε δύο τυχαίες ομάδες, την ομάδα ελέγχου που έλαβε εικονικό φάρμακο και την ομάδα θεραπείας. Η ομάδα θεραπείας 24 παιδιών έλαβε γλουταμίνη από το στόμα (400 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα) και ομάδα ελέγχου 24 παιδιών έλαβε εικονικό φάρμακο για 14 ημέρες. Η επίπτωση και ο βαθμός της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας αξιολογήθηκαν από οδοντιάτρους και ειδικούς στοματολόγους, χρησιμοποιώντας την Κλίμακα Στοματικής Τοξικότητας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) τις ημέρες 3, 4, 5, 6, 7 και 14 μετά τη χορήγηση υψηλής

δόσης μεθοτρεξάτης. Μετά από σύγκριση των δύο ομάδων τα αποτελέσματα έδειξαν στοματική βλεννογονίτιδα στο 4,2% της ομάδας θεραπείας και στο 62,5% της ομάδα ελέγχου. Η χρήση γλουταμίνης, λοιπόν, συσχετίστηκε άμεσα με την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (OR 0,026, 95% CI: 0,003-0,228) και η διάρκεια της νοσηλείας ήταν μικρότερη στην ομάδα θεραπείας από ότι στην ομάδα ελέγχου (8 έναντι 12 ημερών), $p=0,005$). Ακόμη, το κόστος νοσηλείας για την ομάδα θεραπείας ήταν 40 USD ανά ημέρα ενώ για την ομάδα ελέγχου ήταν 48 USD ανά ημέρα.

• Φυσικά προϊόντα: Aloe Vera και Ελαιόλαδο

Οι Alkhouli M. et al.¹⁰ το 2021 διεξήγαγαν μία τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή με στόχο να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα της Aloe Vera και του Ελαιόλαδου στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία. Η έρευνα έλαβε χώρα στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Παίδων της Δαμασκού στη Συρία μεταξύ Σεπτεμβρίου 2019 και Νοεμβρίου 2019. Σε αυτή συμμετείχαν, μετά από γραπτή συγκατάθεση, 36 παιδιά ηλικίας 6-9 ετών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, που πάσχουν από στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού III ή IV, σύμφωνα με την κλίμακα του ΠΟΥ. Όλα τα παιδιά μοιράστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες. Η ομάδα Α (n=12) έλαβε διάλυμα Aloe Vera 70%, η ομάδα Β (n=12) έλαβε Ελαιόλαδο και η ομάδα Γ (n=12) έλαβε διάλυμα διττανθρακικού νατρίου 5%. Οι παράγοντες αυτοί χορηγούνταν κατά τη νοσηλεία με σφουγγάρι, 4 φορές την ημέρα. Μετά από δέκα ημέρες, δύο τυφλοί ερευνητές εξέτασαν τον στοματικό βλεννογόνο των μικρών ασθενών και έβγαλαν τα αποτελέσματα. Τελικά τόσο η Αλόη Βέρα όσο και το Ελαιόλαδο έχουν σημαντικές διαφορές στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία σε σύγκριση με τις θεραπείες με διττανθρακικό νάτριο.

• Μέλι

Οι Hao S. et al.¹¹ το 2022 διεξήγαγαν μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση για να διευκρινιστεί εάν το μέλι είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της παιδιατρικής στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας που προκαλείται από ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα των αποτελεσμάτων πέντε μελετών της ανασκόπησης, που περιείχαν 316 παιδιατρικούς ασθενείς, συγκεντρώθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση. Οι δύο ομάδες έλαβαν παράγοντες μελιού (άμεση εφαρμογή μελιού ή κύβοι μελιού) και μόνο η ομάδα ελέγχου τήρη-

σε τη στοματική υγιεινή ή έλαβε αναισθητικούς παράγοντες όπως βενζοκαΐνη ή γέλη λιδοκαΐνης. Τα αποτελέσματα στηρίχθηκαν στον χρόνο αποκατάστασης των παιδιατρικών ασθενών, την εμφάνιση και σοβαρότητα της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας. Τελικά η παρέμβαση με μέλι μείωσε σημαντικά τον χρόνο αποκατάστασης (MD=-5,10, 95% CI [-9,60, -0,61], $P<0,001$, $I^2=98\%$, μοντέλο τυχαίας επίδρασης) και μείωσε την εμφάνιση όλων των βαθμών στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας (RR=0,19, 95% CI [0,12, 0,30], $P<0,001$, $I^2=0\%$, μοντέλο σταθερής επίδρασης). Επιπλέον μειώθηκε η εμφάνιση βαθμού III και βαθμού IV στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας (RR=0,18, 95% CI [0,08, 0,41], $P<0,001$, $I^2=7\%$, μοντέλο σταθερού αποτελέσματος). Συνεπώς, το μέλι χρησιμοποιήθηκε τόσο ως παρέμβαση πρόληψης, όσο και ως θεραπευτική επιλογή. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι το μέλι μειώνει τη συχνότητα, τη διάρκεια και το στάδιο της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιά που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία.

• Φωτοβιοτροποποίηση (θεραπεία με λέιζερ χαμηλού επιπέδου)

Οι Fiwek P. et al.³ το 2022 μελέτησαν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με φωτοβιοτροποποίηση, δηλαδή θεραπεία με λέιζερ χαμηλού επιπέδου, στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Η έρευνα έλαβε χώρα στο Παιδιατρικό Αιματολογικό Τμήμα του Ιατρικού Πανεπιστημίου του Γκντανσκ στην Πολωνία από τον Φεβρουάριο του 2016 έως τον Φεβρουάριο του 2017. Συνολικά συμμετείχαν 23 παιδιά με μέση ηλικία $9,35 \pm 4,86$ έτη και διάγνωση λευχαιμίας ή λέμφωμα που υπέφεραν από στοματική βλεννογονίτιδα λόγω των χημειοθεραπειών. Δεδομένα λήφθηκαν από ένα εγκεκριμένο ερωτηματολόγιο και κάθε 2 ημέρες λαμβάνονταν μετρήσεις από τις εξετάσεις αίματος. Για τη στοματίτιδα βλεννογονίτιδα εφαρμόστηκε φωτοβιοτροποποίηση με συχνότητα κάθε 48 ώρες και πυκνότητα 2, 4, 8, 16 ή 30 J/cm² και το επίπεδο του πόνου μετρήθηκε με την κλίμακα VAS. Τελικά αναπτύχθηκαν 41 επεισόδια στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας με μέση διάρκεια 7,61 ημέρες $\pm 4,70$, ενώ η φωτοβιοτροποποίηση μείωσε τον πόνο στους μικρούς ασθενείς.

