



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Β. ΜΑΥΡΕΑΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΒΑΣΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΜΑΘΗΜΑΤΩΝ Τ.Ε.Ι. ΑΘΗΝΑΣ
ΠΡΟΪΣΤΑΜΕΝΟΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α. ΠΕΤΡΙΔΗΣ

Π.Μ.Σ. «ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ, ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή / ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΣΤΟΝ
ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ ΑΥΤΗ ΣΤΟΜΑΤΙΚΟ ΠΟΝΟ ΣΕ
ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ.
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ
ΑΠΟ ΤΟ 2000 ΕΩΣ ΤΟ 2010.**

**ΚΟΥΡΗ ΜΑΡΙΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Π. ΣΚΑΠΙΝΑΚΗΣ
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, 2011

Περίληψη

Εισαγωγή

Τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των νεοπλασμάτων συνήθως οδηγούν σε αύξηση της επίπτωσης (incidence) των παρενεργειών. Από τις κύριες παρενέργειες στη στοματική κοιλότητα είναι η βλεννογονίτιδα. Εμφανίζεται σε πολύ μεγάλο ποσοστό των ασθενών που έχουν λάβει ακτινοβολία στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου (80-100%), ή χημειοθεραπεία (40-85%), (Miaskowski et al. 2001). Ο πόνος που τη συνοδεύει είναι από τα πιο χαρακτηριστικά και ενοχλητικά συμπτώματα που αναφέρουν οι ασθενείς. Μπορεί μεταξύ άλλων, να οδηγήσει σε αδυναμία κατάποσης και ομιλίας, με σοβαρές επιπτώσεις στην πορεία της θεραπείας, της υγείας και της ποιότητας ζωής.

Στόχος

Στόχος αυτής της εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση των μελετών που αφορούν σε φάρμακα τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη ή θεραπεία της βλεννογονίτιδας, και η μελέτη της επίδρασής τους στον πόνο που αυτή προκαλεί.

Υλικό- Μέθοδος

Η αναζήτηση του απαραίτητου υλικού έγινε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της Medline από τον Ιανουάριο του 2000 έως και τον Δεκέμβριο του 2010, ενώ η ανάκτηση βασίστηκε στον αλγόριθμο αναζήτησης ("Mucositis"[Mesh] OR "Stomatitis"[MeSH]) AND "Neoplasms"[MeSH] OR "Cancer"[MeSH] AND "Randomized Controlled Trial."[PT]. 125 άρθρα προέκυψαν και, μετά τη διαδικασία απόρριψης, στην ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν τα 24.

Αποτελέσματα

Από την ανασκόπηση φάνηκε ότι η χλωρεξιδίνη, οι αντιμικροβιακοί τροχίσκοι, η βενζυδαμίνη, οι κυτοκίνες (GM-CSF και Immunokine), η πιλοκαρπίνη και η sucralfate δεν προκαλούν στατιστικά σημαντική ελάττωση στην αίσθηση του πόνου στη στοματική κοιλότητα. Αντίθετα, οι αυξητικοί παράγοντες (παλιφερμίνη και ρεπιφερμίνη), το isegapan, η γλουταμίνη το actovegin, το polaprezinc, τα εκχυλίσματα φυτών όπως και η κρυοθεραπεία και η εφαρμογή Laser, ελάττωσαν τον πόνο στο στοματικό βλεννογόνο, σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p \leq 0.05$).

Λέξεις-κλειδιά

Καρκίνος, βλεννογονίτιδα, στοματικός πόνος, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία.

Abstract

Background

The protocols used in cancer treatment usually increase the incidence of side effects. Oral mucositis (OM) is one of the major side effects and is reported by most of the patients who have received head and neck radiotherapy and concomitant chemotherapy. According to them, the mucositis-induced pain is one of the most indicative and irritating symptoms. Among others, it can lead to swallowing and speaking inability, with serious effects in the course of the treatment, as well as the in patients' health and quality of life.

Objective

This paper's objective is the systematic review of the studies that refer to drugs used for the management of mucositis, as well as of their effects on the mucositis induced oral pain.

Search strategy

The material used in this study has been taken from Medline's database from January 2000 until December 2010 and its retrieval. is based on the algorithm ("Mucositis"[Mesh] OR "Stomatitis"[MeSH]) AND "Neoplasms"[MeSH] OR "Cancer"[MeSH] AND "Randomized Controlled Trial."[PT]. Through the elimination process, out of total 125 articles that accrued, 24 suited this study.

Results

This review indicated that chlorhexidine, antimicrobial lozenges, benzydamine, cytokines (GM-CSF and Immunokine), pilocarpine and sucralfate do not cause statistically significant decrease in the sense of pain of the oral cavity. On the contrary, growth factors (palifermine and repifermine), iseganan, glutamine, actovegin, polaprezinc, plant extracts, as well as cryotherapy and Laser, reduce the pain of the oral cavity in a rather substantial degree ($p \leq 0.05$).

Key-words

Cancer, Mucositis, Oral Pain, Chemotherapy, Radiotherapy.

Πίνακας περιεχομένων

Εισαγωγή	9
A. Γενικό Μέρος	11
1. Επιπλοκές της αντινεοπλασματικής θεραπείας	11
2. Οξεία βλεννογονίτιδα	14
2.α. Παθοβιολογία	14
2.β. Κλινική εικόνα της βλεννογονίτιδας του στόματος	17
2.γ. Κλίμακες ταξινόμησης της βλεννογονίτιδας σε βαθμούς	19
3. Κατευθυντήριες οδηγίες για την φροντίδα των ασθενών με βλεννογονίτιδα	20
3.α. Γενικά	20
3.β. Αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας από ακτινοθεραπεία	20
3.γ. Αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας από χημειοθεραπεία	21
4. Ο πόνος στη βλεννογονίτιδα	22
4.α. Παθοβιολογία του πόνου	22
4.β. Πόνος και ποιότητα ζωής	25
4.γ. Κλίμακες μέτρησης του πόνου	26
5. Παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του προκαλούμενου πόνου	27
5.1. Αντιμικροβιακοί- Αντισηπτικοί- Αντιφλεγμονώδεις Παράγοντες	27
5.1.α. Χλωρεξιδίνη	27
5.1.β. Iseganap	28
5.1.γ. Αντιβιοτικά	28
5.1.δ. Βενζυδαμίνη	29
5.2. Κυτοκίνες	29
5.2.α. GM-CSF (Granulocyte- Macrophage Colony Stimulating Factor)	29
5.2.β. WF 10 (Immunokine)	30
5.3. Αυξητικοί Παράγοντες	30
5.3.α. Παλιφερμίνη (Recombinant Human Keratinocyte Growth Factor, rh-KGF)	30
5.3.β. Ρεπιφερμίνη	32
5.4. Αμινοξέα	32
5.4.α. Γλουταμίνη	32
5.5. Αντιχολινεργικοί Παράγοντες	33
5.5.α. Πιλοκαρπίνη	33
5.6. Παράγοντες που Επιδρούν στο Μεταβολισμό	33
5.6.α. Actovegin	33
5.7. Αντιοξειδωτικά	34
5.7.α. Polaprezinc	34
5.8. Παράγοντες Κάλυψης του Στοματικού Βλεννογόνου	34
5.8.α. Gelclair	34

5.8.β. Sucralfate	34
5.9. Εκχυλίσματα Φυτών	35
5.9.α. Clinacanthus Nutans (Payayor)	35
5.9.β. Leptospermum Scoparium (Manuka) & Kunzea Ericoides (Kanuka)	35
5.10. Τοπικά εφαρμοζόμενες μη Φαρμακευτικές Μέθοδοι	35
5.10.α. Κρυοθεραπεία	35
5.10.β. Laser	35
 B. Ειδικό Μέρος	 37
1. Σκοπός – Μεθοδολογία	37
1.1. Σκοπός της εργασίας	37
1.2. Μεθοδολογία	37
1.2.α. Μεθοδολογία αναζήτησης	37
1.2.β. Κριτήρια ένταξης	38
1.2.γ. Αποτελέσματα	38
2. Ανασκόπηση μελετών	39
2.1. Αντιμικροβιακοί- Αντισηπτικοί- Αντιφλεγμονώδεις Παράγοντες	39
2.1.α. Χλωρεξιδίνη	39
2.1.α.1. <i>Cheng et al. 2006</i>	39
2.1.β. Iseganan	40
2.1.β.1. <i>Trotti et al. 2004</i>	40
2.1.β.2. <i>Giles et al. 2004</i>	42
2.1.β.3. <i>Giles et al. 2003, Cella et al. 2003</i>	43
2.1.γ. Αντιβιοτικά	44
2.1.γ.1. <i>El-Sayed et al. 2002</i>	44
2.1.γ.2. <i>Wijers et al. 2001</i>	45
2.1.δ. Αντιφλεγμονώδη	46
2.1.δ.1. <i>Epstein et al. 2001</i>	46
2.2. Κυτοκίνες	48
2.2.α. GM-CSF	48
2.2.α.1. <i>Dazzi et al. 2003</i>	48
2.2.α.2. <i>Saarilahti et al. 2002</i>	49
2.2.α.3. <i>Sprinzl et al. 2001</i>	50
2.2.β. Immunokine (WF 10)	51
2.2.β.1. <i>Penpattanagul et al. 2007</i>	51
2.3. Αυξητικοί παράγοντες	52
2.3.α. Παλιφερμίνη	52
2.3.α.1. <i>Vadhan-Raj et al. 2010</i>	52
2.3.β. Ρεπιφερμίνη	54
2.3.β.1. <i>Freytes et al. 2004</i>	54
2.4. Αμινοξέα	55
2.4.α. Γλουταμίνη	55

2.4.α.1. <i>Cerechiatti et al. 2006</i>	55
2.5. Αντιχολινεργικοί παράγοντες	57
2.5.α. Πιλοκαρπίνη	57
2.5.α.1. <i>Lockhart et al. 2005</i>	57
2.6. Παράγοντες που επιδρούν στο μεταβολισμό	58
2.6.α. Actovegin	58
2.6.α.1. <i>Wu et al. 2010</i>	58
2.7. Αντιοξειδωτικά	60
2.7.α. Polaprezinc (PZ)	60
2.7.α.1. <i>Watanabe et al. 2010</i>	60
2.8. Παράγοντες κάλυψης του βλεννογόνου	61
2.8.α. Sucralfate	61
2.8.α.1. <i>Dodd et al. 2003</i>	61
2.8.α.2. <i>Etiz et al. 2000</i>	62
2.8.β. Gelclair	63
2.8.β.1. <i>Barber et al. 2007</i>	63
2.9. Εκχυλίσματα Φυτών	65
2.9.α. Manuka & Kanuka	65
2.9.α.1. <i>Maddocks-Jennings et al. 2009</i>	65
2.9.β. Payayor	66
2.9.β.1. <i>Putwatana et al. 2009</i>	66
2.10. Τοπικά εφαρμοζόμενες μη φαρμακευτικές μέθοδοι	68
2.10.α. Κρυοθεραπεία	68
2.10.α.1. <i>Lilleby et al. 2006</i>	68
2.10.β. Laser	69
2.10.β.1. <i>Arun Maiya et al. 2006</i>	69
Γ. Συζήτηση	71
Δ. Βιβλιογραφία	75
Ε. Παράρτημα	85
Πίνακας 1	85
Πίνακας 2	86
Πίνακας 3	87
Πίνακας 4	88
Πίνακας 5	89
Πίνακας 6	90
Πίνακας 7	90
Πίνακας 8	91
Πίνακας 9	91
Πίνακας 10	92
Πίνακας 11	93

Εισαγωγή

Η συνεχής επιστημονική και τεχνολογική έρευνα που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει στη ραγδαία εξέλιξη των μορφών και των μεθόδων της θεραπευτικής αντιμετώπισης των νεοπλασμάτων. Αποτέλεσμα της εξέλιξης αυτής είναι η αύξηση του ποσοστού ίασης από κάποιες μορφές καρκίνου και γενικότερα η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Ωστόσο, οι θεραπείες δε στερούνται παρενεργειών, σε πολλές περιπτώσεις τόσο σοβαρών, που απαιτούν τη διαφοροποίηση ή διακοπή της θεραπείας, ή μπορεί ακόμα να απειλήσουν τη ζωή του ασθενή (Pahani et al. 2010).

Η στοματική κοιλότητα είναι μια περιοχή του σώματος όπου εμφανίζονται τέτοιες παρενέργειες με εκδηλώσεις ανάλογα του τύπου της θεραπείας. Μια κοινή και συχνή εκδήλωση σε όλες σχεδόν τις μορφές θεραπείας είναι η βλεννογονίτιδα. Το βασικότερο και πιο εξουθενωτικό χαρακτηριστικό της, που αναφέρεται τόσο από τους ασθενείς όσο και τους κλινικούς είναι ο πόνος, ο οποίος επηρεάζει την πορεία της θεραπείας και την ποιότητα της ζωής του ασθενή (Cella et al. 2003).

Σε αυτή την εργασία θα αναφερθούν οι σημαντικότερες στοματικές επιπλοκές των αντινεοπλασματικών θεραπειών, τα χαρακτηριστικά της βλεννογονίτιδας, η παθοβιολογία της, και η κλινική της εικόνα. Εξετάζοντας τις παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, έμφαση θα δοθεί στις μεθόδους αντιμετώπισης του πόνου που προκαλείται από αυτή, όπως και στις επιπτώσεις του στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, καμία αγωγή δεν είναι ικανή να αντιμετωπίσει πλήρως τη βλεννογονίτιδα. Κατά συνέπεια, ένα μεγάλο εύρος φαρμάκων έχει χρησιμοποιηθεί με σκοπό να προλάβει ή να επιλύσει το πρόβλημα χωρίς πάντα τα αναμενόμενα αποτελέσματα: τις περισσότερες φορές η θεραπεία είναι συμπτωματική. Υπάρχουν πολλές μελέτες για τα φάρμακα και τις παρεμβάσεις που έχουν χρησιμοποιηθεί με άλλοτε άλλα αποτελέσματα στην πορεία της βλεννογονίτιδας και στον προκαλούμενο πόνο. Στο κυρίως μέρος αυτής της εργασίας θα γίνει συστηματική ανασκόπηση των μελετών αυτών από το 2000 μέχρι το 2010.

A. Γενικό μέρος

1. Επιπλοκές της αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Τα υφιστάμενα πρωτόκολλα αντινεοπλασματικής θεραπείας δεν επιδρούν μόνο στα καρκινικά κύτταρα, αλλά και στα υγιή με αποτέλεσμα την εμφάνιση παρενεργειών και επιπλοκών στη γενική υγεία και στη στοματική κοιλότητα. Οι επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα εμφανίζονται σε μεγάλη συχνότητα (40-80% στη χημειοθεραπεία, που φτάνει το 100% σε σύγχρονη ακτινοβολία στην περιοχή, Hunter et al. 2009). Η έντασή τους εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του καρκίνου, η μορφή της θεραπείας - δόση, θέση, τύπος ακτινοβολίας και συνδυασμός με χημειοθεραπεία (Lanzós et al. 2010)- η ηλικία του ασθενή, το επίπεδο στοματικής υγείας και υγιεινής πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την αντινεοπλασματική θεραπεία (Djuric et al. 2006) αλλά και από γενετικούς παράγοντες (Stokman et al. 2006).

Στοματικές επιπλοκές θα εμφανίσουν σχεδόν όλοι οι ασθενείς που ακτινοβολούνται στη στοματοπροσωπική περιοχή για την αντιμετώπιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, 40% των ασθενών που θα υποβληθούν σε χημειοθεραπεία και περίπου 85% των ασθενών που θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (Miaskowski et al. 2001).

Μερικές από τις επιπλοκές που παρατηρούνται είναι κοινές για όλους τους τύπους θεραπείας (όπως η βλεννογονίτιδα), ενώ άλλες είναι ανάλογες της θεραπείας. Στη δεύτερη κατηγορία αναφέρονται:

- **Ακτινοθεραπεία:** Οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας εξαρτώνται από το είδος, τη διάρκεια και τη συνολική δόση της ακτινοβολίας όπως και από την περιοχή έκθεσης. Στις στοματικές επιπλοκές από ακτινοθεραπεία περιλαμβάνονται η οξεία βλεννογονίτιδα, η ξηροστομία, οι μεταβολές της γεύσης, οι λοιμώξεις του βλεννογόνου του στόματος, η τερηδόνα, ο τρισμός, η ίνωση και η οστεοακτινονέκρωση. Η ακτινοθεραπεία προκαλεί λειτουργικές βλάβες στους σιελογόνους αδένες σε πάνω από 50% των ασθενών που έχουν λάβει περισσότερο από 50Gy (Scarantino et al. 2006).

- **Χημειοθεραπεία:** Οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας έχουν σχέση με την τοξικότητα των χημειοθεραπευτικών- ένας παράγοντας που επιδρά στα υγιή κύτταρα και

αγγεία στη στοματική κοιλότητα, μειώνοντας έτσι την ικανότητα του επιθηλίου για επούλωση. Οι επιπλοκές που αναφέρονται είναι η οξεία βλεννογονίτιδα, οι λοιμώξεις του βλεννογόνου, οι αιμορραγίες των ούλων, η ξηροστομία, οι μεταβολές της γεύσης, η νευροτοξικότητα και η οστεονέκρωση της γνάθου μετά από τη λήψη διφωσφονικών .

- Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων: Για να είναι εφικτή η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων πρέπει να προηγηθεί η καταστροφή του πάσχοντος μυελού των οστών με χημειοθεραπεία, με ή χωρίς ακτινοβολία. Είναι αναμενόμενες λοιπόν όλες οι επιπλοκές της χημειοθεραπείας όπως και της ακτινοθεραπείας. Εντούτοις, η σοβαρότερη επιπλοκή είναι η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (Graft versus Host disease) (Levine et al. 2008).

Η οξεία βλεννογονίτιδα είναι η πιο συχνή κοινή επιπλοκή σε όλες τις μορφές αντινεοπλασματικής θεραπείας. Χαρακτηρίζεται από επώδυνα έλκη και έντονο πόνο κατά τη λήψη τροφής. Ο πόνος μπορεί να είναι τέτοιου βαθμού που ο ασθενής να είναι σε θέση να καταναλώσει μόνο υδαρή ή υγρή τροφή, ή να χρειάζεται παρεντερική σίτιση. Οι διαταραχές θρέψης και η απώλεια βάρους, μπορεί να οδηγήσουν σε καχεξία τους καρκινικούς ασθενείς. Σε ορισμένους ασθενείς επίσης παρατηρείται δοσοεξαρτώμενη τοξικότητα. Η εμφάνιση της οξείας βλεννογονίτιδας μπορεί να απαιτήσει διαφοροποίηση ή διακοπή της θεραπείας, ή ανάγκη για παρατεταμένη ενδονοσοκομειακή νοσηλεία. Η παράταση ωστόσο του συνολικού χρόνου θεραπείας ενδέχεται να προκαλέσει εκ νέου ανάπτυξη του όγκου και να μειώσει την πιθανότητα ελέγχου του (Huang et al. 2000), πιθανώς λόγω του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων ανάμεσα στις θεραπείες (Sprinzl et al. 2001). Σε ασθενείς με ουδετεροπενία τα έλκη γίνονται πύλη εισόδου μικροβίων (Dazzi et al. 2003), άρα και πολύ σημαντικός παράγοντας κινδύνου πρόκλησης μικροβιαμίας και σηψαιμίας με συνοδή αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας.

Η επίπτωση (incidence) της βλεννογονίτιδας είναι 40% σε ασθενείς που θα υποβληθούν σε χημειοθεραπεία (Elting et al. 2003), ποικίλει από 80% - 100% σε ασθενείς που θα ακτινοβοληθούν στην περιοχή κεφαλής τραχήλου με ή χωρίς χημειοθεραπεία (Kazemian et al., 2009 , Hunter et al., 2009) και, από 45% - 100% σε ασθενείς με SCT (Stem Cell Transplantation) με TBI (total body irradiation) συμπληρωματικά με τη χημειοθεραπεία (Hunter et al. 2009, Stokman et al. 2006, Rubenstein et al. 2004).

Οι επιπτώσεις αυτές έχουν σοβαρή επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενή (Panahi et al. 2010, Harris 2006, Peterman et al. 2001), και στο κόστος θεραπείας (Barber et al. 2007, Elting et al. 2003, Peterman et al. 2001). Το κόστος θεραπείας έγκειται σε τρεις

κατηγορίες: Το άμεσο κόστος (ιατρικό: νοσηλεία, φάρμακα, ή μη ιατρικό: μεταφορές, φροντιστές), το έμμεσο κόστος (διαφυγόντα κέρδη από τις ημέρες απουσίας από την εργασία), και το άδηλο (intangible) κόστος (ψυχολογικής φύσεως). Στην βλεννογονίτιδα οι παραπάνω ημέρες νοσηλείας έχουν τη μεγαλύτερη επίδραση στην αύξηση του κόστους, ακολουθούμενες από την εξωνοσοκομειακή υποστήριξη, τη φαρμακευτική αγωγή και το κόστος των παραπάνω αναγκαίων ωρών του ιατρικού προσωπικού. Το συνολικό κόστος της βλεννογονίτιδας είναι στατιστικά σημαντικό, $p < 0.05$ (Peterson et al. 2001) και ακολουθεί αντίστοιχη, γραμμική σε σχέση με την ένταση της βλεννογονίτιδας, αύξηση (Barber et al. 2007).

2. Οξεία βλεννογονίτιδα

2.α. Παθοβιολογία

Η κατανόηση των μηχανισμών δράσης των χημειοθεραπευτικών και της ακτινοβολίας στο στοματικό βλεννογόνο, της παθοφυσιολογίας και βιολογίας της βλεννογονίτιδας καθώς και του πόνου που προκαλεί, είναι η βασική γνώση για την πιο άμεση και στοχευμένη αντιμετώπισή τους.

Αρχικά υπήρχε η θεωρία ότι η βλεννογονίτιδα του στοματικού βλεννογόνου είναι αποτέλεσμα της μη ειδικής τοξικότητας των αντινεοπλασματικών θεραπειών στα διαιρούμενα κύτταρα της βασικής επιθηλιακής στοιβάδας. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, καθώς τα επιθηλιακά κύτταρα ανανεώνονται γρήγορα, κάθε 7-14 ημέρες, σε φυσιολογικές συνθήκες (Sprinzl et al. 2001), η άμεση δράση της ακτινοβολίας και των κυτταροστατικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στην ικανότητα αναγέννησης των επιθηλιακών κυττάρων οδηγεί στην αδυναμία ανανέωσης του επιθηλίου, στην ατροφία της βασικής στοιβάδας και την εξέλκωση του βλεννογόνου (Sonis et al. 1998).

Τα πρόσφατα ευρήματα όμως της εμπλοκής και άλλων κυττάρων και στοιβάδων του βλεννογόνου, όπως του ενδοθηλίου, του συνδετικού ιστού, του αγγειακού ενδοθηλίου αλλά και της εξωκυττάριας ουσίας στη δημιουργία της βλάβης, υποδηλώνουν ότι η βλεννογονίτιδα δεν είναι αποτέλεσμα μιας τόσο απλής διαδικασίας ούτε αφορά μόνο το επιθήλιο. Άλλα ευρήματα όπως η ύπαρξη προφλεγμονοδών κυτοκινών στο περιφερικό αίμα και η σχέση τους με την τοξικότητα στο βλεννογόνο, ενισχύουν τη θεωρία της πολυπλοκότητας στη δημιουργία της βλάβης στο στοματικό βλεννογόνο (Sonis et al. 2004). Καμία βλάβη ή αλλαγή που συμβαίνει δεν είναι βιολογικά αυτόνομο γεγονός. Όλοι οι ιστοί αλληλεπιδρούν πολύ γρήγορα και ταυτόχρονα μεταξύ τους όπως και με το στοματικό περιβάλλον. Η πολυπλοκότητα αυτή δικαιολογεί το εύρος των στοματικών εκδηλώσεων και τη δυσκολία των κλινικών να αντιμετωπίσουν επαρκώς και στοχευμένα τη βλεννογονίτιδα. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μπορούν να γίνουν σε όλα τα στάδια της ανάπτυξής της.

Η αλληλουχία των φαινομένων που οδηγούν στη βλεννογονίτιδα μπορεί να χωριστεί σε πέντε στάδια: α. έναρξη (initiation), β. ενεργοποίηση και γενίκευση του μηνύματος (up-regulation and generation of messenger signals), γ. ενίσχυση και σηματοδότηση (signaling and amplification) δ. εξέλκωση (ulceration) και ε. επούλωση (healing) (Sonis et al. 2004).

α. Έναρξη

Η επίδραση της ακτινοβολίας και των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στα κύτταρα προκαλεί οξειδωτικό stress και παραγωγή οξειδωτικών παραγόντων (reactive oxygen species, ROS). Ανεξάρτητα από την αιτία που προκλήθηκαν, τα οξειδωτικά παράγωγα βλάπτουν άμεσα τα κύτταρα, τους ιστούς και τα αγγεία. Η ενεργοποίησή τους και η ικανότητά τους να προκαλούν την παραγωγή παραγόντων μεταγραφής φαίνεται να χαρακτηρίζει την οξεία ιστική αντίδραση και θεωρείται ως το αρχικό γεγονός της έναρξης της βλεννογονίτιδας.