Συζήτηση

Η στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα είναι μία συχνή και σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια των θεραπειών κατά του καρκίνου που προκαλεί πόνο και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών. Στην ενημερωμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση του 2023, που αφορά

τις μεθόδους και τα μέτρα για την πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο, εντοπίστηκαν νέες μελέτες που τροποποίησαν τα αποτελέσματα της προηγούμενης ανασκόπησης. Παρόλο που εξετάζονται και εφαρμόζονται αρκετά προληπτικά και θεραπευτικά μέτρα για τη στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα, για άλλη μία φορά δεν υπάρχει πλήρως αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας ή πρόληψης.

Σύμφωνα με τις μελέτες που αναλύθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, οι κλινικές εκδηλώσεις της στοματικής βλεννογονίτιδας μπορούν να μειωθούν και να αποτραπεί η εξέλιξη της σε πιο σοβαρό βαθμό. Η πρόληψή και θεραπεία της, συνεπώς, αποτελεί έναν από τους πιο ενδιαφέροντες τομείς της παιδιατρικής ογκολογίας, αν και υπάρχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα μεταξύ των μελετών που έχουν εξετάσει την ίδια μέθοδο πρόληψης. Ο θεράπων ιατρός μπορεί να συστήσει την κατάλληλη θεραπεία αλλά και να αναστείλει, εφόσον κρίνει αναγκαίο, την θεραπεία κατά του καρκίνου, για να μην επιδεινώσει το πρόβλημα.

Βασική στοματική υγεία

Η θέσπιση βασικής στοματικής υγιεινής είναι πριν, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά τη χημειοθεραπεία απαραίτητη για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας. Η παθοφυσιολογία της είναι σύνθετη, δίνοντας πολλούς διαφορετικούς τρόπους αντιμετώπισης και οι έρευνες έχουν δείξει ισχυρή σχέση μεταξύ της μικροχλωρίδας του στόματος, των στοματικών παθολογιών (οδοντική τερηδόνα, ξηροστομία, ουλίτιδα) και της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας. Πιο συγκεκριμένα, η αλλοιωμένη παραγωγή και σύσταση του σάλιου, η αυξημένη παρουσία κοκκιοκυττάρων και η αντιμικροβιακή δράση της χημειοθεραπείας τροποποιούν τη σύνθεση και την ομοιοστάση της στοματικής μικροχλωρίδας, ευνοώντας την επικράτηση των Gram(-) μικροβίων, όπως *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa* και *Candida albicans* και προάγοντας το προφλεγμονώδες στάδιο της στοματικής βλεννογονίτιδας. Επομένως, κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας είναι σημαντικό να αποφεύγεται ο ερεθισμός του βλεννογόνου και συνιστάται προσεκτική οδοντιατρική φροντίδα με μαλακή οδοντόβουρτσα 2-3 φορές την ημέρα και αποφυγή των ξινών και πικάντικων τροφών.^{5,6,12}

Τα στοματικά διαλύματα με χλωρεξιδίνη που δεν περιέχουν αλκοόλ μπορούν να χρησιμοποιούνται σε καθημερινή βάση καθώς μειώνουν την οδοντική πλάκα, την ουλίτιδα και τη στοματοφαρυγγική καντιντίαση,

ενώ βοηθούν στην πρόληψη της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. Αν και τα διαθέσιμα δεδομένα στα παιδιά είναι λιγότερα σε σχέση με τους ενήλικες, η χρήση στοματικών διαλυμάτων με χλωρεξιδίνη συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες για την πρόληψη της ανάπτυξης στοματικής βλεννογονίτιδας και τη μείωση της σοβαρότητας των συμπτωμάτων αυτής. Η χλωρεξιδίνη δρα ως τοπικό αντισηπτικό και βακτηριοκτόνο με αντιμυκητιασική δράση, αναστέλλοντας την ανάπτυξη οδοντικής πλάκας και μειώνοντας τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων. Έτσι κατά την αντικαρκινική θεραπεία είναι πολύ σημαντικό να αποτραπεί η βακτηριακή επιμόλυνση των βλαβών της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας, γι' αυτό απαιτείται σχολαστικό βούρτσισμα των δοντιών και χρήση στοματικών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης 0,12%. Αυτά τα στοματικά διαλύματα με χλωρεξιδίνη είναι κατάλληλα για παιδιά άνω των 6 ετών και μπορούν να τα χρησιμοποιούν μετά το βούρτσισμα των δοντιών τους το πρωί, το βράδυ και μετά από κάθε γεύμα⁶

Αυξητικοί παράγοντες

• Παλιφερμίνη

Η παλιφερμίνη είναι ένας ανασυνδυασμένος αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων του ανθρώπινου δέρματος και σύμφωνα με ισχυρά δεδομένα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT). Ως αυξητικός παράγοντας έχει αντιαποπτωτικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Τα δεδομένα, όμως, από τις παιδιατρικές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι μείωσε σημαντικά τη σοβαρή στοματική βλεννογονίτιδα (βαθμού III ή IV), αλλά δεν μείωσε οποιαδήποτε άλλη μορφή βλεννογονίτιδας με αποτέλεσμα να χορηγείται ολική παρεντερική διατροφή κατά τη διάρκεια των αντικαρκινικών θεραπειών. Ακόμη παρουσιάστηκαν αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την επιθηλιοποίηση από τη χρήση της παλιφερμίνης, όπως εξάνθημα, ερύθημα, επίστρωση λευκής μεμβράνης στη γλώσσα ή στο στόμα μέχρι και ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στοματικού επιθηλίου. Συνεπώς η μη σημαντική μείωση της βλεννογονίτιδας αλλά και οι βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες δυσμενείς επιπτώσεις στην έκβαση του καρκίνου, το υψηλό κόστος και η περιορισμένη διαθεσιμότητα της παλιφερμίνης οδηγούν σε μια σύσταση κατά της χρήσης της για την πρόληψη της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με HSCT. Ωστόσο, ενδέχεται σε σπάνιες περιπτώσεις η πα-

λιφερμίνη να μειώσει τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια εξουθενωτικής βλεννογονίτιδας.^{6,13}

- **Συντελεστής διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων**

Ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) είναι αυξητικός παράγοντας για τον πολλαπλασιασμό των αιματοποιητικών κυττάρων και πιο συγκεκριμένα των κερατινοκυττάρων του ανθρώπινου δέρματος. Ως αυξητικός παράγοντας, όπως και η παλιφερμίνη, έχει αντιαποπτωτικές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Κάποιες κλινικές μελέτες που αξιολογούσαν τον ρόλο του GM-CSF στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας κατά την ακτινοθεραπεία έδειξαν ότι επάγει την επούλωση των ελκών και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των κερατινοκυττάρων του ανθρώπινου δέρματος. Οι περισσότερες, όμως, έδειξαν ότι δεν μείωσε σημαντικά τη σοβαρή στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα (βαθμού III ή IV) και δεν απέδειξαν κανένα θετικό αποτέλεσμα στη μείωση του πόνου και στις ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών. Συνεπώς, τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα και δεν μπορεί να προταθεί ισχυρή σύσταση υπέρ της χρήσης του GM-CSF στην πρόληψη της βλεννογονίτιδας λόγω απουσίας πραγματικού οφέλους.^{6,13}