β. Ενεργοποίηση και γενίκευση του μηνύματος

Σε αυτή τη φάση η εκδήλωση των γεγονότων είναι ταυτόχρονη. Οι ελεύθερες ρίζες σπάνε τις αλυσίδες του DNA προκαλώντας αναστρέψιμες ή και μόνιμες βλάβες στα κύτταρα και clonogenic θάνατο των κυττάρων της επιθηλιακής στοιβάδας. Δρουν ακόμα ενεργοποιώντας ενδιάμεσους μεσολαβητές όπως ενζυμικούς παράγοντες ή παράγοντες μεταγραφής. Ο πυρηνικός παράγοντας κ-B (NF-κB) ενεργοποιείται και επιδρά σε πολλαπλά κυτταρικά στοιχεία μέσα στο βλεννογόνο. Αυξάνεται το επίπεδο των γονιδίων που ελέγχουν τη σύνθεση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (Tumor Necrosis Factor- α) TNF- α , και των ιντερλευκινών IL-1 β και IL-6 γεγονός που οδηγεί σε ιστική βλάβη και απόπτωση των κυττάρων στην υποβλεννογόνια στοιβάδα, όπως και σε βλάβη των βασικών επιθηλιακών κυττάρων. Ο NF-κB μπορεί να είναι ο καταλυτικός παράγοντας απαραίτητος για την ταυτόχρονη εξέλιξη όλων αυτών των γεγονότων. Μπορεί να αντιδρά διαφορετικά ανάλογα των ερεθισμάτων και ενεργοποιείται και στη χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία. Με την αύξηση των επιπέδων άλλων γονιδίων ενεργοποιείται ο δρόμος της κυκλοοξυγενάσης-2 τα adhesion molecules και η αγγειογένεση.

Φυσικά δεν είναι μόνο ο NF-κB που προκαλεί την απόπτωση των κυττάρων. Οι οξειδωτικοί παράγοντες μπορούν να ενεργοποιήσουν την σφυγγομυελυνάση, ενώ η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία δρουν και άμεσα, ενεργοποιώντας το δρόμο της ceramide που παράλληλα ή συνεργικά αυξάνει την πρωταρχική απόπτωση. Η συνοδή ενεργοποίηση των μακροφάγων οδηγεί σε άμεση ιστική βλάβη ή σε επιπλέον παραγωγή TNF- α .

γ. Ενίσχυση και σηματοδότηση

Είναι πιθανό εκτός της άμεσης βλάβης στα κύτταρα του βλεννογόνου οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες να παίζουν έναν έμμεσο ρόλο επαυξάνοντας την αρχική ιστική προσβολή και το ρυθμό κυτταρικής απόπτωσης. Στη φάση αυτή η βλάβη συμβαίνει στην

υποβλεννογόνια στοιβάδα και στη βασική επιθηλιακή στοιβάδα, έτσι, ενώ ο βλεννογόνος έχει διαφοροποιηθεί βιολογικά, κλινικά φαίνεται φυσιολογικός. Οι κυτοκίνες ενεργοποιούν τους παράπλευρους δρόμους της σεραμίδης, της καψάσης και των παραγόντων μεταγραφής. Αυτά τα μηνύματα οδηγούν σε περαιτέρω παραγωγή κυτοκινών και ιντερλευκινών.

δ. Εξέλκωση

Οι νεκρωτικές βλάβες και η απόπτωση των κυττάρων στις προηγούμενες φάσεις οδηγούν σε ατροφικές αλλαγές της δομής του βλεννογόνου, αποδόμηση και τελική κατάρρευση του βλεννογόνου με δημιουργία έλκους και ανάλογη συμπτωματολογία.

Η αναφορά στη βλεννογονίτιδα, κυρίως στην ακτινοβλεννογονίτιδα σα φλεγμονώδη νόσο δεν είναι ακριβής, αφού δεν είναι ιστολογικά αναγνωρίσιμη η οξεία φλεγμονώδης διήθηση στα αρχικά της στάδια. Η βλεννογονίτιδα στη φάση εξέλκωσης χαρακτηρίζεται από μεγάλης έκτασης διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα και στρογγυλά φλεγμονώδη κύτταρα.

Υπάρχει ακόμα αποικισμός των ελκωτικών περιοχών από gram-θετικά, gram-αρνητικά και αναερόβια βακτήρια και συχνές δευτερογενείς λοιμώξεις. Η πιθανότητα μόλυνσης είναι στατιστικά μεγαλύτερη σε κύκλους χημειοθεραπείας με βλεννογονίτιδα σε σχέση με κύκλους χωρίς την παρουσία βλεννογονίτιδας (73% με 36% αντίστοιχα, $p < 0.0001$) (Elting et al. 2003). Τα παράγωγα του κυτταρικού τους τοιχώματος διαπερνούν την υποβλεννογόνια στοιβάδα και διεγείρουν τα μακροφάγα ώστε να απελευθερώσουν περισσότερες κυτοκίνες.

Οι επιπτώσεις της εξέλκωσης που διαπερνά το επιθήλιο και φτάνει μέχρι την υποβλεννογόνια στοιβάδα, είναι η περαιτέρω αύξηση των κυτοκινών της φλεγμονής, η επαύξηση της φλεγμονής και της βλάβης, καθώς και η απώλεια λειτουργικότητας και ο χαρακτηριστικός πόνος, ενώ η πιθανότητα μικροβιαμίας και σηψαιμίας είναι αυξημένη ειδικά σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Το 25%-75% της βακτηριαιμίας που παρουσιάζεται μετά από μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων έχουν σαν πύλη εισόδου των μικροβίων το βλεννογόνο (Dazzi et al. 2003).

ε. Επούλωση

Η επούλωση ξεκινά με ερεθίσματα από την εξωκυττάρια ουσία, συνήθως μετά 2-3 εβδομάδες (Sprinzl et al. 2001). Επανέρχεται η ικανότητα των κυττάρων του επιθηλίου για πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση και εμφανίζεται η φυσιολογική τοπική μικροβιακή χλωρίδα. Η κλινική εμφάνιση του στοματικού βλεννογόνου είναι φυσιολογική, ωστόσο, λόγω της υπολειπόμενης αγγειογένεσης ο βλεννογόνος έχει πλέον δομικά αλλάξει και έχει αυξηθεί ο κίνδυνος επανεμφάνισης βλεννογονίτιδας σε μια μελλοντική αντινεοπλασματική θεραπεία. Οι Elting et al. (2003) αναφέρουν ότι σε κύκλους χημειοθεραπείας που

ακολουθούσαν αυτούς που εμφάνισαν βλεννογονίτιδα, η μείωση της δόσης ήταν σε διπλάσια αναλογία από αυτούς που ακολουθούσαν κύκλους χωρίς βλεννογονίτιδα (23% με 11% αντίστοιχα, $P < 0.0001$).

Στη μελέτη των Haddad et al. (2009) βρέθηκε ότι τα επίπεδα ορού των προφλεγμονωδών κυτοκινών TNF- α , IL-1 β , και IL-6 ήταν ανεβασμένα κατά την παρουσία της βλεννογονίτιδας σε σχέση με τις περιόδους που η βλεννογονίτιδα δεν ήταν παρατηρήσιμη. Αντίθετα τα επίπεδα της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης IL-13 εμφανίζονταν ελαττωμένα στις περιόδους εμφάνισης μεγάλης έντασης βλεννογονίτιδας.

2.β. Κλινική εικόνα της βλεννογονίτιδας του στοματικού βλεννογόνου

Η πρώτη ορατή εκδήλωση που παρατηρείται στην κλινική εικόνα των περιπτώσεων ακτινοθεραπείας είναι συνήθως ένας λευκός αποχρωματισμός, λόγω της αρχικής υπερκερατινοποίησης μετά από συνολική δόση 10-20 Gy. Αυτή η εικόνα είναι πιθανό να περάσει απαρατήρητη, ενώ το ερύθημα που εμφανίζεται μετά τα 20 Gy, περίπου στις 2 εβδομάδες (Ryu et al. 2007) είναι συνήθως αυτό που γίνεται αρχικά αντιληπτό. Η μετέπειτα εξέλκωση μπορεί να καλύπτεται από ψευδομεμβράνες και συνοδεύεται από αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες του ασθενή. Αυτό το στάδιο συμβαίνει μετά τα 30 Gy συνολικής δόσης, συνήθως μετά από 1-3 εβδομάδες ακτινοθεραπείας. Η βλεννογονίτιδα υποχωρεί 2-6 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας (Lanzós et al. 2010, Stokman et al. 2006), μπορεί όμως και να διαρκέσει περισσότερο (McAleese et al. 2006). Ένα μήνα μετά το τέλος της θεραπείας ο βλεννογόνος έχει θεραπευθεί στο 90-95% των ασθενών (Saarilahti et al. 2002).

Στη χημειοθεραπεία τα συμπτώματα στον στοματικό βλεννογόνο, ξεκινούν 5 με 10 μέρες μετά την έναρξη της θεραπείας (Harris 2006). Η βλεννογονίτιδα από χημειοθεραπεία διαρκεί περίπου 7-10 μέρες. Οι εκδηλώσεις αρχίζουν με ερύθημα, μικρές εστιακές αλλοιώσεις και φλεγμονή και φτάνουν σε πόνο, αιμορραγία και εξέλκωση μετά από 2 μέρες (Stokman et al. 2006). Οι ψευδομεμβράνες και οι εξελκώσεις παρατηρούνται σε μικρότερο βαθμό από της ακτινοθεραπείας (Wu et al. 2010).

Οι βλάβες είναι συνήθως αμφοτερόπλευρες, περιλαμβάνουν περιοχές μη κερατινοποιημένες όπως ο χειλικός και παρειακός βλεννογόνος, η γλώσσα, η μαλακή υπερώα, και το έδαφος του στόματος. Τα ούλα και η σκληρή υπερώα, προσβάλλονται

σπάνια (Lanzos et al. 2010). Οι Kazemian et al. αναφέρουν ότι οι καπνιστές τσιγάρων έχουν σημαντικά μικρότερη επίπτωση βλεννογονίτιδας βαθμού 3 ή περισσότερο, λόγω της κερατινοποίησης των κυττάρων του βλεννογόνου τους (Kazemian et al. 2009). Εμφανίζονται επίσης ευκαιριακές λοιμώξεις από βακτήρια, ερπητοϊούς και μύκητες, και ξηροστομία (Harris 2006). Σε καλλιέργειες ασθενών με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που έχουν λάβει ακτινοβολία υπάρχει αποικισμός του βλεννογόνου της στοματοφαρυγγικής περιοχής με μύκητες που φτάνει το 90%, λοίμωξη από αυτούς της τάξης του 30% (Jham et al. 2009) και αποικισμός της με gram-αρνητικά βακτήρια. Οι ενδοτοξίνες από βακτήρια (εντεροβακτήρια, acinetobacter) και κόκκους (στρεπτόκοκκοι, σταφυλόκοκκοι, εντερόκοκκοι) μάλλον έχουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία των ψευδομεμβρανών (El-Sayed et al. 2002).

Άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η ένταση της βλεννογονίτιδας εξαρτάται και από τον κirkάδιο ρυθμό του ατόμου, από την ώρα της ακτινοβολήσης. Οι Bjarnason et al. (2009) αναφέρουν ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική ($p=0.017$) ελάττωση της βλεννογονίτιδας βαθμού 3 ή μεγαλύτερου μετά από πρωινή ακτινοβολήση σε σχέση με την απογευματινή.

Η ξηροστομία είναι μια ακόμα κλινική εκδήλωση της βλεννογονίτιδας. Ωστόσο, δεν είναι γνωστές όλες οι επιπτώσεις των χημειοθεραπευτικών και της ακτινοβολίας στους σιελογόνους αδένες και την επιμέρους σύσταση του σάλιου. Η ελάττωση της ποσότητάς του επιδρά και στην ικανότητά του για προστασία του βλεννογόνου και απομάκρυνση μεγάλου μέρους των βακτηρίων από αυτόν (Lockhart et al. 2005). Η ακόλουθη αλλοίωση ή απώλεια της γεύσης οφείλεται εν μέρει στην ελάττωση του σάλιου, αλλά και στην άμεση επίδραση της ακτινοβολίας στους γευστικούς κάλυκες. Στις περισσότερες περιπτώσεις η γεύση επανέρχεται στα φυσιολογικά ή σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα μετά από ένα χρόνο, αλλά η δυσγευσία μπορεί να επιμείνει έως και δυο χρόνια μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας (Jham et al. 2009).

2.γ. Κλίμακες ταξινόμησης της βλεννογονίτιδας σε βαθμούς.

Η ακριβής και προσεκτική αξιολόγηση της στοματικής κοιλότητας των ασθενών είναι σημαντική για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας. Η αξιολόγηση της στοματικής υγείας, της φυσικής τους κατάστασης και της ικανότητας θρέψης χρειάζεται στον προσδιορισμό των κινδύνων και των παρεμβάσεων.

Υπάρχουν πολλά εργαλεία αξιολόγησης και ταξινόμησης της βλεννογονίτιδας, μερικά από τα οποία έχουν φτιαχτεί για πειραματικούς σκοπούς. Τα εργαλεία αυτά δεν έχουν κοινά σημεία μέτρησης. Συνήθως περιλαμβάνουν κλίμακες τεσσάρων ή πέντε βαθμών. Οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες κλίμακες είναι η NCI (43%), η WHO (38%) και η RTOG (5%) (Sonis et al. 2004), οι οποίες χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη αλλά και πειραματικά (Πίνακες 6,7,8,9).

3. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη φροντίδα των ασθενών με βλεννογονίτιδα (MASCC/ISOO)

3.α. Γενικά

Σύμφωνα με το συμβούλιο της MASCC/ISOO (2005) συνιστάται η πολυτομεακή ανάπτυξη και αξιολόγηση των πρωτοκόλλων στοματικής φροντίδας. Χρειάζεται εκπαίδευση των ασθενών και του προσωπικού για τη χρήση τέτοιων πρωτοκόλλων, προκειμένου να μειωθεί η βαρύτητα της βλεννογονίτιδας του στόματος που έχει προκληθεί από χημειοθεραπεία και/ή ακτινοθεραπεία. Ενδείκνυται η χρήση μαλακής οδοντόβουρτσας, η οποία θα αντικαθίσταται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η χρήση έγκυρων στατιστικών μεθόδων για την τακτική αξιολόγηση του στοματικού πόνου και της υγείας της στοματικής κοιλότητας είναι επιβεβλημένη. Είναι πολύ σημαντικό να συμμετέχουν οδοντίατροι καθ' όλη διάρκεια των φάσεων της θεραπείας και της μετέπειτα παρακολούθησης.

Συνιστάται αναλγησία με ελεγχόμενη από τον ασθενή (κατ'επίκληση) χορήγηση μορφίνης ως πρώτη θεραπευτική επιλογή για τον πόνο λόγω βλεννογονίτιδας του στόματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλογενής μεταμόσχευση, HSCT). Είναι σημαντικό να γίνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα αξιολόγηση του στοματικού πόνου με χρήση έγκυρων (στατιστικών) εργαλείων για τις προσωπικές αναφορές.

3.β. Αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας στην ακτινοθεραπεία

Συνιστάται η χρήση βενζυδαμίνης για την πρόληψη έναντι της βλεννογονίτιδας από ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου οι οποίοι υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία μετρίων δόσεων. Αντίθετα, δε συνιστάται η χρήση σουκραλφάτης και αντιμικροβιακών τροχίσκων ως προφύλαξη έναντι της βλεννογονίτιδας του στόματος από ακτινοθεραπεία και η χρήση γλωρεξιδίνης σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους της κεφαλής και του τραχήλου οι οποίοι υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.

Τέλος, συνιστάται η χρήση φραγμάτων δέσμης της ακτινοβολίας στη μέση γραμμή (midline radiation blocks) και η τρισδιάστατη ακτινοβολία για τη μείωση της βλάβης στους βλεννογόνους.

3.γ. Αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας στη χημειοθεραπεία

Συνιστάται οι ασθενείς που λαμβάνουν ταχεία (bolus) χορήγηση χημειοθεραπείας με 5-φθοροουρακίλη (5-FU) και εδατρεξάτης να υποβάλλονται σε κρυοθεραπεία στόματος διάρκειας 30 λεπτών ως πρόληψη έναντι της βλεννογονίτιδας του στόματος. Συνιστάται επίσης να μη γίνεται τακτική χρήση της ακυκλοβίρης και των αναλόγων της.

Σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων και ολοσωματική ακτινοβολία (TBI) σε συνδυασμό με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων, συνιστάται να γίνεται χρήση Αυξητικού Παράγοντα-1 Κερατινοκυττάρων (Παλιφερμίνη) στη δόση των 60 μg/kg/ημέρα για περίοδο 3 ημερών πριν από τη χημειοθεραπευτική αγωγή προετοιμασίας (conditioning treatment) και για περίοδο 3 ημερών μετά από τη μεταμόσχευση και να χρησιμοποιείται κρυοθεραπεία ως πρόληψη έναντι της βλεννογονίτιδας του στόματος στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με υψηλές δόσεις μελφαλάνης.

Δε συνιστάται η χρήση πεντοξυφυλίνης και στοματικών διαλυμάτων (με κυτοκίνη) GM-CSF ως πρόληψη έναντι της βλεννογονίτιδας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλογενής μεταμόσχευση, HSCT).

Η θεραπεία με laser χαμηλής ισχύος (LLLT) συνιστάται να γίνεται στα κέντρα εκείνα που είναι σε θέση να υποστηρίξουν τον αναγκαίο τεχνολογικό εξοπλισμό και εκπαίδευση, στα πλαίσια της προσπάθειας μείωσης της επίπτωσης της βλεννογονίτιδας του στόματος και του πόνου που συσχετίζεται με αυτήν στους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλών δόσεων ή χημειο-ακτινοθεραπεία πριν υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλογενής μεταμόσχευση, HSCT).

Δε συνιστάται η χρήση γλωρεξιδίνης ως θεραπευτική αγωγή έναντι της εγκατεστημένης βλεννογονίτιδας του στόματος από χημειοθεραπεία συμβατικών δόσεων.

(2005 mucositis guidelines MASCC/ISOO)

4. Ο πόνος στη βλεννογονίτιδα

4.α. Παθοβιολογία του πόνου.

Ο καρκινικός πόνος μπορεί να είναι σωματικός, σπλαγχνικός ή νευροπαθητικός. Ο πόνος που εμφανίζεται στη στοματική κοιλότητα σαν αποτέλεσμα της βλεννογονίτιδας είναι ανεξάρτητος της έντασης και της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας (Harris 2006), και έχει τα χαρακτηριστικά του σωματικού πόνου (Miaskowski 2001).

Η νεύρωση των ιστών της στοματικής κοιλότητας, του στοματικού βλεννογόνου, των δοντιών, της γλώσσας, των μαστηρίων μυών και του δέρματος, γίνεται από το τρίδυμο νεύρο. Πρόκειται για νεύρο μικτό, του οποίου οι αισθητικές νευρικές ίνες φτάνουν στο τρίδυμο γάγγλιο και από εκεί κεντρικά στον πυρήνα του τριδύμου, στο στέλεχος.

Τα επώδυνα ερεθίσματα μεταφέρονται με τις Αδ και τις C ίνες. Ωστόσο σε περίπτωση ιστικού τραύματος και φλεγμονής στην ιδιοδεκτικότητα λαμβάνουν μέρος και οι Αβ ίνες, οι οποίες σε κανονικές συνθήκες αντιδρούν μόνο σε μη βλαπτικά ερεθίσματα (Ong et al. 2003).

Η ιστική βλάβη που εμφανίζεται στη βλεννογονίτιδα, προκαλεί περαιτέρω αλλαγές στους ιστούς αλλά και στον πυρήνα του τριδύμου. Οι μη ειδικοί υποδοχείς του πόνου ενεργοποιούνται εξαιτίας της υπάρχουσας βλάβης, (Harris 2006) εμφανίζοντας μικρότερο ουδό πόνου (αλλοδυνία) ή αυξημένη αντίδραση σε επώδυνα ερεθίσματα (υπεραλγησία). Η ευαισθητοποίηση μπορεί να είναι περιφερική (σε επίπεδο ιδιοϋποδοχέων) ή κεντρική (σε επίπεδο κεντρικού νευρικού συστήματος). Η περιφερική ευαισθητοποίηση ακολουθεί την ιστική βλάβη και την έκκληση των διαμεσολαβητών της φλεγμονής οι οποίοι ελαττώνουν τον ουδό των υποδοχέων του πόνου, προκαλώντας νευρικές ώσεις σαν απάντηση σε πολύ αδύναμα ερεθίσματα. Στην κεντρική ευαισθητοποίηση έχουμε μη φυσιολογική ενίσχυση των εισερχόμενων στο ΚΝΣ αισθητικών σημάτων, από τις Αδ και C ίνες, αλλά και από τις Αβ αισθητικές ίνες, με αποτέλεσμα η αφή να γίνεται αντιληπτή σαν πόνος.

Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης του πόνου στη βλεννογονίτιδα δεν είναι σαφής (Miaskowski et al. 2001). Ωστόσο, σύμφωνα με τους Soni et al. (2004), κατά τη δεύτερη φάση της εξέλιξης της βλεννογονίτιδας, (φάση ενεργοποίησης και γενίκευσης του μηνύματος), υπάρχει ενεργοποίηση της οδού της κυκλοοξυγενάσης (COX). Παράλληλα, η COX καταλύει το μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέως σε προσταγλαδίνες,

προστακυκλίνες και θρομβοξάνες. Οι προσταγλαδίνες και οι προστακυκλίνες (PGE2 και PGI2) με τη σειρά τους συνδέονται άμεσα με την έκλυση πόνου φλεγμονώδους αιτιολογίας και την περαιτέρω ευαισθητοποίηση των ιδιοϋποδοχέων του πόνου στα προϊόντα της φλεγμονής (Ong et al. 2003). Η όλη διαδικασία ενεργοποιείται από την απόπτωση του επιθηλίου, και την ακόλουθη έκθεση της βασικής κυτταρικής στοιβάδας και των νευρικών απολήξεων του μεσεγχυματικού ιστού στο φλεγμονώδες περιβάλλον (Su et al. 2004, Sprinzel et al. 2001), και στις μικροβιακές λοιμώξεις (Jhem et al. 2009). Οι Lalla et al. (2011) αναφέρουν στα αποτελέσματα της μελέτης τους για το ρόλο της κυκλοοξυγενάσης στη βλεννογονίτιδα από χημειοθεραπεία και στον πόνο, ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ένταση του πόνου και στους μεσολαβητές της φλεγμονής Cox-1 ($p=0.01$) και mPGES ($p=0.02$). Επιπλέον στατιστικά σημαντική ήταν η συσχέτιση ανάμεσα στην ένταση του πόνου και στις προσταγλαδίνες του σάλιου PGE1 και PGI2 ($p=0.03$ και $p=0.048$ αντίστοιχα). Δεν μπόρεσε να βρεθεί ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές του πόνου και στα επίπεδα της COX2 ($p=0.16$), ίσως επειδή το δείγμα ήταν μικρό.

Ο πόνος στη βλεννογονίτιδα μπορεί να είναι συνεχής, διαξιφιστικός, παλμικός ή βασανιστικός (gnawing). Η εντόπισή του είναι ακριβής. Είναι δε, αυτό που οι ασθενείς αναφέρουν σαν το πιο ανησυχητικό αλλά και το πιο σημαντικό σύμπτωμα κατά τη μέτρηση των αποτελεσμάτων των παρεμβάσεων (Bellm et al. 2002). Οι ασθενείς πονούν κατά τη μάσηση, την κατάποση, ακόμα και κατά την ομιλία (Barber et al. 2007). Η ύπαρξή του προκαλεί διατροφικές δυσκολίες, διαταραχές θρέψης, απώλεια βάρους, αφυδάτωση, έως και καχεξία. Για την αντιμετώπιση τους μπορεί να χρειαστεί παρεντερική χορήγηση οποιοειδών, συμπληρωματική ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και θρεπτικών συστατικών και παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο (Cella et al. 2003).

Πόνος εμφανίζεται στο σύνολο σχεδόν των ασθενών που παρουσιάζουν βλεννογονίτιδα και μπορεί να συνυπάρχει με όλα της τα συμπτώματα (Harris 2006). Στο 100% των ασθενών που θα ακτινοβοληθούν στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου εμφανίζεται πόνος ο οποίος αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και εξακολουθεί να υπάρχει και μετά το τέλος της. Πόνο στη στοματική κοιλότητα θα έχουν το 40%-70% των ασθενών που θα λάβουν χημειοθεραπεία και το 60%-85% αυτών που θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (Miaskowski 2001). Οι Elting et al. (2003) αναφέρουν πόνο σε ποσοστό 37% των ασθενών που ανέπτυξαν βλεννογονίτιδα μετά από χημειοθεραπεία και μόνο στο 1% αυτών που δεν ανέπτυξαν βλεννογονίτιδα.

Στους ασθενείς που ακτινοβολούνται πόνος εμφανίζεται μια εβδομάδα μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας, και η έντασή του αυξάνει κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Όταν έχουν λάβει περίπου 5000-6000 cGy, (στην πέμπτη περίπου εβδομάδα) εμφανίζεται μεγάλης έντασης πόνος, ο οποίος μειώνεται σε 2-4 εβδομάδες μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας. Ωστόσο συνήθως χρειάζονται δυο μήνες για την αποδρομή του (Wong et al. 2006).

Μελέτες (Barber et al. 2007, Huang et al. 2000) υποστηρίζουν ότι η ένταση του πόνου κατά την ομιλία, τη μάσηση και την κατάποση δε σχετίζεται τόσο με την ένταση της βλεννογονίτιδας, όσο με τον ουδό πόνου του κάθε ασθενούς, ενώ αντίθετα οι Wu et al. (2010) σε μελέτη τους αναφέρουν ότι η ένταση του πόνου είναι ανάλογη του βαθμού της βλεννογονίτιδας. Στο ίδιο συμπέρασμα με τους Wu et al. κατέληξαν και οι Lalla et al. (2011) σε πρόσφατη μελέτη τους στην οποία η συσχέτιση ανάμεσα στις μεταβολές του βλεννογόνου λόγω της βλεννογονίτιδας από χημειοθεραπεία και στον στοματικό πόνο ήταν ισχυρή και στατιστικά σημαντική ($p=0.01$). Σε άλλη μελέτη (Cella et al. 2003) επισημαίνεται ότι η αιχμή (peak) του πόνου σχετίζεται άμεσα με την αιχμή της στοματίτιδας και της δυσφαγίας. Οι Peterson et al. (2007) αν και στη μελέτη τους για τη χρήση saforis (glutamine) αναφέρουν βελτίωση στην ικανότητα λήψης τροφής, δεν εντόπισαν καμία διαφορά στην ένταση του πόνου. Οι Wong et al. (2006) αναφέρουν ότι υπάρχει στατιστική διαφορά στο βαθμό του πόνου που αισθάνονται οι ασθενείς σε ηρεμία και στην κατάποση ($p=0.001$) από την τρίτη εβδομάδα της ακτινοθεραπείας και μετά. Η μέγιστη ένταση πόνου παρατηρήθηκε την έβδομη εβδομάδα, με μέσο όρο 2.4 κατά την κατάποση και 1.36 σε ηρεμία. (Η μέτρηση του πόνου έγινε με κλίμακα αυτοαξιολόγησης 0-3, όπου 0=καθόλου πόνος και 3=εξαιρετικά επώδυνο).

Ανεξάρτητα από τη θεραπεία και την επίπτωση της βλεννογονίτιδας, για την αντιμετώπιση του πόνου απαιτείται μεγαλύτερη συστηματική χρήση αναλγητικών (Harris 2006) και τοπικών αναισθητικών και συχνά χρειάζεται η χρήση οπιοειδών αφού τα απλά αναλγητικά δεν είναι αποτελεσματικά (El-Sayed et al. 2002). Ωστόσο, σε μελέτη των Elting et al. (2003), αν και το 37% των ασθενών με βλεννογονίτιδα παρουσίασαν έντονο πόνο, μόνο στο 8% αυτών συνταγογραφήθηκαν οπιοειδή αναλγητικά.

4.β. Πόνος και Ποιότητα Ζωής

Ο πόνος που οφείλεται στη βλεννογονίτιδα επηρεάζει κατά πολύ την ποιότητα ζωής των ασθενών και αναφέρεται σαν το πιο ενοχλητικό σύμπτωμα στην ακτινο- και χημειο-θεραπεία (Bellm et al. 2002). Εμφανίζεται στο 90% των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (Duncan et al. 2005). Η έννοια της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής είναι υποκειμενική και πολυδιάστατη και αναφέρεται στο βαθμό που η κλινική κατάσταση ή η θεραπεία ενός ασθενή επηρεάζει τη φυσική, συναισθηματική, και κοινωνική του ευεξία όπως και τη λειτουργική του ικανότητα (Peterman et al. 2001). Εκτός της βλάβης του βλεννογόνου ο πόνος στους ασθενείς με καρκίνο σχετίζεται και με τη διάγνωση του καρκίνου και με το stress της θεραπείας (Miaskowski 2001) και το πρόβλημα οξύνεται κλινικά όταν σχετίζεται με τις ψυχολογικές και κοινωνικές παραμέτρους (Chung et al. 2006).

Ο πόνος και η δυσκολία στην κατάποση επηρεάζουν τη φυσική ευεξία του ασθενή. Η προκαλούμενη από τον πόνο αδυναμία λήψης τροφής και ομιλίας έχουν αντίκτυπο στην κοινωνική του ζωή. Η δυσκολία που παρουσιάζεται στη συμμετοχή του στα γεύματα σαν μέρος της κοινωνικής ζωής, και στη λεκτική επικοινωνία του με το περιβάλλον, μειώνει την ευχαρίστηση που αντλείται από αυτές τις δραστηριότητες και ο ασθενής αισθάνεται απομονωμένος, χωρίς προσωπικότητα (Peterman et al. 2001). Οι Barber et al. (2007) στη μελέτη τους συσχέτισαν την ένταση του πόνου και την ικανότητα των ασθενών να φάνε κανονική τροφή. Η κατάσταση αυτή, ελαττώνει το βαθμό αυτοεκτίμησής του, επηρεάζοντας αρνητικά την αντίδραση του ασθενή στη θεραπεία και την παρηγορητική φροντίδα. Οι Syrjala et al. (2004) αναφέρουν ότι ο πόνος πρωταρχικά επηρεάζει την ικανότητα κατάποσης και λήψης φαγητού και ποτού. Επιπρόσθετα επηρεάζει και τον ύπνο (Valcarel et al. 2002, Lockhart et al. 2005), την ομιλία και τη δυνατότητα να έχουν οι ασθενείς για ευχάριστες δραστηριότητες.

Η ανάγκη διασωλήνωσης των ασθενών για τη λήψη τροφής και η παρατεταμένη νοσηλεία, ελαττώνει ακόμα περισσότερο το επίπεδο της ποιότητας ζωής. Η ξηροστομία που παρατηρείται στη βλεννογονίτιδα επίσης προκαλεί πόνο και αδυναμία πρόσληψης στερεής τροφής (Pahani et al. 2010), τερηδόνα και προβλήματα στη μάσηση, την κατάποση και την ομιλία (Duncan et al. 2005).

4.γ. Κλίμακες μέτρησης του πόνου σε βαθμούς

Η μέτρηση της έντασης του στοματικού πόνου είναι ουσιαστικός παράγοντας στη σωστή αντιμετώπισή του. Θα πρέπει να γίνεται με τη χρήση επικυρωμένων εργαλείων και κλιμάκων αυτοαξιολόγησης (Keefe et al. 2007).

Οι κλίμακες αξιολόγησης της βλεννογονίτιδας βασίζονται μερικώς στην ύπαρξη πόνου αλλά δεν ενσωματώνουν την αξιολόγησή του, όπως την ένταση, τη διάρκεια και τον εντοπισμό του, έτσι ώστε να χρειάζεται ξεχωριστή κλίμακα για τη μέτρησή του. Τέτοιες κλίμακες είναι η οπτική VAS (Visual Analogue Scale) και η λεκτική VDS (Verbal Descriptor Scale) (Harris 2006), με διαβάθμιση 0-10. Ωστόσο υπάρχει ο κίνδυνος οι ασθενείς να φτάσουν στο ανώτατο όριο της ενδεκαβάθμιας κλίμακας αξιολόγησης πριν φτάσουν στη μεγαλύτερη ένταση του πόνου. Ο πόνος που μετράται σε αυτή την περίπτωση είναι άγνωστος στους ασθενείς και αυξάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Είναι λοιπόν πιθανό ο ασθενής είτε να μη βαθμολογήσει σωστά τον πόνο του, είτε να χρειαστεί να ξεπεράσει το 10, (χειρότερος πόνος που έχει αισθανθεί ποτέ, ανώτατη βαθμίδα πόνου), και να βαθμολογήσει με 11 ή περισσότερο, εφόσον η ένταση του πόνου που αισθάνεται αυξάνεται (Miaskowski 2001).

Μια χρήσιμη κλίμακα μέτρησης του πόνου θα έπρεπε να αναφέρεται απευθείας από τους ασθενείς να είναι ευαίσθητη στην εξέλιξη της βλεννογονίτιδας όπως και να συσχετίζεται με άλλες αντικειμενικές και υποκειμενικές μετρήσεις της νόσου (Cella et al. 2003).

Η Harris (2006) προτείνει ένα εργαλείο αξιολόγησης του πόνου που παρατηρείται στη βλεννογονίτιδα, και περιλαμβάνει, την αξιολόγηση της λειτουργικότητας του ασθενή, των αποτελεσμάτων της εκάστοτε παρέμβασης, καθώς και την μέτρηση της έντασης του πόνου (πίνακας 10).

5. Παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του προκαλούμενου πόνου

Ένα πρωτόκολλο αντιμετώπισης του πόνου λόγω βλεννογονίτιδας θα έπρεπε να αντιμετωπίζει όλες τις πλευρές του, συμπεριλαμβανομένων της ιστικής βλάβης, της ευαισθητοποίησης των αλγοϋποδοχέων και των διαμεσολαβητών της φλεγμονής και του πόνου (Harris 2006). Ωστόσο δεν υπάρχει φαρμακευτική αγωγή που να μπορεί να τον αντιμετωπίσει. Έχει προταθεί η συνδυασμένη προσέγγιση με φαρμακευτική αγωγή (Stokman et al. 2006), πρωτόκολλα στοματικής υγιεινής (Djuric et al. 2006) και η συνεχής συμμετοχή οδοντιάτρων στην ογκολογική ομάδα (Lanzos et al. 2010).

Σε αναλγητικά πλαίσια έχουν χρησιμοποιηθεί στοματικά διαλύματα μορφίνης 0.2%, διαλύματα ίσων μερών λιδοκαΐνης, διφενυδραμίνης και υδροξειδίου του μαγνησίου-αργύρου (Cerchiatti et al. 2002). Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί φεντανύλη 200μg (Shaioua et al. 2004) χωρίς όμως στατιστική διαφορά στην αίσθηση του πόνου σε σχέση με το placebo ($p=0.146$).

Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί κυτταροπροστατευτικά όπως η σουκραλφάτη, το gelclair, προσταγλαδίνες, αντιπροσταγλαδίνες, μη στεροειδείς παράγοντες, κορτικοστεροειδή, βιταμίνες, αντιοξειδωτικά, άλατα του αργύρου, κρυοθεραπεία, laser και έμμεσα κυτταροπροστατευτικά όπως αιματοποιητικοί παράγοντες ανάπτυξης και αντιμικροβιακοί παράγοντες αλλά τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα (Kazemian et al. 2009).

5.1. Αντιμικροβιακοί- Αντισηπτικοί- Αντιφλεγμονώδεις Παράγοντες

Ο αποικισμός του βλεννογόνου από gram-αρνητικά βακτήρια και οι ενδοτοξίνες τους πιθανώς έχουν σοβαρή επίδραση στην ένταση της βλεννογονίτιδας, κυρίως στην εμφάνιση των ψευδομεμβρανών (El-Sayed et al. 2002).

5.1.α. Χλωρεξιδίνη

Η χλωρεξιδίνη είναι ένας αντιμικροβιακός παράγοντας που χρησιμοποιείται στον έλεγχο της οδοντικής πλάκας. Ο έλεγχος της οδοντικής πλάκας και της ουλίτιδας είναι απαραίτητος στους ασθενείς που θα υποβληθούν σε αντινεοπλασματική θεραπεία και πρέπει να ξεκινήσει πριν την έναρξή της (Cheng et al. 2006). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας όταν

ο μηχανικός καθαρισμός δεν είναι εφικτός λόγω των επιπλοκών της, η χλωρεξιδίνη είναι ο πιο ενεργός παράγοντας για τον έλεγχο της μικροβιακής πλάκας και χρησιμοποιείται πολύ συχνά μόνη της, ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες. Η ασφάλειά της έχει φανεί σε πολλές μελέτες, αν και έχει κάποιες παρενέργειες όπως η χρώση των δοντιών και η αλλοίωση της γεύσης.

Έχει φανεί ότι η χλωρεξιδίνη είναι ικανή να προλάβει στοματικές επιπλοκές όπως χρόνιες ή ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Lanzos et al. 2010). Κατά συνέπεια, αφού τα Gram-αρνητικά αναερόβια βακτήρια μπορεί να έχουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της βλεννογονίτιδας, η μείωση του πληθυσμού τους μπορεί να ελαττώσει τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας. Οι μελέτες που έχουν γίνει με βάση αυτή την υπόθεση δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα και δεν είναι δυνατόν να επιβεβαιωθεί ή να απορριφθεί (Lanzos et al. 2010).

Ωστόσο οι οδηγίες που δίνονται για την Κλινική Πρακτική της Φροντίδας των Ασθενών με Βλεννογονίτιδα του Στόματος (MASCC/ISOO 2005) δε συνιστούν την προληπτική χρήση χλωρεξιδίνης σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους της κεφαλής και του τραχήλου οι οποίοι υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία και ως θεραπευτική αγωγή στη βλεννογονίτιδα του στόματος από χημειοθεραπεία συμβατικών δόσεων.

5.1.β. Iseganan

Το iseganan είναι ένα συνθετικό δομικό ανάλογο του φυσικού πεπτιδίου Protegrin-1. Έχει γρήγορη, ευρέως φάσματος μικροβιοστατική δράση στο σάλιο, στα Gram+, Gram- βακτήρια και τους μύκητες. Μπορεί να γίνει τοπική εφαρμογή χωρίς ενδείξεις συστηματικής απορρόφησης και χωρίς την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών (Giles et al. 2003).

5.1.γ. Αντιβιοτικά

Τα αντιβιοτικά όπως η πολυμυξίνη, η τομπραμυσίνη, η αμφοτερισίνη Β, η βασιτρασίνη η κλοτριμαζόλη και η γενταμυσίνη έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί με σκοπό την εκλεκτική ελάττωση της μικροβιακής χλωρίδας του στόματος. Ο αποικισμός των ελκών από μικροβιακούς πληθυσμούς αυξάνει τη νοσηρότητα ενώ η είσοδος των μικροβίων στην κυκλοφορία μπορεί να προκαλέσει σηψαιμία (Sonis et al. 2004).

5.1.δ. Benzydamine

Η υδροχλωρική βενζυδαμίνη είναι ένας μη στεροειδής παράγοντας με αναλγητική, αναισθητική, αντιφλεγμονώδη και αντιμικροβιακή δράση (Putwatana et al. 2009, Cheng et al. 2006). Ο μηχανισμός δράσης της, είναι μάλλον μέσω ελάττωσης της παραγωγής των προφλεγμονωδών κυτοκινών (Kazemian et al. 2009, Chung et al. 2006) από τα μονοπύρηνα φαγοκύτταρα (Epstein et al. 2001) και της σταθεροποίησης των κυτταρικών μεμβρανών (Chung et al. 2006). Η παραγωγή των TNF- α και λιγότερο των IL-1 είναι περιορισμένη (Epstein et al. 2001). Η βενζυδαμίνη καθυστερεί την έναρξη της βλεννογονίτιδας, ελαττώνει την επίπτωσή της και μειώνει την ένταση του πόνου (Putwatana et al. 2009). Αναφέρεται, (Cheng et al. 2006) ότι μάλλον έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν χρησιμοποιείται προληπτικά, παρά όταν η βλεννογονίτιδα έχει εγκατασταθεί.

5.2. Κυτοκίνες

5.2.α. GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor)

Η χρήση των παραγόντων ανάπτυξης προκαλεί επιδιόρθωση και πολλαπλασιασμό των κυττάρων του βλεννογόνου που έχουν παραμείνει ζωντανά. Ο GM-CSF είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από πολλά είδη κυττάρων στο σώμα, όπως οι ινοβλάστες, τα ενδοθηλιακά κύτταρα αλλά και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως τα μακροφάγα και τα ενεργοποιημένα T-4 (Sprinzl et al. 2001). Επηρεάζει την αναπαραγωγή και διαφοροποίηση των βασικών κυττάρων, των κερατινοκυττάρων και των ινοβλαστών και ρυθμίζει πολλές λειτουργίες στα ώριμα λευκοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα της υποβλεννογόνιας στοιβάδας και της dermis (McAleese et al. 2006, Saarilahti et al. 2002). Οι ανασυνδιασμένοι παράγοντες προκαλούν ενεργοποίηση της παραγωγής κοκκιωδών κυττάρων, μακροφάγων και ιοσινόφιλων (Sprinzl et al. 2001).

Ωστόσο έχει φανεί ότι μόνο η τοπική εφαρμογή και όχι η υποδόρια χορήγηση επιταχύνει την επούλωση (Dazzi et al. 2003). Επίσης έχει αναφερθεί (Saarilahti et al. 2002) ότι τα διαλύματα GM-CSF είναι δραστικά στη θεραπεία της βλεννογονίτιδας από ακτινοθεραπεία αφού έχει εμφανισθεί η βλεννογονίτιδα (μετά τα 10 Gy, ή μιας εβδομάδας ακτινοθεραπείας). Γενικά τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά.

Ένα μειονέκτημα των παραγόντων ανάπτυξης είναι ο κίνδυνος ενεργοποίησης της κυτταρικής διαίρεσης των καρκινικών κυττάρων. Υποδοχείς για GM-CSF έχουν βρεθεί σε

καρκινικά κύτταρα, όπως στο μελάνωμα και στον καρκίνο του πνεύμονα (Sprinzl et al. 2001).

Σε μελέτες έχουν αναφερθεί σαν παρενέργειες η αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων που επανήλθε στο φυσιολογικό μετά από 3 περίπου εβδομάδες. Έχουν αναφερθεί επίσης συμπτώματα σαν της γρίπης και μυαλγία.

Οι υπάρχουσες μελέτες έχουν δείξει μια τάση ελάττωσης της βαρύτητας της ακτινοβλεννογονίτιδας.

5.2.β. WF10 (Immunokine)

Το WF10 έχει αντιφλεγμονώδη δράση, καθώς και συμπληρωματική δράση στη νέκρωση των καρκινικών κυττάρων. Το δραστικό συστατικό του WF10 είναι το OXO-K993 (ή TCDO Tetra-Chloro-Deca-Oxygen), το οποίο έχει σαφή αποτελέσματα στους ασθενείς με προβλήματα επούλωσης των τραυμάτων.

Η δραστικότητά του οφείλεται στην ικανότητά του να τροποποιεί τη λειτουργία του συστήματος των μονοκυττάρων-μακροφάγων, αυξάνοντας για παράδειγμα τη φαγοκύττωση (Penpattanagul S 2007).

5.3. Αυξητικοί Παράγοντες

5.3.α. Παλιφερμίνη (Recombinant Human Keratinocyte Growth Factor – rh-KGF)

Η παλιφερμίνη ανήκει στους αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών. Είναι ένας τύπος (ΔN23-KFG) του ενδογενούς KGF με βιολογική δράση παρόμοια με τη φυσική πρωτεΐνη (FGF-7) αλλά με μεγαλύτερη σταθερότητα. Ο παράγοντας ανάπτυξης των κερατινοκυττάρων προκαλεί πάχυνση των μη κερατινοποιημένων στοιβάδων του επιθηλίου του στοματικού και γαστρικού βλεννογόνου (Vadhan-Raj et al. 2010).

Έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας μετά από όλα τα είδη της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Σε πειράματα που έχουν γίνει φαίνεται ότι προστατεύει διάφορους τύπους επιθηλιακού ιστού, ελαττώνοντας τη λύση του βλεννογόνιου φραγμού, ενεργοποιώντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, τη

διαφοροποίηση, την επιδιόρθωση του DNA και ελαττώνει την τοξικότητα των ελευθέρων ριζών του οξυγόνου (Brizel et al. 2008).

Οι Vadhan-Raj et al. (2010) σε μελέτη τους επεσήμαναν μετά τη χορήγηση παλιφερμίνης πάχυνση του στοματικού βλεννογόνου και της γλώσσας. Ιστοπαθολογικές αναλύσεις τους έδειξαν αυξημένη επιθηλιακή υπερπλασία και αυξημένα επίπεδα του δείκτη διαφοροποίησης Ki-67. Στην ομάδα ελέγχου δεν βρέθηκε διαφορά.

Ο μηχανισμός δράσης δεν έχει πλήρως αναγνωριστεί αλλά οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων των προφλεγμονωδών κυτοκινών και αυξάνει αυτά των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών όπως των IL-13 (Schmidt et al. 2008), πιθανώς εν μέρει μέσω επαγωγικής δράσης στην έκφραση του πεπτιδίου ITF (Intestinal Trefoil Factor), (Peterson et al. 2009).

Έχει φανεί δε ότι μειώνει και την επίπτωση και τη διάρκεια της βλεννογονίτιδας ειδικά του βαθμού 4 της WHO (20% σε σχέση με 62% του placebo, $p < 0.001$) ανεξάρτητα από την κλίμακα μέτρησης, ή τον αριθμό ακτινοβολιών (Spielberger et al. 2004) σε δόσεις 60μg/Kg/day.

Οι Levine et al. (2008) αναφέρουν ότι αν και η παλιφερμίνη ελαττώνει την ένταση, την επίπτωση και τη διάρκεια της βλεννογονίτιδας μετά από HCT, η χορήγησή της δεν εμφάνισε μακροχρόνια οφέλη.

Είναι γενικά καλά αποδεκτή σε δόσεις μέχρι 80μg/Kg σε ενδοφλέβια χορήγηση για 3 συνεχόμενες ημέρες πριν από ένα κύκλο χημειοθεραπείας. Μια παροδική αύξηση των επιπέδων της λιπάσης και της αμυλάσης στο αίμα, σε λιγότερο από 10% των ασθενών (Brizel et al. 2008), μάλλον οφείλεται στην έκφραση των KFG υποδοχέων στα κύτταρα των σιελογόνων και παγκρεατικού αδένου (Rosen et al. 2006). Η μέγιστη τιμή εμφανιζόταν 4 ημέρες μετά την πρώτη χορήγηση σε κάθε κύκλο. Τα επίπεδα επανέρχονται μετά από 1-2 εβδομάδες.

Πιο συχνές παρενέργειες που αναφέρονται είναι η ουδετεροπενία και η δύσπνοια (Brizel et al. 2008).

Στις οδηγίες για τον έλεγχο της βλεννογονίτιδας η MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) συνιστά τη χρήση της παλιφερμίνης στους ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλης δόσης χημειοθεραπεία και ακτινοβολία σε όλο το σώμα με αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (SCT) (Keefe et al. 2007).

5.3.β. Ρεπιφερμίνη

Η ρεπιφερμίνη ανήκει στους αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών (FGF). Είναι μια κόλουρη μορφή (πολυπεπτίδιο με 140 αμινοξέα) του αναδιαμορφωμένου παράγοντα KGF-2 (πολυπεπτίδιο με 208 αμινοξέα) που διατηρεί τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά και τη βιολογική δράση του KGF-2. Η πρωταρχική δράση της ρεπιφερμίνης είναι στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων και σε μερικούς ιστούς στη διαφοροποίησή τους. Επιπλέον, η δράση της εστιάζεται στα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα *in vitro* και *in vivo*, χωρίς να προκαλεί πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων στις καρκινικές κυτταρικές σειρές που είναι θετικές στο 26 KGF υποδοχέα (26 KGF receptor positive human tumor cell lines) (Freytes et al. 2004).

5.4. Αμινοξέα

5.4.α. Γλουταμίνη

Η γλουταμίνη είναι ένα μη βασικό αμινοξύ, που ρυθμίζει την πρωτεϊνσύνθεση, επιδρά στο μεταβολισμό των επιθηλιακών κυττάρων και λειτουργεί σαν μεταφορέας αζώτου ανάμεσα στα όργανα (Sornsuvit et al. 2008). Όμως τα αποθέματα που υπάρχουν στο σώμα ελαττώνονται λόγω του καρκίνου και της θεραπείας του. Η μείωση αυτή επιδρά και στους υγιείς ιστούς και την αντοχή τους στην αντινεοπλασματική θεραπεία.

Η λήψη γλουταμίνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να βελτιώσει την αντίδραση των ιστών στην τοξικότητα της θεραπείας αυξάνοντας την αντοχή τους στα βλαπτικά ερεθίσματα (Cerchietti et al. 2006).

Η παρεντερική λήψη γλουταμίνης φαίνεται ότι συντομεύει το χρόνο ανάκαμψης του αριθμού των λεμφοκυττάρων που θα μπορούσε να οδηγήσει σε γρηγορότερη ανασυγκρότηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Ziegler et al. 1998, Sornsuvit et al. 2008). Μελέτη όμως που έγινε σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ASCT έδωσε αντίθετα αποτελέσματα, με αύξηση του βαθμού βλεννογονίτιδας και των ημερών λήψης οποιοειδών (Pytlík et al. 2002). Τα αποτελέσματα των μελετών σε ασθενείς με αιματολογικά νεοπλάσματα δεν μπορούν να γενικευθούν και σε άλλους πληθυσμούς καρκινοπαθών. Ετσι, η από του στόματος λήψη γλουταμίνης φαίνεται να δρα προληπτικά στην εμφάνιση χημειοβλεννογονίτιδας και μπορεί να μειώσει τη διάρκεια και την ένταση της ακτινοβλεννογονίτιδας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (Huang et al. 2000).