Κυτταροπροστατευτικοί παράγοντες

- **Γλουταμίνη**

Η γλουταμίνη αποτελεί ημιαπαραίτητο αμινοξύ με βασικές ιδιότητες τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλουταθειόνης, τη μείωση των φλεγμονωδών διαδικασιών και την επιτάχυνση της επανεπιθηλίωσης. Λόγω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων της έχει αποδειχθεί ευεργετική στην πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία. Οι παιδιατρικοί ασθενείς συνήθως έχουν εξαντλήσει τη γλουταμίνη των σκελετικών μυών ως αποτέλεσμα της καχεξίας του καρκίνου. Συνεπώς, η παροχή γλουταμίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου έχει τη δυνατότητα μείωσης της τοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία και της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας. Πρόσφατα, αρκετές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η γλουταμίνη έχει προστατευτικά αποτελέσματα στο επιθήλιο του βλεννογόνου συμβάλλοντας στη μείωση των φλεγμονωδών παραμέτρων και την επιτάχυνση της επανεπιθηλιοποίησης. Έτσι η σοβαρότητα και η διάρκεια της στοματικής βλεννογονίτιδας, που προκαλείται από την

αντικαρκινική θεραπεία, μπορεί να μειωθεί με τη χρήση γλουταμίνης. Βέβαια απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες και μεγάλες κλινικές δοκιμές για τη στήριξη των θετικών ευρημάτων.^{6,12,14}

- **Βιταμίνη Ε**

Η βιταμίνη Ε αποτελεί ένα ισχυρό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που εναποτίθεται στις μεμβράνες των κυττάρων, εξουδετερώνοντας με αυτόν τον τρόπο τις ελεύθερες ρίζες που βλάπτουν τα κύτταρα, τους ιστούς και τα όργανα του σώματος. Επανορθώνει, λοιπόν, το δέρμα, συμβάλλει στην αναγέννηση των κυττάρων και προστατεύει τα κύτταρα από το οξειδωτικό στρες. Η εφαρμογή βιταμίνης Ε απευθείας στην επιφάνεια του στοματικού βλεννογόνου είναι αποτελεσματική στη μείωση της στοματικής βλεννογονίτιδας όπως αποδείχθηκε σε ορισμένες μελέτες, όπου ο βαθμός στοματικής βλεννογονίτιδας ήταν μικρότερος στα παιδιά που χρησιμοποιούσαν τοπικά βιταμίνη Ε σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν είχε χρησιμοποιήσει βιταμίνη Ε.^{6,12}

Φυσικοί και διάφοροι παράγοντες

- **Μέλι**

Το μέλι, γνωστό για τις ευεργετικές βιολογικές ιδιότητές του, έχει χαρακτηριστεί ως επιτυχής φυσικός παράγοντας για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία. Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή με παράλληλο σχεδιασμό συμμετείχαν 150 παιδιά. Εξ αυτών οι 25 έπασχαν από στοματική βλεννογονίτιδα και τους χορηγήθηκε μέλι με βιταμίνη Ε ως την πιο αποτελεσματική ένωση για 21 ημέρες. Πιο συγκεκριμένα εφαρμόζονταν ποσότητα 1-1,5g μελιού ανά βάρος (kg) παιδιού κάθε 12 ώρες. Έτσι αποδείχθηκε ότι το μέλι είναι πιο αποτελεσματικό στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας ($p < 0,05$) σε σύγκριση με τη χλωρεξιδίνη που χρησιμοποιείται συχνά στη στοματική φροντίδα.¹⁵ Αρκετές κλινικές μελέτες το έχουν χρησιμοποιήσει για την αντιφλεγμονώδη, αντιμικροβιακή δράση του και για την ενίσχυση της διαδικασίας της επιθηλιοποίησης παρουσιάζοντας, όμως, αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Αυτό παρατηρείται εξαιτίας του διαφορετικού παθομηχανισμού μεταξύ ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας και των χαρακτηριστικών της στοματικής βλεννογονίτιδας ιδιαίτερα στα παιδιά που η διαδικασία επούλωσης είναι ταχύτερη από ότι στους ενήλικες. Γι' αυτό πριν την εφαρμογή του πρέπει να επισημαίνεται η μορφή του μελιού, οι δραστικές του ουσίες και το είδος της ογκολογικής θεραπείας, ώστε να μην επηρεαστούν

τα αποτελέσματα της έρευνας και οι μελέτες θεωρηθούν ασυνεπείς. Παρά την ευεργετική του δράση, η κατανάλωση μελιού από παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία εξακολουθεί να είναι περιορισμένη και απαιτείται προσοχή στην κατανάλωσή του καθώς η χρήση του σε συνδυασμό με την έλλειψη βασικής στοματικής υγιεινής θα μπορούσαν να αποτελέσουν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη τερηδόνας. Εντούτοις απαιτούνται νέες μελέτες με ισχυρές αποδείξεις για τη δράση του μελιού στην πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο, γνωρίζοντας ότι το μέλι είναι εύκολο στη χορήγηση, αποτελεσματικό, φθινό, άμεσα διαθέσιμο, με πολλαπλά οφέλη και ελάχιστες παρενέργειες.^{2, 16}

• Ελαιόλαδο

Το ελαιόλαδο περιέχει μία φαινολική ένωση, την ελαιοκανθάλη, που έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μειώνει τον σχηματισμό των ελεύθερων ριζών. Έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μειώσει τη σοβαρότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας καθώς αναστέλλει την αύξηση της παθογένειάς της. Το λάδι, λοιπόν, που είναι εύκολα διαθέσιμο, οικονομικά αποδοτικό και φυσικό προϊόν είναι αποτελεσματικό για την θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας που προκαλείται από την χημειοθεραπεία.¹²