5.5. Αντιχολινεργικοί Παράγοντες

5.5.α. Πιλοκαρπίνη

Η πιλοκαρπίνη είναι χολινεργική παρασυμπαθομιμική ουσία με μουσκαρινική δράση, και αυξάνει την έκκριση των εξωκρινών αδένων, όπως των ιδρωτοποιών, των γαστρικών και των σιελογόνων (Lockhart et al. 2005). Η δράση της πιθανά οφείλεται στο λειτουργικό ερεθισμό των σιελογόνων αδένων και στην ελάττωση της ακτινοτοξικότητας ελαττώνοντας τα τοξικά προϊόντα που προέρχονται από τον κυτταρικό θάνατο. Η αύξηση της σιελόρροιας προκαλεί σημαντική υποκειμενική βελτίωση της αίσθησης υγρασίας του βλεννογόνου και της ανακούφισης από τα συμπτώματα της βλεννογονίτιδας (Scarantino et al. 2006). Η χορήγηση 5mg πιλοκαρπίνης προκαλεί αύξηση της σιελόρροιας μέσα σε 30 λεπτά.

5.6. Παράγοντες που Επιδρούν στο Μεταβολισμό

5.6.α. Actovegin

Είναι ένα αποπρωτεϊνομένο παράγωγο του αίματος μικρού μοριακού βάρους με δράση σε δερματικά και βλεννογόνια έλκη, στη διαβητική περιφερική νευροπάθεια, και στην υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια. Αποτελείται από πολλά δραστικά συστατικά όπως ολιγοσακχαρίτες, νουκλεοτίδια, χαμηλού μοριακού βάρους πολυπεπτίδια, γλυκολιπίδια, μεταβολικά ενδιάμεσα προϊόντα σακχάρων και λιπιδίων αμινοξέα και ιχνοστοιχεία.

Δρα βελτιώνοντας την ικανότητα μεταφοράς της γλυκόζης, ενεργοποιώντας το μεταβολισμό της, αυξάνοντας έτσι την αναερόβια αναπνοή των κυττάρων και κατ' επέκταση αυξάνοντας την ενεργειακή παροχή (ATP) στα υποξικά κύτταρα (<http://www.drugs-heal.th.com/actovegin-actovegin-effects-n-11.html>). Έτσι, ενεργοποιεί το μεταβολισμό τους, βελτιώνοντας την ικανότητα πολλαπλασιασμού και επιδιόρθωσης των βλαβών τους.

Σε βραχεία χορήγηση δεν επιδρά στην συμπεριφορά του όγκου και γενικά στην αντινεοπλασματική θεραπεία. Η ενδοφλέβια χορήγηση υπερτερεί της τοπικής γιατί έτσι επιδρά και στις βαθύτερες στοιβάδες, αλλά και στο γαστρεντερικό σύστημα. (Wu et al. 2010).

5.7. Αντιοξειδωτικά

5.7.α. Polaprezinc (PZ)

Πρόκειται για ένα μόριο που περιέχει ψευδάργυρο (zinc L-carnosine) και χρησιμοποιείται στη θεραπεία του γαστρικού έλκους. Το ιόν του ψευδαργύρου φαίνεται ότι προφυλάσσει το βλεννογόνο από τη βλεννογονίτιδα δρώντας σαν αντιοξειδωτικό και βοηθώντας στη σύνθεση κολλαγόνου. Τον προστατεύει από τις ελεύθερες ρίζες που προέρχονται από τη φλεγμονώδη απάντηση στη θεραπεία (Lin YS et al. 2010). Σε μελέτες (Lin YS et al., 2010, Lin LC et al., 2006, κτλ) με zinc sulfate υπήρξε ελάττωση της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας. Το ίδιο το μόριο PZ, φαίνεται να ελαττώνει την παραγωγή TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) και NF κ B (nuclear factor- κ B) και την ακόλουθη ενεργοποίηση καψασών (Watanabe et al. 2010).

5.8. Παράγοντες Κάλυψης του Στοματικού Βλεννογόνου

5.8.α. Gelclair

Το Gelclair χρησιμοποιείται μόνο στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας. Όταν διαλυθεί σχηματίζει ένα gel που τοποθετείται στον στοματικό βλεννογόνο και φτιάχνει ένα προστατευτικό φραγμό στην επιφάνεια του επιθηλίου. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η αναλγητική του δράση και η πιθανότητα να επιταχύνει την επούλωση (Barber et al. 2007).

5.8.β. Sucralfate

Η sucralfate είναι ένα βασικό άλας του αργύρου (Barber et al. 2007), μη απορροφούμενου, αποτελεσματικό στα γαστρεντερικά έλκη. Η σουκραλφάτη δεσμεύει τις θετικά φορτισμένες πρωτεΐνες στα βλεννογόνια έλκη δημιουργώντας ένα φραγμό προστασίας και ελαττώνει τη σύνθεση των προσταγλαδινών, ενώ ενεργοποιεί την παραγωγή βλέννας και την αιματική ροή στο βλεννογόνο (Etiz et al. 2000) όπως και την παραγωγή ινοβλαστών και αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι μπορεί να έχουν σημασία στην επούλωση των εξελκώσεων. Πιθανώς η σουκραλφάτη έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στην προληπτική χρήση παρά θεραπευτικά (Chiara et al. 2001).

5.9. Εκχυλίσματα Φυτών

5.9.α. Clinacanthus Nutans (Payayor)

Το payayor είναι βότανο. Η επίσημη ονομασία του είναι *Clinacanthus nutans*. Περιέχει φλαβονοειδή, γλυκοσίδες και θειούχα τμήματα. Έχει χρησιμοποιηθεί τοπικά για εγκαύματα, τσιμπήματα εντόμων, εξέματα, έρπη και έρπη ζωστήρα, και έχει μελετηθεί *in vitro* και *in vivo* για τις αντιικές, αντιφλεγμονώδης και αναλγητικές ιδιότητές του. Δεν έχουν εμφανιστεί ανεπιθύμητες ενέργειες και δεν καταστέλλει το νευρικό σύστημα (Putwatana et al. 2009).

5.9.β. Leptospermum Scoparium (Manuka) &

Kunzea Ericoides (Kanuka)

Τα αιθέρια έλαια αυτών των φυτών έχουν αντιβακτηριδιακή, αντιμυκητιασική, αντιφλεγμονώδη και παυσίπονη δράση. Το έλαιο του manuka είναι αποτελεσματικό απέναντι σε βακτήρια που προκαλούν περιοδοντίτιδα και τερηδόνα, και βοηθούν στη βελτίωση της στοματικής υγείας με τη λύση των βακτηριακών τοιχωμάτων (Maddocks-Jennings et al. 2009).

5.10. Τοπικά Εφαρμοζόμενες Μη Φαρμακευτικές Μέθοδοι

5.10.α. Κρυοθεραπεία

Η τοπική ψύξη του στοματικού βλεννογόνου μπορεί να είναι μια λύση στην πρόληψη της βλεννογονίτιδας. Θεωρητικά η κρυοθεραπεία οδηγεί σε αγγειοσυστολή και ελάττωση της αιματικής ροής στη στοματική κοιλότητα και συνεπώς ελάττωση της έκθεσης του βλεννογόνου στα χημειοθεραπευτικά. Είναι επίσης πιθανό να ελαττώνει τη μεταβολική λειτουργία των επιθηλιακών και των βασικών κυττάρων του βλεννογόνου κάνοντάς τα λιγότερο επιρρεπή στις χημειοθεραπευτικές βλάβες (Lilleby et al. 2006).

5.10.β. Laser

Το laser (low energy level) έχει χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας με θετικά αποτελέσματα. Στις δράσεις του αναφέρεται ελάττωση του

πόνου, αντιφλεγμονώδης δράση και επιτάχυνση της αναγέννησης των ιστών (Khoury et al. 2009). Η αναγεννητική και αντιφλεγμονώδης δράση του επιτυγχάνεται με την απορρόφηση της ενέργειας του φωτός από τα μιτοχονδριακά χρωμοσώματα και την επακόλουθη αύξηση της παραγωγής ATP, που προκαλεί αύξηση της πρωτεϊνοσύνθεσης και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η ελάττωση του πόνου επιτυγχάνεται μέσω της δράσης του στα περιφερικά νεύρα. Το laser αλλάζει την πολικότητα της κυτταρικής μεμβράνης και ελαττώνει τη συγκέντρωση του ATP, καταστάσεις που μπορεί να βοηθούν στη διατήρηση της σταθερότητας της κυτταρικής μεμβράνης και κατ' επέκταση στην αύξηση του επιπέδου στον ουδό του πόνου (Simoes et al. 2009), όπως επίσης προκαλεί την απελευθέρωση ενδορφινών και εγκεφαλινών (Simoes et al. 2009, Aurun Maiya et al. 2006).

Στους στοματικούς ιστούς το laser μάλλον διεγείρει τη σύνθεση DNA στους μυοϊνοβλάστες και μετατρέπει τους ινοβλάστες σε μυοϊνοβλάστες γεγονός που μπορεί να προάγει την επούλωση του στοματικού επιθηλίου (Aurun Maiya et al. 2006).

B. Ειδικό μέρος

1. Σκοπός - Μεθοδολογία

1.1. Σκοπός της εργασίας

Στην εργασία αυτή έγινε συστηματική ανασκόπηση των μελετών που αφορούσαν την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας από ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, στις οποίες ο πόνος που προκαλείται από τη βλεννογονίτιδα είχε μετρηθεί ξεχωριστά σαν έκβαση.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ήταν η μελέτη της επίδρασης των φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, στο στοματικό πόνο που αισθάνονται οι ασθενείς, και, η εξαγωγή συμπερασμάτων χρήσιμων ως προς την αντιμετώπισή του στην κλινική πράξη.

1.2. Μεθοδολογία

1.2.α. Μεθοδολογία αναζήτησης

Η αναζήτηση του απαραίτητου υλικού έγινε στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων της Medline από τον Ιανουάριο του 2000 έως και τον Δεκέμβριο του 2010, ενώ η ανάκτηση βασίστηκε στον αλγόριθμο αναζήτησης ("Mucositis"[Mesh] OR "Stomatitis"[MeSH]) AND "Neoplasms"[MeSH] OR "Cancer"[MeSH] AND "Randomized Controlled Trial."[PT]. Από τον αλγόριθμο αυτό προέκυψαν 125 άρθρα και όλα αφορούσαν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Από αυτά απερρίφθησαν:

23 σαν άσχετα με τον τίτλο της μελέτης.

7 που αφορούσαν αμιγώς παιδικούς πληθυσμούς.

3 που αφορούσαν οποιοειδή αναλγητικά.

1 που αφορούσε επισταμένη οδοντιατρική φροντίδα.

62 στα οποία δεν υπήρχε η μέτρηση του πόνου σαν έκβαση.

4 που ενώ οι συγγραφείς ανέφεραν ότι ο πόνος έχει μετρηθεί σαν έκβαση, δεν είχαν δημοσιευμένα τα αποτελέσματά του (Khoury et al. 2009, Peterson et al. 2007, Valcarel et al. 2002, Chiara et al. 2001).

2 άρθρα αφορούσαν την ίδια μελέτη και στην ανασκόπηση αναφέρονται και τα δύο στην ίδια ενότητα (Cella et al. 2003, Giles et al. 2003).

Περαιτέρω αναζήτηση έγινε στη βιβλιογραφία των μελετών που ανακτήθηκαν σε πλήρες κείμενο.

1.2.β. Κριτήρια ένταξης:

Τα άρθρα που συμπεριελήφθησαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση έπρεπε να αφορούν:

Μελέτες φαρμάκων και παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας του στόματος σε ασθενείς που ακολουθούσαν αντινεοπλασματική θεραπεία.

Μελέτες στις οποίες ο πόνος στην στοματική κοιλότητα είχε μετρηθεί ξεχωριστά σαν έκβαση, και τα αποτελέσματα που τον αφορούσαν ήταν δημοσιευμένα.

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες.

Μελέτες με τουλάχιστον 10 ασθενείς.

Μελέτες δημοσιευμένες, στην αγγλική γλώσσα.

1.2.γ. Αποτελέσματα

Από την αναζήτηση προέκυψαν 24 άρθρα που πληρούσαν τις προϋποθέσεις ένταξης στην μελέτη.

Από αυτά έγινε εξαγωγή πληροφοριών που αφορούσαν:

Τον συγγραφέα και το έτος δημοσίευσης του άρθρου.

Τον τύπο αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Το είδος της μελέτης που έγινε.

Τον συνολικό αριθμό ασθενών και τον αριθμό ασθενών ανά ομάδα παρέμβασης.

Το είδος των παρεμβάσεων που έγιναν για τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας.

Τον τρόπο χορήγησης των παρεμβάσεων.

Τα αποτελέσματα αυτών των παρεμβάσεων στην αίσθηση του πόνου στη στοματική κοιλότητα.

2. Ανασκόπηση μελετών

Στο παρόν κεφάλαιο πραγματοποιείται συγκεντρωτική ανασκόπηση των μελετών που συμπεριελήφθησαν στην έρευνα, βάσει των φαρμάκων και των παρεμβάσεων αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας, με ανεξάρτητη μέτρηση του στοματικού πόνου.

2.1. Αντιμικροβιακοί- Αντισηπτικοί- Αντιφλεγμονώδεις Παράγοντες

2.1.α. Χλωρεξιδίνη

2.1.α.1. Cheng et al. 2006

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή prospective μελέτη (randomized, prospective, double-blind, study).

Σύγκριση στοματικού διαλύματος 0.2% γλουκονικής χλωρεξιδίνης έναντι στοματικού διαλύματος 0.15% υδροχλωρικής βενζυδαμίνης.

14 συμμετέχοντες, 7/7 αντίστοιχα.

Η αγωγή ξεκίνησε την πρώτη ημέρα της ακτινοθεραπείας και συνεχίστηκε για 2 εβδομάδες μετά το τέλος της. Οι ασθενείς έπρεπε να χρησιμοποιούν το διάλυμα κάθε πρωί και βράδυ, μετά το βούρτσισμα των δοντιών τους με τη μέθοδο Bass, για 30 δευτερόλεπτα, χωρίς κατάποση. Ενδιάμεσα έπρεπε να κάνουν πλύσεις με φυσιολογικό ορό κάθε 4 ώρες κατά τη διάρκεια της ημέρας, και να ξεπλένουν το στόμα τους με φυσιολογικό ορό μετά από κάθε γεύμα.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με ιστολογικά ταυτοποιημένο καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοβολία έως 68 Gy σε περίοδο έως 7 εβδομάδες στην περιοχή του όγκου. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με βλεννογονίτιδα βαθμού ≥ 2 , σύμφωνα με το WHO, την ημέρα εισαγωγής στη μελέτη. Ηλικία 18+ ετών.

- **Κλίμακες**

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν η ένταση της βλεννογονίτιδας, η μέτρηση του πόνου, η χρήση αναλγητικών για το στοματοφαρυγγικό πόνο και η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητάς της βλεννογονίτιδας έγινε με την κλίμακα WHO Mucositis Grading System. Ο πόνος μετρήθηκε με μια ενδεκάβαθμη οπτική κλίμακα αυτοαξιολόγησης. Το επίπεδο των αναλγητικών ορίστηκε σε 1 από 3 επίπεδα: μη οποιοειδή, ελαφρά οποιοειδή και ισχυρά οποιοειδή.

- **Αποτελέσματα**

Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι διαφορές που έδωσαν $p < 0.05$.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις μέσες τιμές αντίληψης του πόνου ανάμεσα στις δύο ομάδες, $p > 0.5$, αν και οι τιμές στην ομάδα της βενζυδαμίνης ήταν μικρότερες από αυτές της ομάδας που χορηγήθηκε χλωρεξιδίνη (0-5.3 και 0-7 αντίστοιχα). Ο πόνος εμφανίσθηκε περίπου στην 11^η ημέρα, έφτασε στην αιχμή του ανάμεσα στην 32^η και 50^η

ημέρα και άρχισε να υποχωρεί από την 53^η έως την 60^η ημέρα σε όλους τους ασθενείς. Δεν υπήρξε επίσης στατιστικά σημαντική διαφορά στη χρήση αναλγητικών. Στο 57% των ασθενών της ομάδας της χλωρεξιδίνης και στο 43% της ομάδας της βενζυδαμίνης χορηγήθηκαν ήπια οποιοειδή αναλγητικά (κωδεΐνη).

Ο βαθμός της βλεννογονίτιδας είχε στατιστικά σημαντική σχέση με την ένταση του πόνου, $p < 0.01$. Επίσης στατιστικά σημαντική σχέση βρέθηκε ανάμεσα στην ένταση του πόνου και το βαθμό της δυσφαγίας, $p < 0.01$.

- **Σχολιασμός**

Η προληπτική χρήση της βενζυδαμίνης έδωσε χαμηλότερες, αν και μη στατιστικά σημαντικές, τιμές στον στοματικό πόνο.

2.1.β. Isegaran

2.1.β.1. Trotti et al. 2004

- **Μέθοδος**

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη (randomized double-blind placebo-controlled study).

Σύγκριση 9mg isegapan σε υδατικό διάλυμα 0.3% και βασική φροντίδα στοματικής υγιεινής (SOC), σε σχέση με placebo (μόνο υδατικό διάλυμα) και SOC, ή μόνο SOC, σε αναλογία ασθενών 3:2:1. Isegapan έλαβε συνολικά το 50% των ασθενών.

511 συμμετέχοντες, 253/171/87 αντίστοιχα.

Η χορήγηση του φαρμάκου ξεκίνησε μέσα στις 3 μέρες πριν και 2 μέρες μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας, και συνεχίστηκε καθημερινά μέχρι το τέλος της ακτινοθεραπείας. Στοματικές πλύσεις 6 φορές την ημέρα για όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς είχαν ξεπλύνει πρώτα το στόμα τους με νερό, έκαναν πλύσεις με το διάλυμα παρέμβασης να καλυφθεί όλος ο βλεννογόνος, έκαναν μετά γαργάρες για 2 λεπτά και κατάπιναν. Τοπικά αναισθητικά, Kaopectate και αντιόξινα που περιείχαν αργίλιο ή μαγνήσιο δεν επιτρέπονταν για 30 λεπτά πριν και 15 λεπτά μετά τη χορήγηση κάθε δόσης.

Η βασική φροντίδα στοματικής υγιεινής περιελάμβανε πλύσεις με διαλύματα αλατιού και σόδας. Στους ασθενείς που υπήρξε ένδειξη συνταγογραφήθηκαν αντιμυκητιασικοί και άλλοι αντιμικροβιακοί παράγοντες.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με ιστοπαθολογική διάγνωση καρκίνου κεφαλής-τραχήλου, προγραμματισμένοι να λάβουν τουλάχιστον 60 Gy σε τουλάχιστον τρεις περιοχές μεγέθους $\geq 2\text{cm}^2$, στο στοματικό βλεννογόνο ή στο στοματοφάρυγγα. Οι ασθενείς δεν έπρεπε να έχουν βλεννογονίτιδα στην αρχή της μελέτης ενώ έπρεπε να είναι ικανοί να κάνουν στοματικές πλύσεις. Ηλικία ≥ 18 ετών.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν το ποσοστό των ασθενών της ομάδας παρέμβασης και του placebo που δεν ανέπτυξε βλεννογονίτιδα. Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η μέγιστη ένταση της βλεννογονίτιδας, η μέγιστη ένταση του στοματικού πόνου και η μέγιστη δυσκολία κατάποσης.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας έγινε με τη χρήση της κλίμακας NCI/CTC scale for mucositis due to radiation και του πόνου με τη χρήση ενδεκάβαθμης κλίμακας αυτοαξιολόγησης.

- Αποτελέσματα

Στατιστικά σημαντικές θεωρούνται οι διαφορές που δίνουν $p < 0.05$.

Η ένταση του πόνου δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και την placebo (μέση ένταση πόνου 2.8/2.7 αντίστοιχα, $p = 0.986$), όπως και το

ποσοστό ημερών χρήσης οπιοειδών ($p=0.862$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές εμφανίστηκαν ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και την ομάδα βασικής φροντίδας στοματικής υγιεινής. Η μέση ένταση πόνου ήταν 2.8/3.2 αντίστοιχα, $p=0.036$ και το ποσοστό ημερών χρήσης οπιοειδών ήταν 50%/60%, $p=0.037$.

- Σχολιασμός

Για τους ασθενείς που δεν πήραν isegapan ή placebo αλλά εφάρμοσαν μόνο το πρωτόκολλο στοματικής υγιεινής η μελέτη δεν ήταν τυφλή.

2.1.β.2. Giles et al. 2004

- Μέθοδος

Phase III, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή, με placebo ελεγχόμενη δοκιμή (phase III, double blind placebo controlled trial).

Σύγκριση υδατικού διαλύματος Isegapan 0.3% έναντι placebo.

502 συμμετέχοντες, 251/251 αντίστοιχα.

Οι ασθενείς θα έκαναν στοματικές πλύσεις και γαργάρες με 3ml στοματικό διάλυμα Isegapan (9mg) ή placebo, έξι φορές την ημέρα, αφού πρώτα είχαν ξεπλύνει το στόμα τους με νερό. Το στοματικό διάλυμα θα έπρεπε να κρατηθεί στη στοματική κοιλότητα για 2 λεπτά και κατόπιν να καταποθεί. Η λήψη άρχισε την ημέρα της χημειοθεραπείας ή της ακτινοβολίας με διάρκεια τουλάχιστον 10 ημερών, μέχρι συνολικά 21 ημέρες.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία με 50% επίπτωση βαθμού ≥ 2 (κλίμακα NCI/CTC), χωρίς προϋπάρχουσα βλεννογονίτιδα. Ηλικία 7+ ετών.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση το ποσοστό των ασθενών που δεν ανέπτυξαν βλεννογονίτιδα βαθμού ≥ 2 . Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η αιχμή της έντασης του πόνου, η δυσκολία στην κατάποση και η χρήση οπιοειδών αναλγητικών. Η βλεννογονίτιδα μετρήθηκε με την NCI/CTC κλίμακα και ο πόνος με αναλογική κλίμακα διαβάθμισης 0-10.

- Αποτελέσματα

Οι μέσες τιμές του πόνου είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά, $p=0.028$, με τιμές 1.0 ± 1.2 και 1.2 ± 1.3 στις ομάδες isegapan και ελέγχου αντίστοιχα. Οι ανώτατες τιμές πόνου δεν

είχαν διαφορά, $p=0.078$. Διαφορές επίσης δεν υπήρξαν στη χρήση οπιοειδών αναλγητικών, $p=0.902$.

- Σχολιασμός

Το isegapan επίσης ελάττωσε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τη μέση ένταση δυσκολίας στην κατάποση $p=0.044$, αλλά όχι τις ανώτατες τιμές ($p=0.091$).

2.1.β.3. Giles et al. 2003 & Cella et al. 2003

- Μέθοδος

Phase III, τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή, με placebo ελεγχόμενη δοκιμή (phase III, double blind placebo controlled trial).

Σύγκριση υδατικού διαλύματος Isegapan 0.3% έναντι placebo.

323 συμμετέχοντες, 163/160 αντίστοιχα.

Οι ασθενείς θα έκαναν στοματικές πλύσεις και γαργάρες με 3ml στοματικό διάλυμα Isegapan (9mg) ή placebo, έξι φορές την ημέρα, αφού πρώτα είχαν ξεπλύνει το στόμα τους με νερό. Το στοματικό διάλυμα θα έπρεπε να κρατηθεί στη στοματική κοιλότητα για 2 λεπτά και κατόπιν να καταποθεί. Η λήψη άρχισε την ημέρα της χημειοθεραπείας και είχε διάρκεια 21-28 ημέρες, ανάλογα το επίπεδο των ουδετερόφιλων και την επούλωση του βλεννογόνου.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία με 50% επίπτωση βαθμού ≥ 2 (κλίμακα NCI/CTC), χωρίς προϋπάρχουσα βλεννογονίτιδα. Ηλικία 7+ ετών.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση η παρουσία της βλεννογονίτιδας την 21^η ημέρα της μελέτης. Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η αιχμή της έντασης του πόνου, η δυσκολία στην κατάποση, οι ημέρες με εμπύρετη ουδετεροπενία και η διάρκεια της βλεννογονίτιδας ανάμεσα στους ασθενείς που την ανέπτυξαν. Η βλεννογονίτιδα μετρήθηκε με την NCI/CTC κλίμακα και ο πόνος με αναλογική κλίμακα διαβάθμισης 0-10.

- Αποτελέσματα

Οι ανώτατες τιμές του πόνου είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά, στις ανώτατες και μέσες τιμές στοματικού πόνου ($p=0.041$ και $p=0.039$ αντίστοιχα), στην ανώτατη τιμή πόνου στο λαιμό $p=0.048$ και στην αιχμή του πόνου κατά την κατάποση $p=0.041$. Ο πόνος στη

στοματική κοιλότητα ήταν αμελητέος στην αρχή της έρευνας. Η κορύφωσή του έγινε ανάμεσα στη 14^η και 16^η ημέρα και κατόπιν ελαττώθηκε. Ανάλογη ήταν η πορεία της στοματίτιδας και της δυσφαγίας. Όσο αυξανόταν ο πόνος αυξανόταν και η παρεντερική χρήση οπιοειδών αναλγητικών. Σε κάθε μονάδα αύξησης του πόνου αντιστοιχούσε μια αύξηση περίπου 0.7 ημέρες στην παρεντερική χρήση οπιοειδών. Το Isegagan ελάττωσε τα ανώτερα επίπεδα πόνου σε σχέση με το placebo ($p=0.041$). Μόνο το 6% των ασθενών στην ομάδα παρέμβασης είχε ένταση πόνου 9-10, συγκριτικά με το 15% της ομάδας ελέγχου. Αντίθετα πόνο 7-8 ένιωσαν το 13.5% και το 8.7% των ασθενών αντίστοιχα. Συνολικά στην ομάδα παρέμβασης οι ασθενείς με ένταση πόνου 7-10 ήταν 31 (19.1%) ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 38 (23.7%). Αυτή η διαφορά αναλογεί σε ελάττωση 67% στον αριθμό των ασθενών που πήραν οπιοειδή παρεντερικά για συνολικά μεγαλύτερο διάστημα.

Δεν υπήρχαν διαφορές στις ημέρες ενδοноσομειακής νοσηλείας.

- **Σχολιασμός**

Σε 98 ασθενείς λείπουν ερωτηματολόγια στο τέλος της έρευνας. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν αναφέρει πόνο στις τελευταίες τους αξιολογήσεις, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς αυτοί μάλλον είχαν θεραπευθεί, ενώ όσοι εξακολουθούσαν να νιώθουν πόνο συνέχιζαν τη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων

Η τάση της αύξησης των ασθενών που ένιωθαν πόνο 7-8 στην ομάδα παρέμβασης φανερώνει την ικανότητα του Isegagan να ελαττώνει το μέγιστο του πόνου σε μικρότερο βαθμό, παρά να το εξαλείφει εντελώς

2.1.γ. Αντιβιοτικά

2.1.γ.1. El-Sayed et al. 2002

- **Μέθοδος**

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (randomized, double-blind, Phase III, placebo-controlled clinical trial).

Σύγκριση τροχίσκων BCoG (Bacitracin Clotrimazole Gentamicin) έναντι τροχίσκων placebo.

Οι τροχίσκοι περιείχαν: bacitracin 6mg, clotrimazole 10mg και gentamicin 4mg, όπως και μη φαρμακευτικά συστατικά.

137 συμμετέχοντες, 69 /68 αντίστοιχα.

Η δοσολογία ήταν 1 τροχίσκος την ημέρα από την έναρξη ως το τέλος της ακτινοθεραπείας.

Στους ασθενείς έγινε σύσταση για καλή στοματική υγιεινή και χρήση διαλυμάτων σόδας, βενζιδαμίνης, ζελέ ξυλοκαΐνης και αναλγητικών διαλυμάτων παρακεταμόλης/ κωδεΐνης ή μορφίνης. Αντιβιοτικά και αντιμυκητιασικά δίνονταν μετά από καλλιέργειες και μετρήσεις ευαισθησίας. Σε όλους τους ασθενείς δόθηκαν οδηγίες διατροφής. Συμπληρώματα διατροφής δόθηκαν σε όσους ασθενείς δεν μπορούσαν να προσλάβουν τις απαραίτητες θερμίδες. Όταν ήταν αναγκαίο η διατροφή γινόταν μέσω διασωλήνωσης..

- **Κριτήρια ένταξης**

Ασθενείς με ιστολογικά ταυτοποιημένο πρωτοπαθή καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοβολία σε τουλάχιστον δυο περιοχές στο στόμα. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με υπερευαισθησία στα φάρμακα. Επίσης ασθενείς που είχαν επρόκειτο να λάβουν και χημειοθεραπεία ή που είχαν λάβει χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία στο ανώτερο αναπνευστικό.

- **Κλίμακες**

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν η ένταση της βλεννογονίτιδας, η μέτρηση του πόνου, η απώλεια βάρους, ο αριθμός των ημερών θεραπείας που χάθηκαν.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας έγινε με την κλίμακα OMAS. Ο πόνος μετρήθηκε με μια τετράβαθμη οπτική κλίμακα αυτοαξιολόγησης.

- **Αποτελέσματα**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αντίληψη του πόνου ανάμεσα στις δύο ομάδες, $p=0.2$.

- **Σχολιασμός**

Οι ίδιοι οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η προφυλακτική χρήση αντιμικροβιακών τροχίσκων δεν είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της βλεννογονίτιδας από ακτινοθεραπεία.

2.1.γ.2. Wijers et al. 2001

- **Μέθοδος**

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή με placebo ελεγχόμενη μελέτη (randomized double-blind placebo-controlled study).

Σύγκριση χορήγησης πάστας PTA έναντι placebo. Η πάστα PTA περιείχε 0.2% Polymixin E sulfate, 0.18 Tobramycin και 1% Amphotericin B.

77 συμμετέχοντες, 39/38 αντίστοιχα.

Χορήγηση 1gr πάστας PTA ή placebo, 4 φορές την ημέρα ξεκινώντας τρεις ημέρες πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας και συνεχιζόμενη μέχρι το τέλος της.

- **Κριτήρια ένταξης**

Ασθενείς με ιστολογικά ταυτοποιημένο καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοθεραπεία. Εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με WHO performance score 3 ή 4 και ασθενείς που είχαν λάβει ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία ή θεραπεία με αντιβιοτικά τις τελευταίες εβδομάδες πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας.

- **Κλίμακες**

Η αρχική έκβαση που μετρήθηκε ήταν ο βαθμός της βλεννογονίτιδας, μετά 3 εβδομάδες ακτινοθεραπείας. Επίσης μετρήθηκε η ένταση του πόνου.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας έγινε χρησιμοποιώντας την πεντάβαθμη κλίμακα van der Schueren scoring system. Ο πόνος μετρήθηκε με τη χρήση πεντάβαθμης (1-5) κλίμακας αυτοαξιολόγησης. Η διάρκεια του πόνου εκφράσθηκε σε κλίμακα 3 βαθμών (καθόλου πόνος, περιστασιακά επώδυνος ή συνεχώς επώδυνος βλεννογόνο).

- **Αποτελέσματα**

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα αποτελέσματα ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου.

- **Σχολιασμός**

Οι συγγραφείς αναφέρουν συμπερασματικά ότι τα Gram αρνητικά βακτήρια δεν έχουν σοβαρό ρόλο στην παθογένεση της βλεννογονίτιδας.

2.1.δ. Αντιφλεγμονώδη

2.1.δ.1. Epstein et al. 2001

- **Μέθοδος**

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (randomized double-blind parallel-group placebo-controlled clinical trial.).

Σύγκριση στοματικού διαλύματος βενζυδαμίνης 0.15% έναντι διαλύματος placebo.

31 συμμετέχοντες, 16 /15 αντίστοιχα.

Στοματικές πλύσεις 15ml για 2 λεπτά 4-8 φορές την ημέρα. Οι πλύσεις ξεκίνησαν πριν την ακτινοθεραπεία και συνεχίστηκαν δύο εβδομάδες μετά το τέλος της.

Στους ασθενείς έγινε σύσταση για καλή στοματική υγιεινή και χρήση φθοριούχων. Άλλα στοματικά διαλύματα όπως χλωρεξιδίνη απαγορεύονταν.

Όταν παρουσιαζόταν ανάγκη γινόταν συνταγογράφηση αναλγητικών για τον πόνο στη στοματική κοιλότητα.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με άλγος καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοβολία τουλάχιστον 5000 Gy αν υπήρχαν τουλάχιστον δυο περιοχές στο στόμα που θα λάμβαναν ακτινοβολία. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με υπερευαισθησία στο φάρμακο ή στα NSAIDs, προϋπάρχουσα βλεννογονίτιδα, που είχαν λάβει πειραματική φαρμακευτική αγωγή μέσα στις τελευταίες 30 ημέρες από την έναρξη της μελέτης ή χρόνιοι χρήστες αναλγητικών από άλλες παθολογικές καταστάσεις, έγκυες και φυλακισμένοι. Ηλικία 18-80 ετών.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η πρόληψη της βλεννογονίτιδας. Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η μέτρηση του πόνου και η λήψη αναλγητικών για την ανακούφισή του, η αλλαγή βάρους, η αναβολή ή διακοπή της ακτινοβολίας και η υποστηρικτική λήψη τροφής.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητάς της βλεννογονίτιδας έγινε σε 14 περιοχές στο στόμα, με μια κλίμακα 4 σημείων όπου: 0=φυσιολογικός ή επουλωμένος βλεννογόνας, 1=ερύθημα, 2=απλό έλκος/ ψευδομεμβράνη μικρότερα από 1cm, 3=απλό έλκος /ψευδομεμβράνη μεγαλύτερα από 1cm ή πολλαπλά έλκη/ψευδομεμβράνες. Ο πόνος μετρήθηκε με μια κλίμακα αυτοαξιολόγησης 7 σημείων όπου 0=καθόλου, 1=ελάχιστος, 2=ελαφρής, 3=μέτριος, 4=αρκετός, 5=ισχυρός, 6=αβάσταχτος.

- Αποτελέσματα

Στην ομάδα της βενζυναμίδης υπήρξε ελάττωση του πόνου σε ηρεμία κατά 25.8% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, $p=0.064$. Ο πόνος κατά τη διάρκεια των γευμάτων δεν ελαττώθηκε αρκετά. Η χρήση αναλγητικών είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στις δυο ομάδες, με $p=0.031$ στα μη οπιοειδή αναλγητικά, $p=0.003$ στα ελαφρά οπιοειδή και $p=0.018$ στα ισχυρά οπιοειδή.

Οι παρενέργειες που εμφανίστηκαν ήταν παρόμοιες και στις δυο ομάδες και δεν φαινόταν να οφείλονται στην φαρμακευτική αγωγή.

- Σχολιασμός

Δεν δίνονται οι τιμές της μέτρησης του πόνου, αλλά μόνο το ποσοστό ελάττωσης.

Η βενζυδαμίνη δεν ήταν δραστική στις περιπτώσεις λήψης δόσεων ακτινοβολίας μεγαλύτερων των 220Gy την ημέρα.

Η αναλγητική δράση της βενζυναμίδης μπορεί να επηρέασε την αίσθηση του πόνου.

2.2. Κυτοκίνες

2.2.α. GM-CSF

2.2.α.1. Dazzi et al. 2003

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη (randomized double-blind placebo-controlled study).

Σύγκριση στοματικού διαλύματος GM-CSF 150 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$ σε 100 cm^3 αποστειρωμένου νερού έναντι 100 cm^3 αποστειρωμένου νερού σαν placebo σε 4 δόσεις την ημέρα.

90 συμμετέχοντες, 46/44 αντίστοιχα.

Στοματικές πλύσεις 1 λεπτό κάθε φορά. Οι πλύσεις ξεκίνησαν την ημέρα μετά το τέλος της χημειοθεραπείας και συνεχίστηκαν ή μέχρι την ανάκαμψη του μυελού των οστών (ουδετερόφιλα $> 500/\text{mm}^3$) ή μέχρι την επούλωση της βλεννογονίτιδας.

Σε όλους τους ασθενείς δόθηκε συντηρητική προφυλακτική θεραπεία με 0.2% χλωρεξιδίνη και αμφοτερικίνη B.

Σε όλους τους ασθενείς δόθηκε υποδόρια G-CSF 300 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς νοσηλευόμενοι για υψηλής δόσης χημειοθεραπεία με αυτόλογη μεταμόσχευση περιφερικών αιμοποιητικών κυττάρων. Ηλικία 14+ ετών.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η πρόληψη της βλεννογονίτιδας. Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η μέτρηση του πόνου και η λήψη αναλγητικών για την ανακούφισή του. Η λήψη οπιοειδών χρησιμοποιήθηκε και σαν αντικειμενικό μέτρο της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητάς της βλεννογονίτιδας έγινε με τη χρήση της κλίμακας NCI-CTC και του πόνου με τη χρήση της δεκάβαθμης κλίμακας αυτοαξιολόγησης VAS.

- Αποτελέσματα

Το 87% από την ομάδα παρέμβασης και το 84% της ομάδας ελέγχου ένοιωσε πόνο. Το 33% (15/46) από την ομάδα παρέμβασης και το 43% (19/44) είχε πόνο που χρειαζόταν οπιοειδή. Ο μέσος όρος ημερών με πόνο ήταν 9.7(± 5.6) και 8.4(± 4.1) αντίστοιχα.

- Σχολιασμός

Δεν δίνονται οι τιμές της μέτρησης του πόνου, αλλά αναφέρεται ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη μέτρηση του πόνου ή στη χρήση οπιοειδών.

Η χορήγηση G-CSF σε όλους τους ασθενείς μπορεί να επηρέασε την επίδραση του GM-CSF. Ίδια επίδραση μπορεί να είχε και η χρήση χλωρεξιδίνης από όλους τους ασθενείς.

2.2.α.2. Saarilahti et al. 2002

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή prospective μελέτη τρίτης φάσης (randomized double-blind phase III study).

Σύγκριση στοματικού διαλύματος GM-CSF 150 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$ σε 100cm³ αποστειρωμένου νερού έναντι 4 g/ημέρα σουκραλφάτης σε 100cm³ αποστειρωμένου νερού, σε 4 δόσεις την ημέρα.

40 συμμετέχοντες, 21/19 αντίστοιχα.

Στοματικές πλύσεις άρχισαν αφού η δόση της ακτινοβολίας έφτασε τα 10 Gy και διήρκεσαν μέχρι το τέλος της ακτινοθεραπείας. Τα στοματικά διαλύματα τα χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς κατά τη διάρκεια της εβδομάδας και όχι τα Σαββατοκύριακα. Οι ασθενείς αφού είχαν καθαρίσει το στόμα τους με νερό, έκαναν πλύσεις για 3 λεπτά κάθε φορά και μετά κατάπιναν τα διαλύματα. Η χρήση διαλυμάτων λιδοκαΐνης, αναλγητικών και αντιβιοτικών επιτρεπόταν όταν υπήρχε ένδειξη.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς προγραμματισμένοι να λάβουν μετεγχειριστική ακτινοβολία ολικής δόσης $\geq 50\text{Gy}$ (περίπου 5-6 εβδομάδες) στο στοματικό και στοματοφαρυγγικό βλεννογόνο. Ασθενείς με χρόνιες αυτοάνοσες ή φλεγμονώδεις νόσους είχαν αποκλεισθεί. Επίσης είχαν αποκλεισθεί ασθενείς που είχαν λάβει και άλλη αντινεοπλασματική θεραπεία συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, πριν, κατά τη διάρκεια ή και 4 εβδομάδες μετά την ακτινοθεραπεία. Κανένας ασθενείς δεν είχε λάβει ξανά GM-CSF.

- Κλίμακες

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν η βαρύτητα της βλεννογονίτιδας, η ένταση του πόνου και τα επίπεδα της προαλβουμίνης στο αίμα και τον ορό.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας έγινε με τη χρήση της κλίμακας RTOG acute radiation morbidity scoring criteria και του πόνου με τη χρήση της ενδεκάβαθμης κλίμακας αυτοαξιολόγησης VAS.

- **Αποτελέσματα**

Όλοι οι ασθενείς ένιωσαν πόνο ποικίλου βαθμού κατά τη διάρκεια της θεραπείας, που άρχισε να αυξάνει μετά την πρώτη εβδομάδα και έφτασε το μέγιστο κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας, περίπου στην 6^η εβδομάδα. Ο πόνος ήταν ελαφρώς ηπιότερος στην ομάδα του GM-CSF ($p=0.058$), και η διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες είχε την τάση να αυξάνεται προς το τέλος της ακτινοθεραπείας. Δεν υπήρξαν διαφορές στη συνταγογράφηση λιδοκαΐνης, αλλά υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0.042$) στη συνταγογράφηση οπιοειδών, όπου συνταγογραφήθηκαν σε 4 ασθενείς από την ομάδα της σουκραλφάτης και σε κανένα από την ομάδα του GM-CSF.

- **Σχολιασμός**

Οι τιμές της μέτρησης του πόνου δίνονται σε γράφημα, όπου είναι δύσκολο να προσδιορισθούν οι ακριβείς μετρήσεις.

Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες που να σχετίζονται με τα στοματικά διαλύματα σε καμία ομάδα.

2.2.α.3. Sprinzl et al. 2001

- **Μέθοδος**

Randomized prospective parallel grouped phase II clinical trial.

Σύγκριση 250 ml στοματικού διαλύματος GM-CSF περιεκτικότητας 400 μg /ημέρα έναντι 250ml /ημέρα διαλύματος υδροκορτιζόνης με παντοκαΐνη.

35 συμμετέχοντες, 17/18 αντίστοιχα.

Οι οδηγίες ήταν πλύσεις και μετά κατάποση για μια ώρα, μια φορά την ημέρα. Οι πλύσεις ξεκίνησαν με την εμφάνιση του ερυθήματος και συνεχίστηκαν μέχρι την επούλωση της βλεννογονίτιδας.

Σε όλους τους ασθενείς δόθηκαν οδηγίες για στοματική υγιεινή και αποφυγή αλκοολούχων ποτών, καπνού, πολύ κρύων, πολύ ζεστών ή πολύ πικάντικων φαγητών.

Όλοι οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν σε όλη τη διάρκεια της θεραπείας, τρεις τουλάχιστον φορές την ημέρα στοματικό διάλυμα που περιείχε cional kreussler και bepanthen. Από την έναρξη του ερυθήματος και μετά προστέθηκε στοματικό διάλυμα με αντιβιοτικά και νυστατίνη.

Σε όλους συστάθηκε να μη φορούν τις οδοντοστοιχίες τους κατά τη διάρκεια της χημειοακτινοθεραπείας.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς νοσηλεύόμενοι για προχωρημένο καρκίνο κεφαλής-τραχήλου (σταδίου III, IV), χωρίς προηγούμενη θεραπεία.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η πρόληψη της βλεννογονίτιδας.

Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η μέτρηση του πόνου και η επίπτωση δευτερογενών λοιμώξεων.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητάς της βλεννογονίτιδας έγινε με τη χρήση της κλίμακας WHO και του πόνου με τη χρήση της εκατοντάβαθμης κλίμακας αυτοαξιολόγησης VAS.

- Αποτελέσματα

Τιμές του $p < 0.05$ ήταν στατιστικά σημαντικές.

Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αντίληψη του πόνου (1^η εβδομάδα = 0.613, 2^η εβδομάδα $p = 0.386$, 3^η εβδομάδα $p = 0.483$) αν και στο γράφημα φαίνεται να υπάρχει μια τάση μικρότερων τιμών στην ομάδα παρέμβασης..

- Σχολιασμός

Δεν δίνονται οι απόλυτες τιμές της μέτρησης του πόνου, αλλά υπάρχει γράφημα.

Η μελέτη δεν ήταν τυφλή.

2.2.β. Immunokine (WF 10)

2.2.β.1. Penpattanagul et al. 2007

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη open-label ελεγχόμενη μελέτη (randomized open-label controlled study).

Σύγκριση ενδοφλέβιας χορήγησης WF10 έναντι ομάδας ελέγχου.

13 συμμετέχοντες, 6/7 αντίστοιχα.

Χορήγηση διαλύματος WF10, 0.5mL/kg/ημέρα σε 500mL 5% δεξτρόζης σε νερό. Η χορήγηση έγινε ενδοφλέβια σε περίοδο 4 ωρών, για 5 συνεχόμενες ημέρες, σε συνέχεια της την ακτινοθεραπείας κάθε 3 εβδομάδες και για 3 κύκλους της (αριθμός εβδομάδων ακτινοθεραπείας 6-8). Η πρώτη ημέρα χορήγησης ήταν η έναρξη της ακτινοθεραπείας.

Στην ομάδα ελέγχου έγινε μόνο η ακτινοθεραπεία.

Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκαν αναλγητικά, συμπληρώματα σιδήρου και έγιναν μεταγγίσεις αίματος, αναλόγως των συμπτωμάτων, κατά την εκτίμηση του κλινικού.

- **Κριτήρια ένταξης**

Ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, σταδίου III/IV (τύπου II/III σύμφωνα με τη WHO) που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία, προγραμματισμένοι για ακόλουθη λήψη ακτινοβολίας. Ηλικία 18-75 ετών. Karnofsky performance status $\geq 60\%$, λευκά αιμοσφαίρια $2500/\text{mm}^3$, αιμοπετάλια $80000/\text{mm}^3$ και αιμογλοβίνη 10.0g/dL , με ικανοποιητική ηπατική και νεφρική λειτουργία.

- **Κλίμακες**

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν η ένταση και η επίπτωση της βλεννογονίτιδας, του πόνου, της δυσφαγίας, της αλλοίωσης της γεύσης, της απώλειας βάρους και οι μειώσεις ή καθυστερήσεις στην ακτινοθεραπεία.

Οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η NCI/CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Effects) και η RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria for mucus membranes.

- **Αποτελέσματα**

Ο πόνος βαθμού ≥ 2 στη στοματική κοιλότητα δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες, $p=0.429$. Οι ασθενείς και στις δυο ομάδες δεν ανέφεραν πόνο έντασης ≥ 2 μέχρι την τρίτη εβδομάδα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι την 7^η εβδομάδα πόνο βαθμού ≥ 2 ένοιωσαν 5 από τους 6 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου, και μόνο 1 από τους 5 ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης.

2.3. Αυξητικοί παράγοντες

2.3.α. Παλιφερμίνη

2.3.α.1. Vadhan-Raj et al. 2010

- **Μέθοδος**

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo δοκιμή (randomized double-blind placebo-controlled trial.).

Σύγκριση ενδοφλέβιας χορήγησης παλιφερμίνης έναντι placebo.

48 συμμετέχοντες, 32/16 αντίστοιχα.

Χορήγηση εφάπαξ δόσης 180μg/kg ή placebo ενδοφλέβια τρεις ημέρες πριν τη χημειοθεραπεία σε κάθε κύκλο της (μέγιστος αριθμός κύκλων χημειοθεραπείας 6).

Στους ασθενείς συστάθηκαν πλύσεις του στόματος περίπου πέντε φορές την ημέρα με διάλυμα αλατιού και σόδας.

Η χρήση άλλων προληπτικών στοματικών διαλυμάτων δεν ήταν επιτρεπτή. Τα απαραίτητα υποστηρικτικά μέτρα όπως αναλγητικά ή παρεντερική διατροφή, παρεχόντουσαν κατά την εκτίμηση του κλινικού.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με σάρκωμα, προγραμματισμένοι να λάβουν χημειοθεραπεία, με ικανοποιητική ηπατική, νεφρική λειτουργία και μυελού των οστών. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ιστορικό πυελικής ακτινοβολήσης, καρδιακών ασθενειών κλινικά σημαντικών και αυτοί που είχαν χειρουργηθεί μέσα στις δυο εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας.

Ηλικία 15-65 ετών. Karnofsky performance status $\geq 80\%$.

- Κλίμακες

Η αρχική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η επίπτωση της βλεννογονίτιδας, βαθμού 2 ή παραπάνω. Άλλες εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν η διάρκεια της βλεννογονίτιδας, η χρήση οπιοειδών αναλγητικών, η απώλεια βάρους και η μειώσεις ή καθυστερήσεις στη χημειοθεραπεία.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας έγινε χρησιμοποιώντας την WHO oral toxicity scale και την Common Terminology Criteria for Adverse Effects. Ο πόνος μετρήθηκε με τη χρήση εντεκάβαθμης κλίμακας αυτοαξιολόγησης.

- Αποτελέσματα

Ο πόνος στη στοματική κοιλότητα είχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες. Οι τιμές του είχαν μέσο όρο 1 (0-7) στην ομάδα παρέμβασης και 5 (0-10) στην ομάδα ελέγχου, $p=0.002$. Οι ασθενείς της ομάδας που χρησιμοποίησε παλιφερμίνη χρησιμοποίησαν λιγότερα οπιοειδή αναλγητικά από την ομάδα ελέγχου (ανά κύκλο ισοδύναμα μορφίνης 28 mg έναντι 161mg αντίστοιχα, $p=0.013$).

- Σχολιασμός

Οι ασθενείς που εμφάνισαν βλεννογονίτιδα βαθμού 3 ή 4 ακολούθησαν δεύτερο open label κύκλο χορήγησης παλιφερμίνης.

2.3.β. Ρεπιφερμίνη

2.3.β.1. Freytes et al. 2004

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή ελεγχόμενη με placebo I/II σταδίου μελέτη (randomized, double-blinded, placebo-controlled phase I/II study).

Σύγκριση ρεπιφερμίνης 25% mg/kg, 50%mg/kg και placebo, ενδοφλεβίως.

42 συμμετέχοντες, 14/14/14 αντίστοιχα.

Ενδοφλέβια χορήγηση ρεπιφερμίνης 25%mg/kg, 50%mg/kg ή placebo σε μια δόση την ημέρα για 3 ημέρες πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Αφού πραγματοποιήθηκε η χημειοθεραπεία και η μεταμόσχευση η χορήγηση ξανάρχισε για 10 ημέρες.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς προγραμματισμένοι για μεταμόσχευση αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων, με χημειοθεραπεία σχετιζόμενη με NCI/CTC βλεννογονίτιδα βαθμού 3 ή περισσότερο σε τουλάχιστον 50% των ασθενών. Οι ασθενείς δεν είχαν περιοδοντίτιδα ή σοβαρή χρόνια οδοντική νόσο. Ηλικία 18+ ετών. Karnofsky performance status $\geq 70\%$.

Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, με ορατά στοματικά έλκη, σε εγκυμοσύνη, πιθανή εγκυμοσύνη ή θηλασμό, ιστορικό αλλεργίας σε προϊόντα από *Escherichia-Coli*, με posterior subcapsular cataract, ιστορικό θυρεοειδοπάθειας (εκτός υποθυρεοειδισμού που ελέγχεται επαρκώς) και ασθένειες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την πορεία της μελέτης.