• Aloe Vera

Η αλόη (aloe vera) χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια για να θεραπεύσει κάποιες δερματικές παθήσεις, για παράδειγμα ξηροδερμία, εγκαυματική νόσο και δερματίτιδα που προκαλούνται από την ακτινοβολία. Είναι γνωστό πως έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες μέσω της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης, αναστέλλει τις ελεύθερες ρίζες και βελτιώνει την οξυγόνωση του τραύματος προάγοντας την επούλωση των πληγών. Ταυτόχρονα αναστέλλει τη δράση της μεταλλοπρωτεϊνάσης και της κολλαγενάσης και μπορεί να αυξήσει με αυτόν τον τρόπο το σχηματισμό κολλαγόνου. Ορισμένες μελέτες εξέτασαν τα ευεργετικά αποτελέσματά της στη θεραπεία των στοματικών ελκών της βλεννογονίτιδας. Σε μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή, λοιπόν, εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της αλόης στην πρόληψη της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε 26 παιδιά με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Τα παιδιά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες τυχαία, την ομάδα θεραπείας που έλαβε διάλυμα αλόης 70% και την ομάδα ελέγχου που έλαβε διάλυμα διπτανθρακικού νατρίου 5%. Το διάλυμα εφαρμόζονταν με σπογγώδεις ράβδους στο βλεννογόνο του

στόματος δύο φορές την ημέρα. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το διάλυμα της αλόης μείωσε τη σοβαρότητα της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας ($p < 0,001$). Συνεπώς, η θεραπεία των στοματικών ελκών μάλλον οφείλεται στα ευεργετικά αποτελέσματα που ασκούνται στη στοματική κοιλότητα από την ενυδατική δράση των συστατικών του πολυσακχαρίτη της αλόης.¹⁵

• Κουρκουμάς

Ο κουρκουμάς (*Curcuma longa*) είναι ένα βότανο που καλλιεργείται εκτενώς στην Ασία και χρησιμοποιείται ως μπαχαρικό στη μαγειρική. Το πιο βασικό συστατικό του είναι η κουρκουμίνη. Η κουρκουμίνη είναι μια λιπόφιλη πολυφαινόλη που έχει αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντικαρκινικές επιδράσεις. Τα ευεργετικά αποτελέσματα της κουρκουμίνης στη στοματική βλεννογονίτιδα μπορεί να σχετίζονται με την ανοδική ρύθμιση του TGF- β -1, η οποία προάγει την επανεπιθηλιοποίηση μέσω της διέγερσης της παραγωγής ινόνεκτίνης και κολλαγόνου από τους ινοβλάστες, ενώ αυξάνει τον ρυθμό κοκκοποίησης. Αυτό επιβεβαιώνεται από μία ελεγχόμενη κλινική μελέτη με εικονικό φάρμακο για την αξιολόγηση της ανοχής ενός στοματικού διαλύματος κουρκουμίνης σε 7 παιδιατρικούς ασθενείς με στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα από την επίδραση της ακτινοθεραπείας. Για ηθικούς λόγους η μελέτη δεν είχε ομάδα ελέγχου και στους ασθενείς χορηγήθηκαν 10 σταγόνες από το στοματικό διάλυμα με Curcuma® (ένα συμπλήρωμα διατροφής που περιέχει κουρκουμά) δύο φορές την ημέρα κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας. Οι ασθενείς, φυσικά, εκτελούσαν την τυπική στοματική φροντίδα σε συνδυασμό με στοματικό διάλυμα χλωρεξιδίνης 0,2% για 30 δευτερόλεπτα δύο φορές την ημέρα. Τελικά αποδείχθηκε ότι το στοματικό διάλυμα κουρκουμίνης ήταν ασφαλές και καλά ανεκτό από τους μικρούς ασθενείς για την χρήση του στην αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας.¹⁵

Παράγοντες φυσικοθεραπείας

• Φωτοβιοτροποποίηση (θεραπεία με λέιζερ χαμηλού επιπέδου)

Όπως έχει αναφερθεί η στοματίτιδα-βλεννογονίτιδα είναι μία παρενέργεια της αντικαρκινικής θεραπείας και χαρακτηρίζεται ως μια σύνθετη αλληλουχία βιολογικών γεγονότων που συνδέουν πολλούς τύπους κυττάρων σε όλα τα στρώματα του βλεννογόνου. Το ανοσοποιητικό σύστημα, η στοματική μικροχλωρίδα και ορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην παθογένειά της, η οποία είναι εξουθενωτική και

μερικές φορές απειλητική για τη ζωή, ειδικά στα παιδιά. Σε πολλές κλινικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι η ανάπτυξη της βλεννογονίτιδας εμφανίζεται αμέσως μετά την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας, όπου οι κυτταροτοξικοί παράγοντες επηρεάζουν τον στοματικό βλεννογόνο. Για τη διαχείρισή της υπάρχουν συνιστώμενα πρωτόκολλα θεραπείας με ακτίνες λέιζερ χαμηλής έντασης (Low Level Laser Therapy-LLLT). Τα πρωτόκολλα LLLT διαφέρουν μεταξύ των ιδρυμάτων και απαιτείται περισσότερη σαφήνεια γύρω από τα βέλτιστα πρωτόκολλα φωτοθεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, η βιβλιογραφία προτείνει ότι τα ασφαλή και αποτελεσματικά μήκη κύματος σε παιδιατρικούς ασθενείς με HSCT κυμαίνονται μεταξύ 620-750nm, ενώ υπάρχουν ασυνέπειες σχετικά με τη βέλτιστη δόση ενέργειας καθώς η αλληλεπίδραση μεταξύ των μαλακών ιστών και της ενέργειας των ακτίνων λέιζερ είναι περίπλοκη. Συνήθως προτείνεται μικρότερος χρόνος ακτινοβολίας με υψηλότερη ενεργειακή πυκνότητα και ισχύ για το ίδιο αποτέλεσμα. Η ενεργειακή πυκνότητα προτείνεται να είναι 4-5J/cm² με χαμηλή ακτινοβολία 10-150mW/cm² και ανάλογα με τον χρόνο έκθεσης συστήνονται υψηλότερες ή χαμηλότερες τιμές. Αυτό στηρίζεται στο φαινόμενο δόσης-απόκρισης με το φως να έχει αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και επουλωτική δράση στις στοματικές βλάβες. Συνεπώς, η LLLT αποτελεί μια ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδος για την πρόληψη και τη θεραπεία της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς με HSCT, αν και θα πρέπει να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση των βέλτιστων δοσιμετρικών παραμέτρων στα συνιστώμενα πρωτόκολλα φωτοθεραπείας.^{4,6,13,17}