- Κλίμακες

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν η επίπτωση της βλεννογονίτιδας βαθμού 2-4, η ένταση και η διάρκεια του στοματοφαρυγγικού πόνου και του πόνου κατά την κατάποση.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας έγινε με τη χρήση της πεντάβαθμης κλίμακας NCI/CTC mucositis toxicity scale for bone marrow transplant studies και της κλίμακας OMAS (Oral. Mucositis Assessment Scale). Η μέτρηση του πόνου έγινε με τη χρήση αριθμητικής εντεκάβαθμης κλίμακας αυτοαξιολόγησης.

- Αποτελέσματα

Στη μέτρηση της μέγιστης έντασης πόνου στη στοματική κοιλότητα δεν υπήρξαν στατιστικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Οι τιμές ήταν 2.9 ± 3.3 στην ομάδα ρεπιφερμίνης 50mg/kg, 3.6 ± 3.7 στην ομάδα ρεπιφερμίνης 25mg/kg και 4.1 ± 3.3 στην ομάδα του placebo. Οι τιμές του p ήταν: $p=0.34$ για τη ρεπιφερμίνη 50mg/kg σε σχέση με το

placebo και $p=0.75$ για τη ρεπιφερμίνη 25mg/kg σε σχέση με το placebo. Ωστόσο οι τιμές του πόνου κατά την κατάποση είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στη ρεπιφερμίνη 50mg/kg και του placebo, $p=0.044$. Οι τιμές ήταν 2.1 ± 3.2 στην ομάδα ρεπιφερμίνης 50mg/kg, 4.8 ± 4.1 στη ρεπιφερμίνη 25mg/kg και 4.6 ± 3.2 στην ομάδα του placebo.

Η διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ρεπιφερμίνης 25mg/kg και του placebo δεν ήταν στατιστικά σημαντική $p=0.96$.

Στατιστικά σημαντική επίσης ήταν η διαφορά των ημερών χρήσης οπιοειδών εξαιτίας του στοματικού πόνου, ανάμεσα στην ομάδα ρεπιφερμίνης 50mg/kg και στην ομάδα του placebo. Οι τιμές ήταν 1.6 ± 2.7 και 3.9 ± 3.6 αντίστοιχα, $p=0.06$.

- Σχολιασμός

Στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την ομάδα του placebo είχε η ομάδα ρεπιφερμίνης 50mg/kg.

2.4. Αμινοξέα

2.4.α. Γλουταμίνη

2.4.α.1. Cerchietti et al. 2006

- Σχεδιασμός

Μελέτη σε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση αποφασίστηκε η δόση χορήγησης σε σχέση με τις παρενέργειες.

Η δεύτερη (βασική) φάση, ήταν τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη.

Σύγκριση λήψης γλουταμίνης σε μορφή L-alanyl-L-glutamine ενδοφλέβια με placebo.

29 συμμετέχοντες, 14/15 αντίστοιχα.

Διάρκεια 8 εβδομάδων.

Η δοσολογία ήταν 0.4g/kg L-alanyl-L-glutamine σε φυσιολογικό ορό (1:5v/v), 0.1 g/kg/ώρα ενδοφλέβια σε διάρκεια 4 ωρών, ή placebo (φυσιολογικό ορό) στην ίδια δόση, διάλυση και ρυθμό χορήγησης.

Η χορήγηση γινόταν σε διαφορετική γραμμή τις ημέρες της χημειοθεραπείας.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με καρκίνο κεφαλής τραχήλου, προγραμματισμένοι να λάβουν χημειοθεραπεία και ακτινοβολία χωρίς προϋπάρχουσα στοματική νόσο και χωρίς σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς δεν λάμβαναν στεροειδή ή αντιμικροβιακά και κανένας ασθενείς δεν έλαβε μέτρα πρόληψης της βλεννογονίτιδας. Ηλικία 18+ έτη.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η επίπτωση της βλεννογονίτιδας.

Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η επίπτωση του πόνου, η χρήση οπιοειδών, το ποσοστό λήψης ακτινοβολίας (ποσό που δόθηκε/ ποσό που είχε αρχικά υπολογιστεί να δοθεί), η επίπτωση της ενδοноσοκομειακής νοσηλείας λόγω της βλεννογονίτιδας και η ανάγκη για διατροφή με διασωλήνωση λόγω της βλεννογονίτιδας.

Επίσης, η αλλαγή βάρους, η επίπτωση των τοπικών λοιμώξεων και η ανταπόκριση του όγκου.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μετρήθηκε με τις κλίμακες World Heal.th Organization Mucositis Grading System και την Objective Mucositis Score (OMS) για τη βλεννογονίτιδα και ο πόνος με την Verbal. Numeric Rating Scale.

- Αποτελέσματα

Στη στατιστική ανάλυση οι τιμές του p μικρότερες του 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Οι τιμές του πόνου είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες. Οι ασθενείς στην ομάδα της γλουταμίνης ανέφεραν λιγότερο πόνο σε σχέση με τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Η τιμές ήταν 1.3 με εύρος 0-5 και 6.3 με εύρος 5-8.2 αντίστοιχα, $p=0.008$.

Αντίστοιχα η ανάγκη λήψης οπιοειδών για την αντιμετώπιση του πόνου από τη βλεννογονίτιδα ήταν μικρότερη στην ομάδα της γλουταμίνης, $p=0.025$.

Δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην επίπτωση των λοιμώξεων, της νοσηλείας, της αλλαγής βάρους, της ανταπόκρισης του όγκου και της έντασης της ακτινοβολίας που δόθηκε ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες σχετιζόμενες με τα φάρμακα ή τις εγχύσεις. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στα εργαστηριακά αποτελέσματα..

- Σχολιασμός

Η γλουταμίνη χορηγήθηκε σε μορφή διπεπτιδίου γιατί η αρχική μορφή της ήταν ασταθής.

Η ενδοφλέβια χορήγηση επιλέχθηκε για να είναι σταθερή η δόση και σίγουρη η συμμόρφωση των ασθενών.

Η επιλογή φυσιολογικού ορού για placebo έγινε για να ελαττωθεί το πιθανό σφάλμα από τη χρήση άλλων φαρμάκων.

Η δόση που χορηγήθηκε είχε αμελητέα επίδραση διατροφική, θερμιδική ή στην ισορροπία του αζώτου.

2.5. Αντιχολινεργικοί Παράγοντες

2.5.α. Πιλοκαρπίνη

2.5.α.1. Lockhart et al. 2005

- Μέθοδος

Prospective, με placebo-ελεγχόμενη, διπλή τυφλή δοκιμή (prospective, double-blinded, placebo-controlled trial).

Σύγκριση πιλοκαρπίνης σε ταμπλέτες έναντι placebo.

36 συμμετέχοντες, 20/16 αντίστοιχα.

Λήψη ταμπλετών πιλοκαρπίνης ή placebo κάθε 4 ώρες ξεκινώντας στις 7.00 με 8.00 το πρωί για συνολική λήψη τεσσάρων ταμπλετών την ημέρα.

Η αγωγή ξεκίνησε την προηγούμενη της έναρξης της ακτινοχημειοθεραπείας ημέρα και συνεχίστηκε μέχρι που ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων ξεπέρασε τα 500/mm³ ή τουλάχιστον για 48 μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. .

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς προγραμματισμένοι για αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Autologous Blood Stem Cell Transplantation, ABSCT).

Ασθενείς με αλλεργία στην πιλοκαρπίνη, νόσους των σιελογόνων αδένων, φαρμακευτική αγωγή που αλληλεπιδρά με την πιλοκαρπίνη (όπως αντιχολινεργικά, τρικυκλικά), κλινικά σοβαρό άσθμα (απαραίτητη η χρήση αναπνευστήρα), εγκυμοσύνη, οξεία ιρίτιδα και/ή γλαύκωμα κλειστής γωνίας αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Ηλικία 18-64 ετών.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η συνολική επίπτωση, ένταση και διάρκεια της βλεννογονίτιδας. Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η ένταση του πόνου, η λήψη οπιοειδών για την ανακούφισή του, οι διαταραχές διατροφής και ύπνου και η ξηροστομία.

Η μέτρηση της βλεννογονίτιδας και των επιπτώσεών στη στοματική κοιλότητα έγινε με μια τροποποιημένη εκδοχή της κλίμακας Southwest Oncology Group (SWOG). Η μέτρηση του πόνου και της ξηροστομίας έγινε με χρήση οπτικής αναλογικής κλίμακας αυτοαξιολόγησης (VAS).

- Αποτελέσματα

Στη στατιστική ανάλυση τιμές του p μικρότερες του 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ένταση του πόνου ή στη διάρκειά του ανάμεσα στις δύο ομάδες. Επίσης δεν υπήρξε διαφορά στη χρήση οπιοειδών.

- Σχολιασμός

Οι τιμές για τον πόνο δίνονται σε γράφημα και το p δεν αναφέρεται.

2.6. Παράγοντες που Επιδρούν στο Μεταβολισμό

2.6.α. Actovegin

2.6.α.1. Wu et al. 2010

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη prospective δοκιμή (randomized prospective trial.).

Σύγκριση Actovegin 1200mg σε 250ml διαλύματος γλυκόζης 5% ή 250ml φυσιολογικού ορού 0.9% έναντι διαλύματος placebo.

160 συμμετέχοντες, σε τρεις ομάδες: πρόληψης, θεραπείας και ελέγχου, 53/55/52 αντίστοιχα.

Ενδοφλέβια έγχυση μια φορά την ημέρα, πέντε φορές την εβδομάδα, μέχρι το τέλος της ακτινοθεραπείας. Η ομάδα πρόληψης πήρε το Actovegin από την πρώτη ημέρα της

ακτινοθεραπείας, η ομάδα θεραπείας αφού εμφανίστηκε βλεννογονίτιδα 2^{ου} βαθμού ενώ η ομάδα ελέγχου δεν πήρε καθόλου.

Στους ασθενείς έγινε σύσταση να κάνουν στοματικές πλύσεις καθημερινά χρησιμοποιώντας χλωρεξιδίνη κατά την ακτινοθεραπεία. Στεροειδή και αντιβιοτικά επιτρέπονταν μετά την εμφάνιση βλεννογονίτιδας 3^{ου} βαθμού. Τοπικά αναισθητικά επιτρέπονταν μετά την εμφάνιση στοματικού πόνου 2^{ου} και 3^{ου} βαθμού.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο ρινοφάρυγγα σταδίου III-IVB που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοχημειοθεραπεία, χωρίς σημαντικές παθήσεις στόματος και φυσιολογική καρδιακή ηπατική, νεφρική και αιματοποιητική λειτουργία. Ηλικία 18-70 ετών.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η επίπτωση και ο χρόνος εμφάνισης βλεννογονίτιδας βαθμού 3. Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η μέτρηση του πόνου, η αλλαγή βάρους, η αναβολή ή διακοπή της ακτινοβολίας και η υποστηρικτική λήψη τροφής.

Η βλεννογονίτιδα μετρήθηκε με την κλίμακα NCI/CTC και ο πόνος μετρήθηκε με μια τετράβαθμη λεκτική κλίμακα όπου 0=χωρίς πόνο, 1=ελαφρής πόνος, ανεπηρέαστος ύπνος, 2=μέτριος πόνος, επηρεάζεται ο ύπνος, 3=σοβαρός πόνος, ο ύπνος επηρεάζεται σοβαρά.

- Αποτελέσματα

Όλοι οι ασθενείς είχαν πόνο στο στόμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η ομάδα πρόληψης είχε στατιστικά σημαντική μικρότερη επίπτωση πόνου βαθμών 2-3 σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, 60.4% και 82.7% αντίστοιχα $p=0.011$. Ανάμεσα στην ομάδα θεραπείας και την ομάδα ελέγχου δεν παρατηρήθηκε διαφορά, 72.5% και 82.7% αντίστοιχα, $p=0.217$. Διαφορά υπήρξε επίσης ανάμεσα στην ομάδα πρόληψης και την ομάδα ελέγχου και στη χορήγηση τοπικών αναισθητικών: 14 ασθενείς/28 ασθενείς αντίστοιχα. Στην ομάδα θεραπείας χορηγήθηκαν τοπικά αναισθητικά σε 19 ασθενείς. Σε 46 ασθενείς (29.5%) χρειάστηκε να χορηγηθούν και γλυκοκορτικοειδή (δεξαμεθαζόνη) για τη θεραπεία του πόνου βαθμού 2-3 κατά τη διάρκεια βλεννογονίτιδας βαθμού 3. Η χορήγηση δεξαμεθαζόνης δεν επηρέασε την πορεία της βλεννογονίτιδας.

- Σχολιασμός

Δεν υπήρξε διαφορά στην απώλεια βάρους ανάμεσα στις τρεις ομάδες ($p=0.832$). Δεν παρατηρήθηκαν παρενέργειες που να οφείλονται στη δραστική ουσία.

2.7. Αντιοξειδωτικά

2.7.α. Polaprezinc

2.7.α.1. Watanabe et al. 2010

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (randomized controlled clinical trial).

Σύγκριση στοματικού διαλύματος Polaprezinc έναντι διαλύματος ελέγχου Azulene.

31 συμμετέχοντες, 16 /15 αντίστοιχα.

Στοματικές πλύσεις 3-4 φορές την ημέρα σε όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Το στοματικό διάλυμα με PZ οι ασθενείς το κατάπιναν μετά την πλύση.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με άλγος καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που θα έκαναν ακτινοθεραπεία ή ακτινοχημειοθεραπεία.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η πρόληψη της βλεννογονίτιδας.

Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η προφύλαξη από τον πόνο και η ελάττωση λήψης αναλγητικών για την ανακούφισή του, η ξηροστομία, οι διαταραχές γεύσης και η ανικανότητα λήψης τροφής.

Ελέγχτηκαν η επίπτωση της βλεννογονίτιδας και του πόνου και η διαβάθμιση της σοβαρότητάς τους έγινε με την κλίμακα CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0)

- Αποτελέσματα

Στη στατιστική ανάλυση δόθηκαν διαστήματα εμπιστοσύνης 95% και τιμές του p μικρότερες του 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Ο πόνος εμφανίστηκε σε όλους τους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, εμφανίζοντας βαθμό ≥ 2 το 86.7%.

Στην ομάδα PZ υπήρξε στατιστικά μικρότερη επίπτωση του πόνου, αφού το 33.3% εμφάνισε πόνο με βαθμό ≥ 2 , ($p=0.003$). Κατά συνέπεια η συχνότητα χρήσης αναλγητικών ελαττώθηκε από το 100% που ήταν στην ομάδα ελέγχου στο 50% στην PZ ομάδα ($p=0.0025$). Με τη χρήση PZ η επίπτωση του πόνου βαθμού 3 ήταν 12.5% (2 από τους 16 ασθενείς) ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 66.7% (10 από τους 15 ασθενείς). Ο σχετικός

κίνδυνος (relative risk, RR) εμφάνισης πόνου βαθμού ≥ 2 ελαττώθηκε κατά 73.9% και βαθμού ≥ 3 κατά 81.2% (RR: 0.188, 95%διάστημα εμπιστοσύνης: 0.049-0.720).

Η χρήση αναλγητικών ελαττώθηκε κατά 50%.

Η χρήση PZ δεν επηρέασε την αντίδραση του όγκου στην ακτινοχημειοθεραπεία (88% αντίδραση στην ομάδα PZ και 92% στην ομάδα ελέγχου, $p=1.000$).

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης δεν αναφέρεται.

Η ουσία Azulene που χρησιμοποιείται σαν ουσία ελέγχου είναι εγκεκριμένη στην Ιαπωνία για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας του στοματικού βλεννογόνου αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά της στην πρόληψη ή θεραπεία της βλεννογονίτιδας που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία στον καρκίνο.

2.8. Παράγοντες Κάλυψης του Βλεννογόνου

2.8.α. Sucralfate

2.8.α.1. Dodd et al. 2003

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή ελεγχόμενη κλινική δοκιμή (randomized, double blind clinical trial).

Σύγκριση Sucralfate έναντι διαλύματος αλατιού και σόδας.

30 συμμετέχοντες, 14/16 αντίστοιχα.

Διάρκεια από την έναρξη της βλεννογονίτιδας λόγω της ακτινοθεραπείας, μέχρι ένα μήνα μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας.

Οι ασθενείς θα χρησιμοποιούσαν 15 ml διαλύματος σουκραλφάτης ή αλατιού-σόδας με το οποίο θα έκαναν πλύσεις στη στοματική κοιλότητα, χωρίς κατάποση.

Κάθε 15 ml διαλύματος σουκραλφάτης περιείχαν 1gr δραστικής ουσίας.

Στους ασθενείς έγινε σύσταση για καλή στοματική υγιεινή, βούρτσισμα και χρήση νήματος.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοβολία στην περιοχή του στόματος ή του φάρυγγα. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με AIDS και ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως ακτινοβολία στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου ή χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν χημειοθεραπεία ταυτόχρονα με την ακτινοβολία δεν εξαιρέθηκαν.

Ηλικία 18+ ετών. Karnofsky performance status $\geq 60\%$.

- Κλίμακες

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν ο πόνος, η ξηρότητα, η ικανότητα λήψης τροφής, ομιλίας, η ικανότητα κατάποσης και παραγωγής σάλιου.

Μετρήθηκε επίσης σαν συνολικό αποτέλεσμα ο βαθμός της βλεννογονίτιδας.

Οι μετρήσεις έγιναν με τη χρήση του ερωτηματολογίου MacDibbs, (κλίμακα μέτρησης 0-3) και το Tottal MacDibbs Symptom Score (κλίμακα μέτρησης 0-21) χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της βλεννογονίτιδας.

- Αποτελέσματα

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια των ελέγχων. Όταν η βλεννογονίτιδα ήταν πολύ σοβαρή, η ομάδα της σουκραλφάτης είχε τιμές πόνου 2.1 ± 1.1 και του διαλύματος αλατιού-σόδας 2.4 ± 0.9 ($p=0.54$). Στο τέλος της ακτινοθεραπείας οι τιμές ήταν 1.91 ± 1.1 και 2.2 ± 1.2 αντίστοιχα ($p=0.51$) ενώ στην επίσκεψη ένα μήνα μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας οι τιμές ήταν 1.8 ± 1.0 και 1.4 ± 0.9 ($p=0.41$).

2.8.α.2. Etiz et al. 2000

- Μέθοδος

Prospective τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή με placebo ελεγχόμενη μελέτη (Prospective, randomized, double blind placebo-controlled study).

Σύγκριση Sucralfate έναντι placebo.

44 συμμετέχοντες, 23/21 αντίστοιχα.

Λήψη 1g σουκραλφάτης ή placebo έξι φορές την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη ημέρα της ακτινοθεραπείας, καθημερινά και τα Σαββατοκύριακα, μέχρι το τέλος της ακτινοθεραπείας.

Η λήψη ακτινοβολίας έγινε με 2Gy την ημέρα, μέχρι τη λήψη 60-70Gy.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς που είχαν ιστοπαθολογικά βεβαιωμένη κακοήθεια, και χρειάζονταν να λάβουν ακτινοβολία χωρίς χημειοθεραπεία, στο ένα τρίτο τουλάχιστον του στοματικού βλεννογόνου. Οι ασθενείς δεν έπρεπε να παρουσιάζουν βλεννογονίτιδα πριν την ακτινοβολήση.

Εξαιρέθηκαν ασθενείς που είχαν επαναλάβει τη θεραπεία. Ηλικία 18+ ετών. Karnofsky performance status $\geq 70\%$.

- Κλίμακες

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία και οι σχετιζόμενες με τη βλεννογονίτιδα.

Η μέτρηση της βλεννογονίτιδας έγινε με την κλίμακα των Van der Schueren et al., ο πόνος και η δυσφαγία μετρήθηκαν με οπτικές αναλογικές μεθόδους (0-100) και τα τοπικά αναισθητικά και αναλγητικά σύμφωνα με την αναλγητική κλίμακα του WHO (τοπικά αναισθητικά 0-2, αναλγητικά 0-3).

- Αποτελέσματα

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου στην αντίληψη του πόνου. Στην ομάδα παρέμβασης οι τιμές ήταν 0-80 (μέσος όρος 30 ± 23) και στην ομάδα ελέγχου 10-90 (μέσος όρος 50 ± 24), $p=0.09$.

Ωστόσο, η χρήση τοπικών αναισθητικών και η χορήγηση αναλγητικών είχαν διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες, $p=0.0001$ και $p=0.04$ αντίστοιχα.

2.8.β. Gelclair

2.8.β.1. Barber et al. 2007

- Μέθοδος

Preliminary prospective τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (preliminary, single blind prospective RCT).

Σύγκριση Gelclair έναντι Sucralfate και Mucaine.

20 συμμετέχοντες, 10/10 αντίστοιχα.

Χρήση των χορηγούμενων φαρμάκων από τους ασθενείς μισή ως μια ώρα πριν να φάνε ή να πιούν, με σκοπό την καλύτερη συμπεριφορά των φαρμάκων, τέσσερις φορές στο 24ωρο.

Οι ασθενείς που θα έπαιρναν gelclair έπρεπε να κάνουν στοματικές πλύσεις για 1 λεπτό τουλάχιστον και γαργάρες χωρίς κατάποση.

Οι ασθενείς της ομάδας ελέγχου έπρεπε να κάνουν πρώτα πλύσεις με τη σουκραλφάτη για 1 τουλάχιστον λεπτό και να καταπιούν, και, στη συνέχεια να κάνουν το ίδιο με τη μουκαΐνη για όσο περισσότερο μπορούσαν και να καταπιούν.

Στους ασθενείς έγινε σύσταση για καλή στοματική υγιεινή, βούρτσισμα με μαλακή οδοντόβουρτσα και πλύσεις με φυσιολογικό ορό.

Όταν παρουσιαζόταν ανάγκη γινόταν συνταγογράφηση αναλγητικών η οποία καταγραφόταν.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς που ήταν προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοβολία για 4-6 εβδομάδες στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου. Οι ασθενείς έπρεπε να παρουσιάζουν βλεννογονίτιδα βαθμού 1 και πόνο που να μην ανταποκρίνεται στα μη οπιοειδή αναλγητικά.

Εξαιρέθηκαν ασθενείς με αλλεργία στα φάρμακα. Ηλικία 18+ ετών.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν ο βαθμός του πόνου γενικά και του πόνου κατά την ομιλία. Μετρήθηκε επίσης ο βαθμός της βλεννογονίτιδας και η ικανότητα κατάποσης.

Η διαβάθμιση της έντασης και η επίπτωση του πόνου έγινε με τη χρήση ξεχωριστών οπτικών αναλογικών κλιμάκων (0-10) για το γενικό πόνο και τον πόνο κατά την ομιλία. Η εκτίμηση της σοβαρότητάς της βλεννογονίτιδας έγινε με τη χρήση της κλίμακας NCI/CTC.

- Αποτελέσματα

Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου κατά τη διάρκεια των ελέγχων στις 1, 3 και 24 ώρες, $p=0.236$. Στατιστικά μη σημαντική ελάττωση του πόνου κατά την ομιλία, φάνηκε και στις δύο ομάδες σε σχέση με τις αρχικές τιμές, $p=0.616$.

- Σχολιασμός

Φαίνεται ότι το gelclair δεν είναι πιο δραστικό στον έλεγχο του πόνου από τη σουκραλφάτη στη βλεννογονίτιδα λόγω ακτινοθεραπείας.

Πιθανώς η γνώση των συμμετεχόντων για το είδος της παρέμβασης να εισήγαγε σφάλμα στη μελέτη. Δεν φαίνεται να υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στο βαθμό της βλεννογονίτιδας και την αίσθηση του πόνου.

2.9. Εκχυλίσματα Φυτών

2.9.α. Manuka & Kanuka

2.9.α.1. Maddocks-Jennings et al. 2009

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με placebo μελέτη σκοπιμότητας (randomized, placebo-controlled feasibility study).

Σύγκριση μίγματος manuka και kanuka 1:1, σε στοματικό διάλυμα, με placebo (νερό) και ομάδα ελέγχου (χωρίς διάλυμα).

19 συμμετέχοντες, 6/6/7 αντίστοιχα.

2 σταγόνες μίγματος ή νερού διαλύονται σε 10-15ml ζεστού νερού βρύσης αμέσως πριν τη χρήση. Πλύσεις για 15 sec, απόρριψη και παρασκευή νέου διαλύματος για κατάποση, 30 λεπτά πριν ή μετά τη λήψη τροφής ποτού ή καπνίσματος, όπως και πριν και μετά από κάθε ακτινοβολήση (3-5 φορές την ημέρα). Οι πλύσεις ξεκινούσαν ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία και συνεχιζόταν για 2 εβδομάδες μετά.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς προγραμματισμένοι λάβουν μη παρηγορητική ακτινοθεραπεία που περιελάμβανε την στοματοφαρυγγική περιοχή, για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Οι ασθενείς δεν ήταν αλλεργικοί στα συγκεκριμένα αιθέρια έλαια. Ηλικία 18+ ετών.

- Κλίμακες

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν η ένταση της βλεννογονίτιδας, η ένταση του πόνου στο στοματοφάρυγγα και οι διατροφικές επιπτώσεις.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητάς της βλεννογονίτιδας έγινε με τη χρήση της πεντάβαθμης κλίμακας Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Scale of Acute Toxicities. Η μέτρηση του πόνου έγινε με τη χρήση αριθμητικής εντεκάβαθμης (0-10) κλίμακας αυτοαξιολόγησης.