• Κρυοθεραπεία

Η κρυοθεραπεία, ως μια παρέμβαση χαμηλού κινδύνου, δίνει μεγάλη αξία στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας και στην αντιμετώπιση της δυσγευσίας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο, παρόλο που υπάρχει έλλειψη συγκεκριμένων στοιχείων καθώς η πλειονότητα των μελετών δεν είχαν ως πληθυσμό μελέτης τα παιδιά. Στους μεθοδολογικούς περιορισμούς των διεξαγόμενων δοκιμών, λοιπόν, αναφέρεται ότι μπορεί να υπάρξει μια ηλικία στην οποία τα παιδιά δεν μπορούν να συμμορφωθούν με αυτή τη μέθοδο και πράγματι σε αρκετές μελέτες δεν αναφέρθηκε καμία συμμόρφωση. Σημαντικό πλεονέκτημα, όμως, αποτελεί το γεγονός ότι τα απαιτούμενα για την κρυοθεραπεία περιορίζονται σε παράγοντες με σύντομο χρόνο έγχυσης και βραχύ χρόνο ημιζωής, όπως μελφαλάνη και 5-φθοουρακίλη, ώστε να επιτυγχάνεται συμμόρφωση των παιδιών. Ο βιολογι-

κός 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. Πιο συγκεκριμένα, η προληπτική χρήση της κρυοθεραπείας γίνεται πέντε λεπτά πριν από την έγχυση του κυτταροτοξικού παράγοντα, όπου τα λίγο μεγαλύτερα και συνεργάσιμα παιδιά πρέπει να αναδύσουν στο στόμα τους τα παγάκια για 30 δευτερόλεπτα. Με αυτό τον τρόπο η αγγειοσύσπαση που προκαλείται από το κρύο αναστέλλει την είσοδο του κυτταροτοξικού παράγοντα στα κύτταρα του βλεννογόνου, με αποτέλεσμα να μειώνεται η πιθανότητα εμφάνισης στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας στα παιδιά έως και 50%. Βέβαια, ως μέθοδος πρόληψης της στοματικής βλεννογονίτιδας, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε μεγαλύτερους και συνεργάσιμους παιδιατρικούς ασθενείς που θα λάβουν βραχεγχύσεις παραγόντων, αφού ακόμη η ποιότητα των ενδείξεων είναι περιορισμένη και συνεπώς η χρήση της κρυοθεραπείας αμφισβητήσιμη.^{6,12,13}

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 επιπλοκή των συχνότερων αντινεοπλασματικών θεραπειών για την πλειοψηφία των παιδιών και εφήβων με καρκίνο. Η γνώση της παθογένειας της στοματικής βλεννογονίτιδας επιτρέπει την καλύτερη πρόβλεψη του κινδύνου του ασθενούς με στόχο την προσαρμογή των πρωτοκόλλων θεραπείας. Η δυσάρεστη αυτή παρενέργεια περιορίζει την αποτελεσματικότητα της αντινεοπλασματικής θεραπείας, καθυστερεί ή αναβάλλει την έναρξη των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, δημιουργεί επικίνδυνες για τη ζωή καταστάσεις και υποβαθμίζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο τελικός στόχος των ερευνητών είναι να αναπτύξουν ρεαλιστικές, ασφαλείς και στοχευμένες παρεμβάσεις για τη θεραπεία και την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας, ειδικά στον πληθυσμό των παιδιών, όπου μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Σε μελλοντικές μελέτες, λοιπόν, είναι αναγκαίο να υπάρχει υψηλότερη μεθοδολογική ποιότητα για να διερευνηθεί η βέλτιστη μέθοδος πρόληψης και θεραπείας στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου, η μικροχλωρίδα του στόματος υφίσταται τροποποίηση, γεγονός που καθιστά τη στοματική κοιλότητα πιο επιρρεπή στις στοματικές παθήσεις. Συνεπώς, η ανάγκη παρουσίας

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Νέες προσεγγίσεις για την πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας

Πίνακας 1: Αποδελτίωση Βιβλιογραφικών Πηγών

ΜΕΛΕΤΗ	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ-ΕΡΓΑΛΕΙΑ	ΣΚΟΠΟΣ-ΕΙΔΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ
Alkhouli M. et al., 2021, Journal of Oral Biology and Craniofacial Research	36 παιδιά μεταξύ 6 και 9 ετών, που πάσχουν από στοματική βλεννογονίτιδα (oral mucositis-OM) 3ου ή 4ου βαθμού. Εργαλείο: Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, για τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας χρησιμοποιήθηκε αλόη βέρα, ελαιόλαδο ή διπτανθρακικό νάτριο. Οι νοσηλεύτριες χορηγούσαν τους παράγοντες τέσσερις φορές την ημέρα με σφουγγάρι. Δύο τυφλοί ερευνητές εξέτασαν τον στοματικό βλεννογόνο μετά από δέκα ημέρες.	Σκοπός: Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της Αλόης Βέρα και του Ελαιόλαδου στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία. Είδος έρευνας: Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.	Τόσο η Αλόη Βέρα όσο και το Ελαιόλαδο είχαν σημαντικές διαφορές στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία σε σύγκριση με τις θεραπείες με διπτανθρακικό νάτριο.	Εντός των ορίων αυτής της μελέτης, μπορεί να συναχθεί το συμπέρασμα ότι το Ελαιόλαδο μπορεί να χορηγηθεί τοπικά για να βοηθήσει στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά που προκαλείται από χημειοθεραπεία.
Fiwek P. et al., 2022, Medicina	23 παιδιά που είχαν διαγνωστεί με λευχαιμία ή λέμφωμα που επηρεάστηκε από ΟΜ που προκαλείται από χημειοθεραπεία. Εργαλείο: Ο βαθμός της ΟΜ αξιολογήθηκε με την κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Οι ασθενείς συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο και ελέγχονταν οι κυτταρολογικές εξετάσεις κάθε 2 ημέρες. Οι βλάβες της ΟΜ αντιμετωπίστηκαν με θεραπεία με λείζερ κατηγορίας IV με συχνότητα κάθε 48 ώρες και πυκνότητα 2, 4, 8, 16 ή 30 J/cm ² . Το επίπεδο του πόνου μετρήθηκε με την κλίμακα VAS.	Σκοπός: Η διερεύνηση της επίπτωσης της στοματικής βλεννογονίτιδας και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με φωτοβιοτροποποίησης (PBM). Είδος έρευνας: Πιλοτική μελέτη.	- Οι 23 ασθενείς ανέπτυξαν συνολικά 41 επεισόδια ΟΜ με μέση διάρκεια 7,61 ημέρες $\pm$ 4,70. - Η θεραπεία με λείζερ έδειξε μεγάλη μείωση όσον αφορά τον πόνο και μεγαλύτερη ευεξία των ασθενών ακόμη και με ουδετεροπενία.	- Η στοματική βλεννογονίτιδα αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για τα παιδιά. - Το PBM φέρνει θετικές πτυχές για τους ασθενείς. - Ωστόσο, οι βέλτιστες παράμετροι θεραπείας απαιτούν περαιτέρω μελέτη.
Hao S. et al., 2022, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine	316 παιδιατρικοί ασθενείς με στοματική βλεννογονίτιδα που προκαλείται από ραδιο/χημειοθεραπεία (R/CIOM).	Σκοπός: Η διευκρίνιση εάν το μέλι είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας από R/COM στα παιδιά. Είδος έρευνας: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση	Η παρέμβαση με μέλι μείωσε σημαντικά τον χρόνο αποκατάστασης (MD = -5,10, 95% CI [-9,60, -0,61], P < 0,001, I² = 98%, μοντέλο τυχαιάς επίδρασης) σε παιδιατρικούς ασθενείς.	Το μέλι μπορεί να μειώσει σημαντικά τον χρόνο ανάρρωσης, την εμφάνιση όλων των βαθμών στοματικής βλεννογονίτιδας και την εμφάνιση βαθμού III και βαθμού IV σε παιδιατρικούς ασθενείς.

	Εργαλείο: Δύο συγγραφείς έψαξαν σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science και Scopus για να εντοπίσουν σχετικές μελέτες, δημοσιευμένες στα αγγλικά. Στη συνέχεια, τα δεδομένα των αποτελεσμάτων εξήχθησαν από επιλέξιμες μελέτες και συγκεντρώθηκαν στη μετα-ανάλυση.		Το μέλι μείωσε την εμφάνιση όλων των βαθμών στοματικής βλεννογονίτιδας (RR = 0,19, 95% CI [0,12, 0,30], P < 0,001, I² = 0%, μοντέλο σταθερής επίδρασης) και την εμφάνιση βαθμού III και βαθμού IV (RR = 0,18, 95% CI [0,08, 0,41], P < 0,001, I² = 7%, μοντέλο σταθερού αποτελέσματος) και η ανάλυση ευαισθησίας έδειξε ότι τα αποτελέσματα ήταν σταθερά και ισχυρά.	Το μέλι θα μπορούσε να είναι κατάλληλος υποψήφιος για τη συμπληρωματική θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας που προκαλείται από R/CIOM σε παιδιά.
Proc P. et al., 2020, Medicine (Baltimore)	24 ασθενείς, εκ των οποίων 13 αγόρια και 11 κορίτσια (ηλικίας 4–17 ετών). Εργαλείο: Ελήφθησαν δείγματα σάλιου και αίματος από ασθενείς τις ημέρες 1, 8 και 22 της θεραπείας. Τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης Α (IgA) και της συνολικής πρωτεΐνης υπολογίστηκαν σε δείγματα σε κάθε χρονικό σημείο. Η κατανομή των ποσοτικών μεταβλητών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το τεστ Shapiro-Wilk. Χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές στατιστικές για τη σύγκριση των επιπέδων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και εφαρμόστηκε μη παραμετρική ανάλυση post hoc για τη σύγκριση μεταξύ των χρονικών σημείων.	Σκοπός: Η αξιολόγηση των αλλαγών στα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης Α στο σάλιο και στο αίμα, κατά τις πρώτες 22 ημέρες της εντατικής χημειοθεραπείας της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) σε παιδιά. Είδος έρευνας: Κλινική μελέτη	- Βρέθηκε σταθερή σχέση μεταξύ των επιπέδων της IgA στο αίμα και το σάλιο (r = 0,28, P = ,031). - Δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στο επίπεδο IgA του σάλιου στην προφάση μόνο με πρεδνιζόνη, αλλά έπεσε σημαντικά την 22η ημέρα (10,7 ± 4,8 έναντι 9,6 ± 6,4 έναντι 5,7 ± 3,9 ng/mL, P = ,04), όταν χορηγήθηκε χημειοθεραπεία (ανθρακυκλίνη, βινκριστίνη, L-ασπαραγινάση). - Στο αίμα, το επίπεδο ολικής πρωτεΐνης μειώθηκε σημαντικά μεταξύ 1ης και 22ης ημέρας (6,2 ± 0,4 έναντι 5,1 ± 0,3 g/dL, P = ,001). - Ο αριθμός των λεμφοκυττάρων (ανά μικρολίτρο) επίσης μειώθηκε (2,12 ± 0,8 έναντι 0,41 ± 0,1 έναντι 1,08 ± 0,5, P = ,002). - Τέσσερα παιδιά υπέφεραν από στοματική βλεννογονίτιδα βαθμού 1 ή υψηλότερη μεταξύ 8 και 22 ημερών.	- Η χημειοθεραπεία που χορηγείται κατά τη θεραπεία της ΟΛΛ στην παιδική ηλικία σχετίζεται με μείωση του επιπέδου της ανοσοσφαιρίνης Α του σάλιου. - Η πρόληψη της πτώσης της IgA του σάλιου μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης οξέων επιπλοκών του βλεννογόνου.