- Αποτελέσματα

Δεν ανέφεραν όλοι οι ασθενείς πόνο. Η έντασή του και στις τρεις ομάδες αυξανόταν σταδιακά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στη μέτρηση της έντασής του στη στοματική κοιλότητα υπήρξαν διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες.

Πόνο έντασης ≥ 3 ένοιωσαν οι 2 από τους 6 ασθενείς της ομάδας παρέμβασης, σε αντιδιαστολή με 5 από τους 7 στην ομάδα του placebo και τους 4 από τους 6 στην ομάδα ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς που αισθάνθηκαν πόνο τον ένοιωσαν ακριβώς στη μέση της ακτινοθεραπείας, στα 3600cGy στην ομάδα παρέμβασης, στα 3000cGy στην ομάδα ελέγχου και στα 2100cGy στην ομάδα placebo.

Αντίστοιχες ήταν οι διαφορές στη χρήση αναλγητικών. Στην ομάδα παρέμβασης δόθηκαν 0.2 μονάδες/ημέρα στο πρώτο μισό της ακτινοθεραπείας, 0.4 μονάδες/ημέρα στο δεύτερο μισό και 0.5 μονάδες/ημέρα στην μετά την ακτινοθεραπεία περίοδο. Αντίστοιχα οι τιμές ήταν 0.4, 0.6 και 0.6 μονάδες/ημέρα για την ομάδα του placebo και 0.4, 0.8 και 0.3 μονάδες/ημέρα για την ομάδα ελέγχου.

- Σχολιασμός

Δεν δίνονται τα «ρ». Το φύλο δεν φάνηκε να επηρεάζει τον πόνο.

Οι ασθενείς που είχαν μέλη της οικογένειάς τους μαζί τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας είχαν τάση να αναφέρουν πιο συχνά και πιο έντονο πόνο.

2.9.β. Payayor

2.9.β.1. Putwatana et al. 2009

- Μέθοδος

Μονή τυφλή, τυχαιοποιημένη prospective σε δυο ομάδες μελέτη.

Σύγκριση στοματικού διαλύματος payayor (glycerin payayor) έναντι benzydamine (Hydrochloride benzydamine).

60 συμμετέχοντες, 30/30 αντίστοιχα.

Διάρκεια 7 εβδομάδων.

Η δοσολογία ήταν 15ml BZD 3 φορές την ημέρα ή 2 σταγόνες glycerin payayor 3 – 5 φορές την ημέρα.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν οδηγίες στοματικής υγιεινής και φυσιολογικό ορό σαν διάλυμα καθαρισμού.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με καρκίνο κεφαλής τραχήλου, προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοβολία χωρίς προϋπάρχουσα στοματική νόσο και χωρίς ταυτόχρονη χρήση άλλων φαρμάκων (πχ στοματικά διαλύματα, αντιβιοτικά). Ηλικία 18+ έτη.

- Κλίμακες

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μετρήθηκε με την κλίμακα World Health Organization Mucositis Grading System για τη βλεννογονίτιδα και ο πόνος με κλίμακα καταγραφής συμπτωμάτων που φτιάχτηκε από τους ερευνητές (κλίμακα 0-4 ανάλογα με τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας).

- Αποτελέσματα

Πόνο εμφάνισαν όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη.

Οι τιμές του πόνου είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες. Η ομάδα rayagor είχε τιμές 0.12-0.66 ενώ η ομάδα BZD 0.50-0.88 ($p<0.001$) (Εύρος τιμών 0-1).

Η εκδήλωση του πόνου είχε διαφορά παραπάνω από μια εβδομάδα στις δυο ομάδες, δίνοντας στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0.01$). Στην ομάδα rayagor η έναρξη έγινε μετά από 2 εβδομάδες ενώ στην ομάδα BZD στο τέλος της πρώτης εβδομάδας.

Στην ομάδα rayagor 10% (3/30) των ασθενών χρειάστηκε να σταματήσουν προσωρινά ή να αναβάλλουν την ακτινοβολία λόγω των παρενεργειών της ακτινοβολίας ενώ στην ομάδα BZD το 73.33% (22/30), ($p<0.001$).

Οι παρενέργειες λόγω ακτινοβολίας στην πρώτη ομάδα ήταν κόπωση και πυρετός και στη δεύτερη πόνος (30%), κόπωση, πυρετός, και δερματίτιδα.

Δεν αναφέρθηκαν παρενέργειες λόγω φαρμάκου.

- Σχολιασμός

Η μέθοδος της τυχαιοποίησης δεν αναφέρεται.

Από την καθυστερημένη έναρξη της βλεννογονίτιδας και του πόνου φαίνεται ότι το rayagor έχει καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη και ανακούφιση των συμπτωμάτων συγκρινόμενο με το BZD.

2.10. Τοπικά Εφαρμοζόμενες Μη Φαρμακευτικές Μέθοδοι

2.10.α. Κρυοθεραπεία

2.10.α.1. Lilleby et al. 2006

- Μέθοδος

Τυχαιοποιημένη prospective μελέτη (randomized, prospective study).

Σύγκριση χρήσης πάγου (παγάκια) έναντι φυσιολογικού ορού σε θερμοκρασία δωματίου..

40 συμμετέχοντες, 21/19 αντίστοιχα.

Χορήγηση κομματιών πάγου ή πλύσεις με φυσιολογικό ορό από την ημέρα έναρξης της χημειοθεραπείας, 30 λεπτά πριν την έγχυση του χημειοθεραπευτικού. Οι ασθενείς τοποθετούσαν περίπου 30gr πάγου στο στόμα τους και τον αναπληρώνανε όταν έλειωνε. Η διαδικασία συνεχιζόταν για 6 ώρες μετά το τέλος της έγχυσης του χημειοθεραπευτικού. Οι ασθενείς που λάμβαναν φυσιολογικό ορό έπρεπε να κάνουν πλύσεις με περίπου 30 gr κάθε 30 λεπτά. Στους ασθενείς είχε συσταθεί να μην τρώνε ή πίνουν τίποτα πολύ καυτό ή πολύ παγωμένο.

- Κριτήρια ένταξης

Ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα προγραμματισμένοι για μεταμόσχευση περιφερικών αιμοποιητικών κυττάρων (Peripheral. Blood Stem Cell Transplantation, PB SCT), με προηγούμενη χορήγηση μελφαλάνης 200mg/m².

Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

- Κλίμακες

Η βασική έκβαση που μετρήθηκε ήταν η ελάττωση της βλεννογονίτιδας βαθμού 3-4. Δευτερεύουσες εκβάσεις ήταν η ελάττωση των ημερών ενδοφλέβιας χορήγησης οπιοειδών για την αντιμετώπιση του στοματικού πόνου και η συνολική ελάττωση της παρεντερικής διατροφής.

Η διαβάθμιση της σοβαρότητάς της βλεννογονίτιδας έγινε με τη χρήση της πεντάβαθμης κλίμακας NCI/CTC. Η μέτρηση του πόνου έγινε με τη χρήση αριθμητικής εντεκάβαθμης (0-10) κλίμακας αυτοαξιολόγησης.

- **Αποτελέσματα**

Η διαφορά της έντασης του πόνου ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα ελέγχου ήταν στατιστικά σημαντική και στις μέσες τιμές και στις μέγιστες τιμές. Ο μέσος όρος των μέσων τιμών ήταν 0.6 και 2.7 αντίστοιχα, $p=0.003$. Ο μέσος όρος των μέγιστων ήταν 2.2 και 5.1 αντίστοιχα, $p=0.01$.

Ο μέσος όρος ημερών που οι ασθενείς ένοιωθαν πόνο ήταν ίδιος στις δυο ομάδες (17.7 στην ομάδα παρέμβασης και 16.9 στην ομάδα ελέγχου, $p=0.83$).

Στατιστικά σημαντική επίσης ήταν η διαφορά των ημερών ενδοφλέβιας χρήσης οπιοειδών εξαιτίας του στοματικού πόνου. Ο μέσος όρος των ημερών ήταν 0(0-10) και 5.5(0-13) στην ομάδα παρέμβασης και ελέγχου αντίστοιχα, $p=0.0003$.

2.10.β. Laser

2.10.β.1. Arun Maiya et al. 2006

- **Σχεδιασμός**

Μονή τυφλή τυχαιοποιημένη prospective μελέτη (single blind randomized prospective study).

Σύγκριση εφαρμογής He-Ne Laser σε σχέση με χορήγηση αναλγητικών και τοπικών αναισθητικών.

50 συμμετέχοντες, 25/25 αντίστοιχα.

Διάρκεια 6 εβδομάδων.

Στην ομάδα παρέμβασης έγινε εφαρμογή laser μήκους κύματος 632.8 nm και 10mW ισχύος.

Η εφαρμογή έγινε ενδοστοματικά εκτός των ορίων του όγκου, 3 λεπτά κάθε φορά, για 5 ημέρες την εβδομάδα καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Στους ασθενείς δόθηκαν συμπληρωματικά αναλγητικά.

Στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου δόθηκαν αναλγητικά, τοπικά αναισθητικά και στοματικό διάλυμα φυσιολογικού ορού/povidine 0.9%.

- **Κριτήρια ένταξης**

Ασθενείς με καρκίνο στη στοματική κοιλότητα, II-IV τάξης, προγραμματισμένοι να λάβουν ακτινοβολία συνολικής δόσης 66Gy σε 6 εβδομάδες. Αποκλείστηκαν ασθενείς με συστηματικές νόσους. Οι ασθενείς δεν είχαν βλεννογονίτιδα κατά την έναρξη της θεραπείας.

- Κλίμακες

Οι εκβάσεις που μετρήθηκαν ήταν η ένταση της βλεννογονίτιδας και η ένταση του πόνου.

Η ένταση της βλεννογονίτιδας μετρήθηκε με την κλίμακα WHO scale for mucositis assessment και ο πόνος με οπτική αναλογική κλίμακα καταγραφής.

- Αποτελέσματα

Οι τιμές του πόνου είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες. Ο μέσος όρος έντασης του πόνου στην ομάδα παρέμβασης ήταν 2.6 ± 0.64 και στην ομάδα ελέγχου 6.68 ± 1.44 , $p < 0.001$. Στατιστικά σημαντική διαφορά επίσης είχε το μέσο εύρος του πόνου στο τέλος της ακτινοθεραπείας. (Οι τιμές ήταν 13 και 38 στην ομάδα παρέμβασης και την ομάδα ελέγχου αντίστοιχα ενώ το άθροισμα εύρους είχε τιμές 325 και 950, αντίστοιχα. $p < 0.001$). Επιπλέον οι ασθενείς της ομάδας παρέμβασης ανέπτυξαν βλεννογονίτιδα αργότερα και σε μικρότερο βαθμό.

- Σχολιασμός

Στην ομάδα ελέγχου χρειάστηκε να δοθεί περεντερική σίτιση.

Γ. Συζήτηση

Η βλεννογονίτιδα είναι η συχνότερη παρενέργεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας στη στοματική κοιλότητα. Ο πόνος που προκαλεί είναι το πιο χαρακτηριστικό και σημαντικό, σύμφωνα με τους ασθενείς, σύμπτωμά της γιατί τους επηρεάζει τόσο σωματικά, όσο ψυχολογικά και κοινωνικά.

Έχουν γίνει πολλές δοκιμές σε φάρμακα και παρεμβάσεις με σκοπό την ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο. Εκτός των αναλγητικών και των τοπικών αναισθητικών, τα φάρμακα και οι παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας έχουν άλλοτε άλλο αναλγητικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, η μέτρηση του πόνου είναι μέρος των εκβάσεων σε κάποιες μόνο από τις μελέτες που εξετάζουν τη βλεννογονίτιδα, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν πληροφορίες για την επίδραση στον πόνο, όλων των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπισή της.

Ο διαχωρισμός των αποτελεσμάτων είναι σημαντικός, καθώς υπάρχουν μελέτες φαρμάκων όπως των Epstein et al. (2001) που ενώ έχουν αναγνωρίσει στατιστικά σημαντική βελτίωση της εικόνας του βλεννογόνου με τη χρήση βενζυδαμίνης σε σχέση με placebo, δεν παρατήρησαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη βελτίωση της αίσθησης του πόνου. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό η επίδραση των φαρμάκων και των παρεμβάσεων στην πορεία και την ένταση της βλεννογονίτιδας να μη συμπίπτει κατ' ανάγκη με την έκφραση και την ένταση του στοματικού πόνου που προκαλείται από αυτή. Οι Wu et al. (2010), αναφέρουν ότι η ελάττωση του πόνου που παρατηρήθηκε στη μελέτη τους, οφείλεται μάλλον στην ικανότητα του Actovegin να μειώνει την ένταση της βλεννογονίτιδας, παρά στην αναλγητική δράση του.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έγινε μια προσπάθεια ταξινόμησης των μελετών που αφορούν σε φάρμακα και παρεμβάσεις στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, έχοντας σα σημείο αναφοράς την επίδρασή τους στον προκαλούμενο από τη βλεννογονίτιδα πόνο.

Στην ανασκόπηση αυτή φαίνεται μια τάση κοινών αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών που εξετάζουν το ίδιο φάρμακο (ή ομάδα φαρμάκων), ή την ίδια παρέμβαση.

Η χρήση isegapan σε σχέση με placebo είχε το μεγαλύτερο συνολικό δείγμα από όλες τις άλλες παρεμβάσεις, 1336 άτομα. Το αποτέλεσμα από όλες τις σχετικές μελέτες,

Trotti et al. 2004, Giles et al. 2004 και Giles et al. 2003 & Cella et al. 2003, παρουσίασε στατιστικά σημαντική ελάττωση του πόνου, με τιμές $p=0.036$, $p=0.028$, και $p=0.041$ αντίστοιχα.

Ομοίως, σε όλες τις μελέτες που εξέταζαν την τοπική χρήση αντιβιοτικών στην ανακούφιση από τον πόνο της βλεννογονίτιδας από ακτινοθεραπεία (El-Sayed et al. 2002 και Wijers et al. 2001), υπήρξε μη στατιστικά σημαντική διαφορά.

Στη μελέτη των Cheng et al. (2006), η χρήση χλωρεξιδίνης στη βλεννογονίτιδα από ακτινοθεραπεία δεν έδωσε διαφορά στο αποτέλεσμα, σε σχέση με τη χρήση της βενζυδαμίνης στην ανακούφιση των ασθενών από τον πόνο $p>0.05$. Ομοίως, στη μελέτη των Epstein et al., 2001 για τη χρήση βενζυδαμίνης σε σχέση με placebo, η διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική ($p=0.064$).

Επίσης, η χρήση των κυτοκινών (GM-CSF και Immunokine-WF10) δεν ήταν αποτελεσματική στον έλεγχο του πόνου, αφού στο σύνολο των μελετών, (Penpattanagul et al. 2007, Dazzi et al. 2003, Saarilahti et al. 2002 και Sprinzi et al. 2001), η διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική.

Μη στατιστικά σημαντική διαφορά στην αίσθηση του πόνου προέκυψε επίσης με τη χρήση της πιλοκαρπίνης (Lockhart et al. 2005), αν και θα ήταν αναμενόμενο ο πόνος στη στοματική κοιλότητα να έχει μικρότερη ένταση, εφ' όσον υπήρχε μεγαλύτερη ροή σάλιου, το οποίο δρα σαν λιπαντικό στη στοματική κοιλότητα.

Από τους παράγοντες επικάλυψης του βλεννογόνου που χρησιμοποιήθηκαν, το Gelclair δεν έδωσε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αντίληψη του πόνου σε σχέση με τη σουκραλφάτη (Barber et al. 2007) Ομοίως η χρήση σουκραλφάτης σε σχέση με τη χρήση placebo στη μελέτη των Etiz et al. (2000) αλλά και σε σχέση με τη χρήση διαλύματος αλατιού και σόδας (Dodd et al. 2003), δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Σε σχέση με τους αυξητικούς παράγοντες, την επίδραση της παλιφερμίνης στον πόνο εξέτασαν μόνο οι Vanhan-Raj et al. (2010) και παρατήρησαν ελάττωση του πόνου σε σχέση με τη χρήση placebo ($p=0.002$). Είναι αξιοσημείωτο δε, ότι έγινε μια και μόνη ενδοφλέβια χορήγηση παλιφερμίνης πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Σε μια μόνο μελέτη επίσης, οι Freytes et al. (2004) εξέτασαν την επίδραση της ρεπιφερμίνης, αναφέροντας ότι σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της αίσθησης του πόνου, αλλά μόνο στην κατάποση.

Για τη γλουταμίνη βρέθηκε μια μελέτη (Cerchiatti et al. 2006) με μείωση του πόνου σε σημαντικό βαθμό ($p=0.008$). Ομοίως και το Actovagin σε μια μελέτη ελέγχθηκε για την

επίδρασή του στον πόνο (Wu et al. 2010) με θετικά αποτελέσματα ($p=0.011$). Το δε Polaprezinc σε μια μελέτη (Watanabe et al. 2010) μόνο ερευνήθηκε, με μείωση του πόνου σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p=0.003$).

Η χρήση μη φαρμακευτικών μεθόδων, όπως εκχυλισμάτων φυτών (Maddocks-Jennings et al. 2009, Putwatana et al. 2009), κρυοθεραπείας (Lilleby et al. 2006), και laser (Arun Maiya et al. 2006) παρουσίασε ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αφού σε όλες τις μελέτες αναφέρθηκε μείωση του πόνου. Πολύ σημαντικό στοιχείο είναι ότι με την εφαρμογή αυτών των μεθόδων δε σημειώθηκαν παρενέργειες, ενώ όλες ήταν πολύ καλά ανεκτές από τους ασθενείς.

Στα πλαίσια της σωστής στοματικής υγιεινής, τα πρωτόκολλα επισταμένης οδοντιατρικής φροντίδας είναι πολύ σημαντικά στη διατήρηση της στοματικής υγείας και στην ελάττωση της νοσηρότητας στη στοματική κοιλότητα. Το καθημερινό βούρτσισμα, η εφαρμογή φθορίου, η χρήση υποκατάστατων σάλιου και στοματικών διαλυμάτων χωρίς αλκοολική βάση, επιδρούν θετικά στην πρόληψη της αίσθησης του πόνου γενικότερα στη στοματική κοιλότητα (Djuric M et al. 2006). Η επισταμένη οδοντιατρική φροντίδα με συνεχείς ελέγχους της στοματικής κοιλότητας θα πρέπει να αρχίζει πριν την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας, ειδικά στους ασθενείς με καρκίνο στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, και, θα πρέπει να συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας όπως και μετά το τέλος της (Keefe et al. 2007).

Ένα σημείο άξιο αναφοράς είναι ότι στο σύνολο των ερευνών που μελετήθηκαν, δεν υπάρχει ενιαία κλίμακα αξιολόγησης και μέτρησης του πόνου. Κάποιες μελέτες εξετάζουν την ύπαρξη του πόνου σα μέρος της γενικότερης κλινικής εκτίμησης του ασθενή και τον μετρούν στα πλαίσια της εξέτασης της βλεννογονίτιδας (Watanabe et al. 2010, κλίμακα CTCAE). Σε άλλες, οι μελετητές δημιούργησαν δική τους κλίμακα (Putwatana et al. 2009, κλίμακα 0-4 ανάλογα της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας), ενώ υπάρχουν και μελέτες στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί οπτικές ή λεκτικές αναλογικές κλίμακες με διάφορες διαβαθμίσεις όπως 0-100 (Lockhart et al. 2005), 0-10 Lilleby et al. 2006), 1-5 (Wijers et al. 2001), ή 0-6 (Epstein et al. 2001). Τέλος, μελετητές (Arun Maiya et al. 2006) εξετάζουν το στοματικό πόνο γενικά, ή τον ξεχωρίζουν σε πόνο κατά την ηρεμία και κατά την κατάποση (Freytes et al. 2004).

Επιπλέον, κρίνεται απαραίτητη η μεγαλύτερη εστίαση στον πόνο που αισθάνονται οι ασθενείς λόγω της βλεννογονίτιδας, καθώς και περαιτέρω έρευνα στην παθογένεση και την

παθοβιολογία του, αλλά και στους τρόπους αντιμετώπισής του, πέρα από τη χρήση αναλγητικών και τοπικών αναισθητικών.

Όπως προαναφέρθηκε, η εφαρμογή μη φαρμακευτικών μεθόδων κρίθηκε αποτελεσματική και ασφαλής. Στα πλαίσια των μεθόδων αυτών, ο βελονισμός θα μπορούσε να προσφέρει επιπλέον ανακούφιση από τον πόνο στους ασθενείς. Ο βελονισμός είναι μια απλή, ασφαλής και οικονομική μέθοδος και έχει αναλγητικά αποτελέσματα. Ως εκ τούτου, η διεξαγωγή περαιτέρω μελετών ίσως είναι σκόπιμη.

Δ. Βιβλιογραφία

- Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. *Indian J Med Res.* 2006 Oct;124(4):399-402.
- Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomized controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2007 Apr;15(4):427-40.
- Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, Martin P, Fuchs HJ. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer.* 2000;8:33-9.
- Bjarnason GA, Mackenzie RG, Nabid A, Hodson ID, El-Sayed S, Gridman L, Bruvdage M, Wright J, Hay J, Ganguly P, Leong C, Wilson J, Jordan RC, Walker M, Tu D, Parulekar W. Comparison of toxicity associated with early morning versus late afternoon radiotherapy in patients with head-and-neck cancer: a prospective randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (HN3). *Int Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jan 1;73(1):166-72.
- Brizel DM, Murphy BA, Rosenthal DI, Pandya KJ, Gluck S, Brizel HE, Meredith RF, Berger D, Chen MG, Mendenhall W. Phase II study of palifermin and concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2008 May 20;26(15):2489-96.
- Cella D, Pulliam J, Fuchs H, Miller C, Hurd D, Wingard JR, Sonis ST, Martin PJ, Giles F. Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. *Cancer.* 2003 Jul 15;98(2):406-12.

- Cerchietti LC, Navigante AH, Lutteral. MA, Castro MA, Kirchuk R, Bonomi M, Cebalar ME, Roth B, Negretti G, Sheinker B, Uchima P. Double-blinded, placebo-controlled trial on intravenous L-alanyl-L-glutamine in the incidence of oral mucositis following chemoradiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1330-7.
- Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi M, Zaderajko M, Menendez P, Pogany C, Roth B. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer.* 2002;95:2230-2236.
- Cheng Kin-Fong K, Yuen Ka Tsui J. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2006 Sep-Oct;29(5):423-30.
- Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, Gozza A, Pastrone I, Rosso M, Rosso R. Sucralfate in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Anticancer Res.* 2001 Sep-Oct;21(5):3707-10.
- Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, Monti M, Vertogen B, Leoni M, Tienghi A, Turci D, Rosti G, Nanni O, Rondoni C, Marangolo M. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Ann. Oncol.* 2003 Apr;14(4):559-63.
- Djuric M, Hillier-Koralov V, Belic A, Jancovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer.* 2006 Feb; 14(2):137-46.
- Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El-Sayed S, Bezjak A, Ottaway J, Pater J. Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck.* 2005 May;27(5):421-8.

El-Sayed S, Nabid A, Shelley W, Hay J, Balogh J, Gelinas M, Mackenzie R, Read N, Berthelet E, Lau H, Epstein J, Delvecchio P, Ganguly PK, Wong F, Burns P, Tu D, Pater J. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: a double-blind, Phase III, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. *J Clin Oncol*. 2001 Oct 1;20(19):3956-63.

Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1531-39.

Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, Crockett S, Schubert MM, Senzer NN, Lockhart PB, Gallagher MJ, Peterson DE, Leveque FG. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer*. 2001 Aug 15;92(4):875-85.

Freytes CO, Ratanatharathorn V, Taylor C, Abboud C, Chesser N, Restrepo A, Arago J, Odenheimer D. Phase I/II randomized trial evaluating the safety and clinical effects of repifermin administered to reduce mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Cancer Res*. 2004 Dec 15;10(24):8318-24.

Giles FJ, Miller CB, Hurd DD, Wingard JR, Fleming TR, Sonis ST, Bradford WZ, Pulliam JG, Anaissie EJ, Beveridge RA, Brunvand MM, Martin PJ; PROMPT-CT Trial Investigators. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial of iseganan for the prevention of oral mucositis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy (PROMPT-CT trial). *Leuk Lymphoma*. 2003 Jul;44(7):1165-72.

Giles FJ, Rodriguez R, Weisdorf D, Wingard JR, Martin PJ, Fleming TR, Goldberg SL, Anaissie EJ, Bolwell BJ, Chao NJ, Shea TC, Brunvand MM, Vaughan W, Petersen F, Schubert M, Lazarus HM, Maziarz RT, Silverman M, Beveridge RA, Redman R, Pulliam JG, Devitt-Risse P, Fuchs HJ, Hurd DD. A phase III, randomized, double-

blind, placebo-controlled, study of iseganan for the reduction of stomatitis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy. *Leuk Research*. 2004;28:559-565.

Jhaim BC, Chen H, Carvalho AL., Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent mucositis, candidiasis and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. *J Oral. Sci.* 2009 Dec;51(4):565-72.

Harris DJ. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006;2(3):251-8.

Haddad R, Sonis S, Posner M, Wirth L, Costello R, Braschayko P, Allen A, Mahadevan A, Flynn J, Burke E, Li Y, Tishler RB. Randomized phase II study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 2009 Oct 1;115(19):4514-23.

Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, Yeh SA, Hsu HC, Hsiung CY. Oral glutamine to alleviate radiation-induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Feb 1;46(3):535-9.

Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. Benzydamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Mar;18(2):174-8.

Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109:820-831.

Khoury VY, Stracieri AB, Rodrigues MC, Moraes DA, Pieroni F, Simoes BP, Voltarelli JC. Use of therapeutic laser for prevention and treatment of oral mucositis. *Braz Dent J*. 2009;20(3):215-20.

- Lalla RV, Pilbeam CC, Walsh SJ, Sonis ST, Keefe DMK, Peterson DE. Role of the cyclooxygenase pathway in chemotherapy-induced oral mucositis: a pilot study. *Support Care Cancer*. Author manuscript; available in PMC 2011 February 5.
- Lazlós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Pena C, Lazlos E, Sanz M. Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2010 Sep 1; 15(5):e732-8.
- Lefebvre JL, Domenge C. A comparative study of the efficacy and safety of fluconazole oral suspension and amphotericin B oral suspension in cancer patients with mucositis. *Oral. Oncol*. 2002 Jun;38(4):337-42.
- Levine JE, Blazar BR, DeFor T, Ferrara JL, Weisdorf DJ. Long-term follow up of a phase I/II randomized, placebo-controlled trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008 Sep;14(9):1017-21.
- Lilleby K, Garcia P, Gooley T, McDonnell P, Taber R, Holmberg L, Maloney DG, Press OW, Bensinger W. A prospective, randomized study of cryotherapy during administration of high-dose melphalan to decrease the severity and duration of oral mucositis in patients with multiple myeloma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jun;37(11):1031-5.
- Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul 1;65(3):745-50.
- Lin YS, Lin LC, Lin SW, Chang CP. Discrepancy of the effects of zinc supplementation on the prevention of radiotherapy-induced mucositis between patients with nasopharyngeal carcinoma and those with oral cancers: subgroup analysis of a double-blind, randomized study. *Nutr Cancer* 2010 Jul;62(5):682-91.

Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Packman CH, Norton HJ, Fox PC, Frenette G. Randomized controlled trial of pilocarpine hydrochloride for the moderation of oral mucositis during autologous blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Apr;35(7):713-20.

Maddocks-Jennings W, Wilkinson JM, Cavanagh HM, Shillington D. Evaluating the effects of the essential oils *Leptospermum scoparium* (manuka) and *Kunzea ericoides* (kanuka) on radiotherapy induced mucositis: a randomized, placebo controlled feasibility study. *Eur J Oncol Nurs*. 2009 Apr; 13(2):87-93.

McAleese JJ, Bishop KM, A'Hern R, Henk JM. Randomized phase II study of GM-CSF to reduce mucositis caused by accelerated radiotherapy of laryngeal cancer. *Br J Radiol*. 2006 Jul;79(943):608-13.

Miaskowski C. Biology of mucosal pain. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;29:37-40

Ong CKS, Seymour RA. Pathogenesis of postoperative Oral Surgical Pain. *Anesth Prog*. 2003;50:5-17.

Panahi Y, Ala S, Saeedi M, Okhovatian A, Bazzaz N, Naghizaden MM. Allopurinol mouth rinse for prophylaxis of fluorouracil-induced mucositis. *Eur J Cancer Care*. 2010 May;19(3):308-312.

Penpattagul S. Reduced incidence and severity of acute radiation mucositis by WF10 (IMMUNOKINE) as adjunct to standard of cure in the management of head & neck cancer patients. *J Med Assoc Thai*. 2007 Aug;90(8):1590-600.

Peterman A, Cella D, Glandon G, Dobrez D, Yount S. Mucositis in head and neck cancer: Economic and Quality-of-Life outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001;29:45-51.

Peterson DE, Barker NP, Akhmadullina LT, Rodionova I, Sherman NZ, Davidenko IS, Rakovskaya GN, Gotovkin EA, Shinkarev SA, Kopp MV, Kulikov EP, Moiseyenko VM, Gentner JM, Firsov I, Tuleneva T, Yarosh A, Woon CW. Phase II, randomized,

- double-blind, placebo-controlled study of recombinant human intestinal trefoil factor oral spray for prevention of oral mucositis in patients with colorectal cancer who are receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009 Sep 10;27(26):4333-8.
- Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd. Randomized placebo- controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007 Jan 15;109(2):322-31.
- Putwatana P, Sanmanowong P, Ooprasertpong L, Junda T, Pitiporn S, Narkwong L. Relief of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer. *Cancer Nurs.* 2009 Jan-Feb;32(1):82-7
- Pytlik R, Benes P, Patorkova M, Chocenska E, Gregora e, Prochazka B, Kozk T. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002 Dec;30(12):953-61.
- Rosen LS, Abdi E, Davis ID, Gutheil J, Schnell FM, Zal.cberg J, Cesano A, Gayko U, Chen MG, Clarke S. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluoracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006 Nov 20;24(33):5194-200.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, Mc Guire D, Epstein J, Elting L, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical. practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100(9 Suppl):2026-2046.
- Ryu JK, Swann S, LeVeque F, Scarantino CW, Johnson D, Chen A, Fortin A, Pollock J, Kim H, Ang KK. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on radiation-induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 1;67(3):643-50.

- Saarilahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase III study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Oct 1;54(2):479-85.
- Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, White R, Schulsinger A, Hodson DI, Meredith R, Foote R, Brachman D, Lee N. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol*. 2006 May;4(5):252-8.
- Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*. 1984;2:187-193.
- Schmidt E, Thoennissen NH, Rudat A, Bieker R, Schliemann C, Mesters RM, Zuhlsdorf M, Muller-Tidow C, Berdel WE. Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol* 2008 Sep;19(9):1644-49.
- Simoës A, Eduardo FP, Luiz AC, Campos L, Sa PH, Cristofaro M, Marques MM, Eduardo CP. Laser phototherapy as topical prophylaxis against head and neck cancer radiotherapy-induced oral mucositis: comparison between low and high/low power lasers. *Lasers Surg. Med.* 2009 Apr;41(4):264-70.
- Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, Damstrup L, Ingeberg S. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer* 2008 Apr 1;112(7):1600-6.
- Sornsuvit C, Komindr S, Chuncharunee S, Wanikiat P, Archararit N, Santanirand P. Pilot study: effects of parenteral glutamine dipeptide supplementation on neutrophil functions and prevention of chemotherapy-induced side-effects in acute myeloid leukaemia patients. *J Int Med Res*. 2008 Nov-Dec;36(6):1383-91.

- Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, Shea T, Yanovich S, Hansen K, Noga S, McCarty J, LeMaistre CF, Sung EC, Blazar BR, Elhardt D, Chen MG, Emmanouilides C. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2004 Dec 16;351(25):2590-8.
- Sprinzel GM, Galvan O, de Vries A, Umler H, Gunkel AR, Lukas P, Thumfart WF. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer*. 2001 Nov;37(16):2003-9.
- Stokman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, Schouten JP, Roodenburg JLN, de Vries EGE. Preventive Intervention Possibilities in Radiotherapy- and Chemotherapy- induced Oral Mucositis: Results of Meta-analyses. *J Dent Res* 2006 85(8):690-700.
- Syrjala KL, Hays RD, Kallich JD, Farivar SS, Abram JR, Erder MH. Impact of oral mucositis and its sequelae on quality of life. *J Support Oncol* 2004 Mar-Apr;2 suppl2:s79-80.
- Trotti A, Garden A, Warde P, Symonds P, Langer C, Redman R, Pajak TF, Fleming TR, Henke M, Bourhis J, Rosenthal DI, Junor E, Cmelak A, Sheehan F, Pulliam J, Devitt-Risse P, Fuchs H, Chambers M, O'Sullivan B, Ang KK. A multinational, randomized phase III trial of iseganan HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Mar 1;58(3):674-81.
- Vadhan-Raj S, Trent J, Patel S, Zhou X, Johnson MM, Araujo D, Ludwig JA, O'Roark S, Gillenwater AM, Bueso-Ramos C, El-Naggar AK, Benjamin RS. Single-dose palifermin prevents severe oral mucositis during multicycle chemotherapy in patients with cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010 Sep 21;153(6):358-67.
- Valcárcel D, Sanz MA Jr, Sureda A, Sala M, Munoz L, Subira M, Laborda R, Clapes A, Sierra J. Mouth-washings with recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF) do not improve grade III-IV oropharyngeal mucositis (OM) in patients with hematological malignancies undergoing stem cell

transplantation. Results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *Bone Marrow Transplant*. 2002 May;29(9):783-7.

Watanabe T, Ishihara M, Matsuura K, Mizuta K, Itoh Y. Polaprezinc prevents oral mucositis associated with radiochemotherapy in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer* 2010 Oct 15;127(8):1984-90

Wijers OB, Levendag PC, Harms ER, Gan-Teng AM, Schmitz PI, Hendriks WD, Wilims EB, Van der Est H, Visch LL. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jun 1;50(2):343-52.

Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, Facione N. Mucositis pain induced by radiation therapy: Prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage* 2006 Jul;32(1):27-37

Wu SX, Cui TT, Zhao C, Pan JJ, Xu BY, Tian Y, Cui NJ. A prospective, randomized, multi-center trial to investigate Actovegin in prevention and treatment of acute oral mucositis caused by chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Radioth Oncol*. 2010 Oct;97(1):113-8.

Ε. Παράρτημα

Συγγραφείς	Θεραπεία	Είδος Μελέτης	Αρ. Ασθενών Παρέμβαση/ Έλεγχος	Είδος Παρέμβασης	Τρόπος Χορήγησης	Αποτέλεσμα
Αντιμικροβιακοί- Αντισηπτικοί- Αντιφλεγμονώδεις Παράγοντες						
<u>Χλωρεξιδίνη</u>						
Cheng et al. 2006	Ακτινο-θεραπεία	Διπλή τυφλή	14 (7/7)	Χλωρεξιδίνη/ Βενζυδαμίνη	Στοματικό Διάλυμα	Χωρίς διαφορά $p>0.05$ τιμές 0-7/ 0-5.3
<u>Iseganan</u>						
Cella et al. 2003 & Gilles et al. 2003	Χήμειο-Ακτινο-Θεραπεία	Τριπλή τυφλή	323 (163/160)	Iseganan/ Placebo	Στοματικό διάλυμα	Ελάττωση πόνου, $p=0.041$ τιμές 9-10 σε 6%/15% των ασθενών
Gilles et al. 2004	Χήμειο-θεραπεία	Διπλή τυφλή	502 (251/251)	Iseganan/ Placebo	Στοματικό διάλυμα	Ελάττωση Πόνου $p=0.028$ τιμές $1.0\pm 1.2/1.2\pm 1.3$
Trotti et al. 2004	Ακτινο-θεραπεία	Διπλή τυφλή	511 (253/171/87)	Iseganan/ Placebo/SOC	Στοματικό διάλυμα	Ελάττωση Πόνου, $p=0.036$ τιμές 2.8/3.2
<u>Αντιβιοτικά</u>						
El-Sayed et al. 2002	Ακτινο-θεραπεία	Διπλή τυφλή	137 (69/68)	BCoG/ placebo	Τροχίσκοι	Χωρίς Διαφορά, $p=0.20$
Wijers et al. 2001	Ακτινο-θεραπεία	Διπλή τυφλή	77 (39/38)	PTA paste/ Placebo	Αλοιφή	Χωρίς Διαφορά
<u>Αντιφλεγμονώδη</u>						
Epstein et al. 2001	Ακτινο-θεραπεία	Διπλή τυφλή	31 (16/15)	Benzydamine/ placebo	Στοματικό διάλυμα	Χωρίς Διαφορά $p=0.064$ ελάττωση πόνου κατά 25.8%

Πίνακας 1

Συγγραφείς	Θεραπεία	Είδος Μελέτης	Αρ. Ασθενών Παρέμβαση/ Έλεγχος	Είδος Παρέμβασης	Τρόπος Χορήγησης	Αποτέλεσμα
Κυτοκίνες						
<u>GM-CSF</u>						
Dazzi et al. 2003	Χημειο-θεραπεία	Διπλή Τυφλή	90 (46/44)	GM-CSF/ Placebo	Στοματικό Διάλυμα	Χωρίς Διαφορά 33%/43% των ασθενών χωρίς οποιοειδή
Saarialhti et al. 2002	Ακτινο-Θεραπεία	Διπλή Τυφλή	40 (21/19)	GM-CSF/ Sucral.fate	Στοματικό Διάλυμα	Χωρίς διαφορά p=0.058
Sprinzi et al. 2001	Χημειο-θεραπεία	ελεγχόμενη	35 (17/18)	GM-CSF/ Υδροκορτιζόνη, Παντοκαΐνη	Στοματικό Διάλυμα	Χωρίς διαφορά p=0.386
<u>Immunokine (WF10)</u>						
Penpattanagul et al. 2007	Ακτινο-Χημειο-θεραπεία	Ελεγχόμενη Open label	13 (6/7)	Immunokine/ Τίποτα	Iv	Χωρίς διαφορά, p=0.429
Αυξητικοί Παράγοντες						
<u>Παλιφερμίνη</u>						
Vadhan-Raj et al. 2010	Χήμειο-θεραπεία	Διπλή Τυφλή	48 (32/16)	Παλιφερμίνη/ placebo	Iv	Ελάττωση πόνου μέσος όρος τιμών 1/5 p=0.002
<u>Ρεπιφερμίνη</u>						
Freytes et al. 2004	Χημειο-θεραπεία	Διπλή Τυφλή	42 (14/14/14)	Ρεπιφερμίνη/ placebo	Iv	Ελάττωση πόνου στην κατάποση p=0.044 τιμές 2.1±3.2/ 4.6±3.2

Πίνακας 2

Συγγραφείς	Θεραπεία	Είδος Μελέτης	Αρ. Ασθενών Παρέμβαση/ Έλεγχος	Είδος Παρέμβασης	Τρόπος Χορήγησης	Αποτέλεσμα
Αμινοξέα						
<u>Γλουταμίνη</u>						
Cerchiotti et al. 2006	Χημειο- ακτινο- θεραπεία	Διπλή Τυφλή	29 (14/15)	L-alanyl- L-glutamine/ Placebo	Iv	Ελάττωση πόνου p=0.008 τιμές 1.3(0-5)/ 6.3(5-8.2)
Αντιχολινεργικοί παράγοντες						
<u>Πιλοκαρπίνη</u>						
Lockhart et al.	Χημειο- θεραπεία	Διπλή τυφλή	36 (20/16)	Πιλοκαρπίνη/ placebo	Per os	Χωρίς διαφορά
Παράγοντες που επιδρούν στον μεταβολισμό						
<u>Actovegin</u>						
Wu et al. 2010	Χημειο- ακτινο- θεραπεία	Ελεγχόμενη	156 (53/51/52)	Actovegin (πρόληψη)/ Actovegin (θεραπεία)/ Χωρίς παρέμβαση	Iv	Ελάττωση πόνου p=0.011 (ομάδα πρόληψης/ ελέγχου) τιμές 2-3 σε 60.4%/82.7% των ασθενών
Αντιοξειδωτικά						
<u>Polaprezinc</u>						
Watanabe et al. 2010	Χημειο- ακτινο- θεραπεία	Διπλή τυφλή	31 (16/15)	Polaprezinc/ Azulene	Στοματικό Διάλυμα	Ελάττωση πόνου p=0.003 τιμές ≥ 2 σε 86.7%/33.3% των ασθενών

Πίνακας 3

Συγγραφείς	Θεραπεία	Είδος Μελέτης	Αρ. Ασθενών Παρέμβαση/ Έλεγχος	Είδος Παρέμβασης	Τρόπος Χορήγησης	Αποτέλεσμα
Παράγοντες επικάλυψης βλεννογόνου						
<u>Sucralfate</u>						
Dodd et al. 2003	Ακτινο- θεραπεία	Τυχαιο- ποιημένη	30	Sucralfate/ Διάλυμα αλατιού & σόδας	Στοματικό Διάλυμα	Χωρίς Διαφορά p=0.54 Τιμές 2.1±1.1/ 2.4±0.9
Etiz et al. 2000	Ακτινο- θεραπεία	Διπλή Τυφλή	44 (23/21)	Sucralfate/ placebo	Oral susp	Χωρίς διαφορά p=0.09 τιμές 0-80 (30±23) / 10-90 (50±24)
<u>Gelclair</u>						
Barber et al. 2007	Ακτινο- θεραπεία	Μονή Τυφλή	20 (10/10)	Gelclair/ Sucralfate	Oral gel	Χωρίς διαφορά p=0.236
Εκχυλίσματα φυτών						
Maddocks- Jennings et al. 2009	Ακτινο- θεραπεία	Ελεγχόμενη Μονή Τυφλή	19 (6/6/7)	Manuka & Kanuka/ Placebo/ control	Στοματικό Διάλυμα	Ελάττωση πόνου Τιμές ≥3 σε 2 από 6 / 5 από 7/ 4 από 6
Putwatana et al. 2009	Ακτινο- θεραπεία	Μονή Τυφλή	60 (30/30)	Payayor/ Benzylamine	Στοματικό Διάλυμα	Ελάττωση πόνου p=0.001 0.12-0.66/ 0.5-0.88 (εύρος 0-1)

Πίνακας 4

Συγγραφείς	Θεραπεία	Είδος Μελέτης	Αρ. Ασθενών Παρέμβαση/ Έλεγχος	Είδος Παρέμβασης	Τρόπος Χορήγησης	Αποτέλεσμα
Τοπικά εφαρμοζόμενες μη φαρμακευτικές μέθοδοι						
<u>Κρυοθεραπεία</u>						
Lilleby et al. 2006	Χημειο- θεραπεία	Ελεγχόμενη	40 (21/19)	Κομμάτια Πάγου/ Φυσιολογικό ορό	Τοπικά	Ελάττωση πόνου p=0.003 τιμές 0.6/2.7
<u>Laser</u>						
Aurun Maiya et al. 2006	Ακτινο- θεραπεία	Μονή τυφλή	50 (25/25)	He-Ne Laser/ Αναλγητικά, τοπικά αναισθητικά	Τοπικά	Ελάττωση του πόνου p<0.001 μέσες τιμές: 2.6±0.64/ 6.68±1.44
Πίνακας 5						

i. NCI-CTC (National. Cancer Institute – Common Toxicity Criteria)

Βαθμός	
0	Καμία βλάβη
1	Διάχυτο ερύθημα, πόνος ήπιος, ικανότητα λήψης στερεής τροφής
2	Ερύθημα με μικρές εστίες εξελκώσεων πόνο μέτριο, ικανότητα λήψης στερεής τροφής με δυσκολία
3	Ερύθημα, εξελκώσεις που καλύπτονται από ψευδομεμβράνες σε περισσότερο από το μισό βλεννογόνο, πόνος έντονος, ικανότητα λήψης υγρής τροφής
4	Νεκρώσεις ελκώσεις, αιμορραγία, πόνος έντονος, ανικανότητα λήψης στερεής τροφής, λήψη υγρής τροφής ή παρεντερική σίτιση.

Πίνακας 6

WHO (World Health Organization)

Βαθμός	
0	Χωρίς πόνο, χωρίς ερύθημα, χωρίς έλκη, ικανότητα λήψης τροφής υγρής και στερεής ελεύθερα ή με δυσκολία.
1	Πόνος ήπιος βαθμού 1 ή περισσότερο, και/ή ερύθημα ήπιο ή μέτριο
2	Ερύθημα ήπιου ή μεγαλύτερου βαθμού, στοματικά έλκη ήπια ή μεγαλύτερου βαθμού, ικανότητα λήψης στερεής τροφής ελεύθερα ή με δυσκολία.
3	Στοματικά έλκη ήπια ή μεγαλύτερου βαθμού, ανικανότητα λήψης στερεής τροφής, αλλά ικανότητα λήψης υγρής τροφής ελεύθερα ή με δυσκολία.
4	Ανικανότητα λήψης τροφής υγρής και στερεής.

Πίνακας 7

WNCCR (Western Consortium for Cancer Nursing Research)

Βαθμός	
0	Χωρίς βλάβες, πόνο και λειτουργικά προβλήματα.
1	Ήπια ερυθρότητα, ήπια έλκη, χωρίς αιμορραγία, φυσιολογική σύσταση σάλιου, ήπιο οίδημα, χωρίς φλεγμονή και χρήση αντιβιοτικών, ικανότητα λήψης τροφής υγρής και στερεής ελεύθερα ή με δυσκολία, πόνος soreness βαθμού 1 ή περισσότερο
2	Μέτριο ερύθημα, μέτριου βαθμού έλκη, ήπια αιμορραγία, ελαττωμένη ποσότητα σάλιου, μέτριο οίδημα, ύπαρξη φλεγμονής - λήψη αντιβιοτικών για τη φλεγμονή της στοματικής κοιλότητας, ικανότητα λήψης τροφής υγρής και στερεής ελεύθερα ή με δυσκολία, πόνος soreness βαθμού 1 ή περισσότερο
3	Σοβαρό ή πολύ σοβαρό ερύθημα, σοβαρά ή πολύ σοβαρά έλκη, μέτρια, σοβαρή ή πολύ σοβαρή αιμορραγία, ελαττωμένη ποσότητα ή απουσία σάλιου, οίδημα σοβαρό ή πολύ σοβαρό, ύπαρξη φλεγμονής - λήψη αντιβιοτικών για τη φλεγμονή της στοματικής κοιλότητας, ανικανότητα λήψης υγρών ή στερεών τροφών, πόνος soreness βαθμού 1 ή περισσότερο.

Πίνακας 8

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)

Βαθμός	
0	Φυσιολογικός βλεννογόνος
1	Ήπια φλεγμονή, με ήπιο πόνο που δε χρειάζεται αναλγητικά
2	Ελκωτική βλεννογονίτιδα με αιμορώδες και φλεγμονώδες έκκριμα και πόνο που χρειάζεται αναλγητικά
3	Διάχυτη ινώδης βλεννογονίτιδα με σοβαρό πόνο που χρειάζεται οποιοειδή
4	Νεκρωτικές ελκώσεις και αιμορραγία

Πίνακας 9

Harris mucositis related pain assessment tool

Εντόπιση:	Χείλη, γλώσσα, βλεννογόνος, ούλα, οισοφάγος, στόμαχος, έντερα, ορθό.
Ένταση:	0-10
Κατάποση:	A-(able) ικανός, W-(with difficulty) με δυσκολία, U-(unable) ανίκανος
Κατανάλωση τροφής:	A-(able) ικανός, W-(with difficulty) με δυσκολία, U-(unable) ανίκανος
Ομιλία:	A-(able) ικανός, W-(with difficulty) με δυσκολία, U-(unable) ανίκανος
Οπτική αξιολόγηση:	Χρώμα, παρουσία ελκών, ερυθρές περιοχές, λευκές περιοχές, ξηρότητα
Παρέμβαση:	Early-πρώιμη: στοματική υγιεινή, υποκατάστατα σάλιου ή πλύσεις με σόδα Middle-τοπική: θεραπείες όπως η χορήγηση Σουκραλφάτης ή Βενζυδαμίνης Late-όψιμη: συστηματική χορήγηση αναλγητικών
Απόκριση στην παρέμβαση:	Βαθμολόγηση από τον ασθενή με βάση το βαθμό ελάττωσης της έντασης του πόνου: 0- Total. response 1- Μερική βελτίωση των συμπτωμάτων 2- Καμία διαφορά 3- Μερική επιδείνωση των συμπτωμάτων 4- Σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων

Πίνακας 10

KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS SCALE DEFINITIONS RATING (%) CRITERIA

Ικανότητα συνέχισης των φυσιολογικών δραστηριοτήτων και της εργασίας. Χωρίς ανάγκη ειδικής φροντίδας.	100	Φυσιολογικός ασθενείς χωρίς προβλήματα. Κανένα στοιχείο της ασθένειας.
	90	Ικανότητα συνέχισης των φυσιολογικών δραστηριοτήτων. Εμφάνιση δευτερεύουσας σημασίας σημείων και συμπτωμάτων της ασθένειας.
	80	Φυσιολογική ικανότητα δραστηριοτήτων με προσπάθεια. Εμφάνιση μερικών σημείων και συμπτωμάτων της ασθένειας.
Ανικανότητα εργασίας. Ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης για τις περισσότερες από τις προσωπικές ανάγκες στο σπίτι. Ανάγκη άλλοτε άλλου βαθμού βοήθειας.	70	Ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης. Ανικανότητα να συνεχίσει τις κανονικές δραστηριότητες ή την ενεργό εργασία.
	60	Ανάγκη περιστασιακής βοήθειας, αλλά με ικανότητα αυτοεξυπηρέτησης των περισσότερων προσωπικών αναγκών.
	50	Ανάγκη βοήθειας σημαντικού βαθμού και συχνής ιατρικής φροντίδας.
Ανικανότητα αυτοσυντήρησης. Ανάγκη νοσοκομειακής ή ισοδύναμης φροντίδας. Πιθανότητα γρήγορης εξέλιξης της ασθένειας.	40	Ανικανότητα. Ανάγκη ειδικής φροντίδας και βοήθειας.
	30	Μεγάλου βαθμού ανικανότητα. Ενδείκνυται η εισαγωγή στο νοσοκομείο αν και δεν επίκειται θάνατος.
	20	Πολύ άρρωστος. Απαραίτητη η εισαγωγή σε νοσοκομείο. Απαραίτητη η ενεργή υποστηρικτική αγωγή.
	10	Ετοιμοθάνατος. Γρήγορη εξέλιξη των θανατηφόρων διεργασιών.
	0	Νεκρός

Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncology. 1984; 2:187-193.

Πίνακας 11