Valer JB. et al., 2020, International Journal of Paediatric Dentistry	77 παιδιατρικοί ασθενείς που λαμβάνουν υψηλή δόση μεθοτρεξάτης (HD-MTX) για θεραπεία λευχαιμίας, οστεοσαρκώματος ή λεμφώματος. Εργαλείο: Όλοι οι ασθενείς έλαβαν υπερυδάτωση και διττανθρακικά για τη μείωση της νεφρικής κατακρήμνισης των σφαιριδίων MTX και τη διάσωση της λευκοβορίνης, με προσαρμογή της δόσης (σύμφωνα με την καμπύλη συγκέντρωσης MTX, που υπολογίζεται κάθε 24 ώρες) για τη μείωση της ανάπτυξης ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα επίπεδα MTX ορού, οι παράμετροι ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας και η παρουσία και η ένταση της στοματικής βλεννογονίτιδας αναλύθηκαν.	Σκοπός: Η αξιολόγηση της σχέσης της στοματικής βλεννογονίτιδας με το χρόνο μεταβολισμού της MTX και άλλες τοξικότητες σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν HD-MTX. Είδος έρευνας: Προοπτική μελέτη κοόρτης.	• Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 255 κύκλους χημειοθεραπείας. • Η OM διαγνώστηκε σε 191 (74,9%) κύκλους. Από αυτές, 119 (46,6%) παρουσίασαν ελκώδεις βλάβες. • Το λέμφωμα συσχετίστηκε με σοβαρή OM ($P = 0,01$). • Το OM συσχετίστηκε με υψηλότερα επίπεδα ορού ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης ($P = 0,006$), αμινοτρανσφεράσης αλανίνης ($P = ,04$) και κρεατινίνης ($P = ,008$). • Αύξηση μίας μονάδας ολικής χολερυθρίνης και έμμεσης χολερυθρίνης που σχετίζεται, αντίστοιχα, με 11% και 39% υψηλότερο επιπολασμό OM. Για κάθε αύξηση μίας μονάδας του επιπέδου κρεατινίνης ορού, παρατηρήθηκε 37% υψηλότερος επιπολασμός της OM σε ασθενείς με λέμφωμα. • Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της καθυστερημένης απέκκρισης της MTX και της ανάπτυξης OM.	• Η OM είναι μια διαδεδομένη επιπλοκή των ασθενών με καρκίνο της παιδικής ηλικίας που λαμβάνουν HD-MTX. Η νεφρική και ηπατική τοξικότητα θα μπορούσε να θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου για OM, ειδικά σε ασθενείς με λέμφωμα.
Wang Y. et al., 2021, BioMed Research International	39 παιδιά με ΟΛΛ που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Εργαλείο: Πραγματοποιήθηκε στοματική εξέταση για την αξιολόγηση της κατάστασης της τερηδόνας και του σάλιου, του δείκτη πλάκας και άλλων στοματικών εκδηλώσεων. Το τερηδονόγραμμα χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του συνολικού κινδύνου τερηδόνας. Υπερουλικά δείγματα συλλέχθηκαν από 13 ασθενείς (ομάδα ΟΛΛ) τυχαία για να εκτελεστεί πυρο-αλληλουχία 16S ριβοσωμικού RNA γονιδίου 454.	Σκοπός: Η διερεύνηση των επιπτώσεων της χημειοθεραπείας στην κατάσταση της στοματικής υγείας, στον κίνδυνο τερηδόνας και στο στοματικό μικροβίωμα σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΛΛ. Είδος έρευνας: Μελέτη περίπτωσης ελέγχου.	• Ο επιπολασμός της τερηδόνας, της ουλίτιδας, της στοματικής βλεννογονίτιδας, της ξηροστομίας και της καντιντίασης στην ομάδα ΟΛΛ ήταν υψηλότερος από εκείνον της ομάδας ελέγχου ($p < 0,05$). • Όλα τα παιδιά με ΟΛΛ εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο τερηδόνας σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες με βάση το τερηδονόγραμμα ($p < 0,05$). • Η στοματική μικροβιακή δομή των ασθενών με ΟΛΛ που λαμβάνουν χημειοθεραπεία είναι διαφορετική από αυτή των υγιών μαρτύρων.	• Οι ασθενείς με ΟΛΛ που έλαβαν χημειοθεραπεία έδειξαν διακυβευμένη στοματική υγεία, υψηλό κίνδυνο τερηδόνας, μεταβολή των παραγόντων που σχετίζονται με την τερηδόνα και δυσβίωση της στοματικής μικροχλωρίδας. • Αυτά τα ευρήματα μπορεί να έχουν κλινική σημασία για την ανάπτυξη καλύτερων στρατηγικών για την εξατομικευμένη προληπτική διαχείριση των στοματικών παθήσεων για παιδιά με ΟΛΛ.

	Τα ακατέργαστα δεδομένα αλληλουχίας υποβλήθηκαν σε διαλογή, περικόπηκαν και διηθήθηκαν χρησιμοποιώντας Seqcln και MOTHR.		Το στοματικό μικροβίωμα της ομάδας ΟΛΛ εμφάνισε μικρότερη ποικιλομορφία και σημαντικές διαφορές στη σύνθεση του στοματικού μικροβιώματος σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.	
Widjaja NA. et al., 2020, Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	48 παιδιά χωρίστηκαν σε δύο ομάδες θεραπείας: η ομάδα ελέγχου, στην οποία δόθηκε εικονικό φάρμακο (24 άτομα) και η ομάδα θεραπείας (24 άτομα) ήταν παιδιά με ΟΛΛ ηλικίας 1 έως 18 ετών. Εργαλείο: 24 παιδιά έλαβαν γλουταμίνη από το στόμα (400 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα) και 24 εικονικό φάρμακο τις ημέρες χορήγησης χημειοθεραπείας και για τουλάχιστον 14 επιπλέον ημέρες. Η στοματική βλεννογονίτιδα αξιολογούνταν καθημερινά μέχρι την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι ομάδες της μελέτης συγκρίθηκαν για την ανάπτυξη της στοματικής βλεννογονίτιδας χρησιμοποιώντας την κλίμακα του ΠΟΥ.	Σκοπός: Η διερεύνηση της χρήσης γλουταμίνης που χορηγείται από το στόμα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με MTX για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας και τη μείωση του νοσοκομειακού κόστους σε παιδιά με ΟΛΛ. Είδος έρευνας: Πειραματική μελέτη με τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή.	- Στοματική βλεννογονίτιδα εμφανίστηκε στο 4,2 % της ομάδας με γλουταμίνη και στο 62,5 % στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. - Η χρήση γλουταμίνης συσχετίστηκε άμεσα με την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας από ότι το εικονικό φάρμακο (OR 0,026, 95% CI: 0,003-0,228). - Η διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο ήταν μικρότερη στην ομάδα της γλουταμίνης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (8 έναντι 12 ημερών, $p = 0,005$). - Το κόστος νοσηλείας ανά ημέρα για την ομάδα γλουταμίνης ήταν 40 USD ανά ημέρα, ενώ για την ομάδα εικονικού φαρμάκου ήταν 48 USD ανά ημέρα.	- Υπήρχε σημαντική διαφορά στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας με χορήγηση γλουταμίνης από το στόμα έναντι του εικονικού φαρμάκου. - Το νοσοκομειακό κόστος για την ομάδα γλουταμίνης ήταν χαμηλότερο από την ομάδα ελέγχου.

ενός οδοντίατρου ως μέλους της διεπιστημονικής ομάδας είναι απαραίτητη, καθώς μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των στοματικών εκδηλώσεων πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας κατά του καρκίνου, αναπτύσσοντας ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα στοματικής φροντίδας για κάθε ασθενή. Φυσικά η διεπαγγελματική συνεργατική φροντίδα σε μια πολυεπιστημονική ογκολογική ομάδα είναι επιτακτική σε όλες τις φάσεις της φροντίδας των παιδιών με καρκίνο, ώστε να επιτευχθούν τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα.

Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση ενισχύθηκαν κάποιες συστάσεις της προηγούμενης ανασκόπησης, προστέθηκαν κάποιες νέες και μόνο μία σύσταση ήταν ενάντια στη χρήση ενός παράγοντα. Τα αποτελέσματα των μελετών που χρησιμοποιήθηκαν ενίσχυσαν

την ήδη θετική σύσταση για τη θεραπεία με λείζερ χαμηλού επιπέδου, την κρυοθεραπεία, τη στοματική υγιεινή, τους αυξητικούς παράγοντες GM-CSF, τη γλουταμίνη και το μέλι. Ταυτόχρονα προστέθηκαν νέες θετικές συστάσεις που αφορούσαν τη βιταμίνη Ε, τη χλωρεξιδίνη, τη μεθοτρεξάτη με ταυτόχρονη ενυδάτωση και χορήγηση λευκοβορίνης και τους φυσικοί παράγοντες όπως το ελαιόλαδο, την αλόη και τον κουρκουμά. Αυτές είναι από τις επικρατέστερες αποτελεσματικές μεθόδους πρόληψης και θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας. Αντίθετα τονίστηκε η αποφυγή της χρήσης του αυξητικού παράγοντα της παλιφερμίνης για την πρόληψη της στοματίτιδας-βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με HSCT.

Το ενδιαφέρον για τα φυσικά προϊόντα από τη φαρμακευτική βιομηχανία φαίνεται να έχει αυξηθεί τελευταία

καθώς αυτά έχουν αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντιελκωτικές και επουλωτικές ιδιότητες με ελάχιστες παρενέργειες. 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 περισ-

σότερες και μεθοδολογικά άριστες ερευνητικές μελέτες για την περαιτέρω κατανόηση της παθοφυσιολογίας της στοματικής βλεννογονίτιδας και για να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των εξεταζόμενων μεθόδων που αποδεδειγμένα θα συμβάλλουν στην πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο.

ABSTRACT

New approaches for the prevention and treatment of oral mucositis in children and adolescents with cancer: 2023 update"

Angela Arvaniti ¹

¹Registered Nurse

Introduction: Oral mucositis is a common and serious side effect of anticancer therapy that delays the start of treatment protocols, causes pain and significantly degrades young patients' quality of life.

Purpose: Update of the methods for the prevention and treatment of oral mucositis in children and adolescents with cancer.

Methods: A review of the literature was conducted in Pubmed database from August 2023 to October 2023. 3518 articles were retrieved and finally 16 of them studied extensively, based on the inclusion criteria.

Results: The results of the studies reinforced the already positive recommendation for the low level laser treatment, the cryotherapy, the oral hygiene, the growth factors GM-CSF, the glutamine and the honey. At the same time new positive recommendations were added that related to the vitamin E, the chlorhexidine, the methotrexate with simultaneous hydration and administration of leucovorin, the olive oil, the aloe vera and the curcuma longa. On the contrary, the palifermin (growth factor) should not be used to the prevention of oral mucositis in children and adolescents with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

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.

Keywords: childhood cancer and oral mucositis, oral mucositis chemotherapy, oral mucositis prevention, oral mucositis treatment, severe oral mucositis.

✉ **Corresponding Author:** Angela Arvaniti, E-mail: agarv1010@gmail.com

Βιβλιογραφία

1. Valer JB, Curra M, Gabriel AF, et al. Oral mucositis in childhood cancer patients receiving high-dose methotrexate: Prevalence, relationship with other toxicities and methotrexate elimination. *Int J Paediatr Dent.* 2021;31(2):238-246. doi:10.1111/ipd.12718
2. Zhang L, Yin Y, Simons A, Francisco NM, Wen F, Patil S. Use of Honey in the Management of Chemotherapy-Associated Oral Mucositis in Paediatric Patients. *Cancer Manag Res.* 2022;14:2773-2783. Published 2022 Sep 19. doi:10.2147/CMAR.S367472
3. Fiwek P, Emerich K, Irga-Jaworska N, Pomiecko D. Photobiomodulation Treatment in Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Young Haematological Patients-A Pilot Study. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(8):1023. Published 2022 Jul 29. doi:10.3390/medicina58081023
4. Hafner D, Hrast P, Tomažević T, Jazbec J, Kavčič M. Photobiomodulation for Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Pediatric Patients. *Biomolecules.* 2023;13(3):418. Published 2023 Feb 23. doi:10.3390/biom13030418
5. Triarico S, Agresti P, Rinninella E, et al. Oral Microbiota during Childhood and Its Role in Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Cancer. *Pathogens.* 2022;11(4):448. Published 2022 Apr 7. doi:10.3390/pathogens11040448
6. Nemes J, Jenei Á, Márton I. A gyermekkori malignus kórképek kemoterápiájának leggyakoribb mellékhatása, az orális mucositis. *Irodalmi áttekintés [Oral mucositis as the*

- most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature]. *Orv Hetil.* 2018;159(13):495-502. doi:10.1556/650.2018.31011
7. Proc P, Szczepańska J, Zubowska M, Wyka K, Młynarski W. Salivary immunoglobulin A level during steroids and chemotherapy treatment administered in remission induction phase among pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(42):e22802. doi:10.1097/MD.00000000000022802
 8. Wang Y, Zeng X, Yang X, et al. Oral Health, Caries Risk Profiles, and Oral Microbiome of Pediatric Patients with Leukemia Submitted to Chemotherapy. *Biomed Res Int.* 2021;2021:6637503. Published 2021 Jan 16. doi:10.1155/2021/6637503
 9. Widjaja NA, Pratama A, Prihaningtyas R, Irawan R, Ugrasena I. Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(7):2117-2121. Published 2020 Jul 1. doi:10.31557/APJCP.2020.21.7.2117
 10. Alkhouli M, Laflouf M, Comisi JC. Assessing the topical application efficiency of two biological agents in managing chemotherapy-induced oral mucositis in children: A randomized clinical trial. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2021;11(3):373-378. doi:10.1016/j.job-cr.2021.04.001
 11. Hao S, Ji L, Wang Y. Effect of Honey on Pediatric Radio/Chemotherapy-Induced Oral Mucositis (R/CIOM): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:6906439. Published 2022 Mar 18. doi:10.1155/2022/6906439
 12. Alqahtani SS, Khan SD. Management of oral mucositis in children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(5):1648-1657. doi:10.26355/eurrev_202203_28233
 13. Patel P, Robinson PD, Baggott C, et al. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients: 2021 update. *Eur J Cancer.* 2021;154:92-101. doi:10.1016/j.ejca.2021.05.013
 14. Alsubaie HM, Alsini AY, Alsubaie KM, Abu-Zaid A, Alzaharani FR, Sayed S, Pathak AK, Alqahtani KH. Glutamine for prevention and alleviation of radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck squamous cell cancer: Systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Head Neck.* 2021 Oct;43(10):3199-3213. doi: 10.1002/hed.26798. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34240498.
 15. Ferreira AS, Macedo C, Silva AM, Delerue-Matos C, Costa P, Rodrigues F. Natural Products for the Prevention and Treatment of Oral Mucositis-A Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4385. Published 2022 Apr 15. doi:10.3390/ijms23084385
 16. Jicman Stan D, Sârbu MI, Fotea S, et al. Oral Mucositis Induced by Chemoradiotherapy in Head and Neck Cancer-A Short Review about the Therapeutic Management and the Benefits of Bee Honey. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(6):751. Published 2022 May 31. doi:10.3390/medicina58060751
 17. Redman MG, Harris K, Phillips BS. Low-level laser therapy for oral mucositis in children with cancer. *Arch Dis Child.* 2022;107(2):128-133. doi:10.1136/archdischild-2020-321216