

# A gyermekkori malignus kórképek kemoterápiájának leggyakoribb mellékhatása, az orális mucositis

## *Irodalmi áttekintés*

Nemes Judit dr.<sup>1</sup> ■ Jenei Ágnes dr.<sup>2</sup> ■ Márton Ildikó dr.<sup>2</sup>

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Fogorvostudományi Kar,

<sup>1</sup>Gyermekfogászati és Fogszabályozási Tanszék, <sup>2</sup>Konzerváló Fogászati Tanszék, Debrecen

A rosszindulatú daganatok kezelésének leggyakoribb szájüregi komplikációja a mucositis. Az orális mucositis gyermekkorban sokkal gyakoribb és súlyosabb, mint felnőttek esetében, s különösen igaz ez a leukaemiás gyermekekre. A kemoterápiás szerek a gyorsan osztódó nyálkahártyasejteket is károsítják, így jönnek létre a szájüregi laesiók. A fájdalmas nyálkahártyafekélyek miatt a beteg számára nehezített az evés, az ivás, a nyelés és gyakran a beszéd is. Az orális mucositis direkt hatással van az életminőségre, és befolyásolhatja a túlélést. A szájnyálkahártya rendszeres vizsgálata elengedhetetlen a kezelés alatt, hogy a mucositis megelőzésének és kezelésének hatékonyságát értékelni lehessen. Számtalan, felnőttek számára kifejlesztett osztályozási rendszer létezik az orális mucositis tüneteinek észlelésére és mérésére, de gyermekek számára kifejlesztett, általánosan elfogadott módszer nincs. A daganatterápia hatására létrejövő mucositis megelőzése és kezelése nem egyszerű, annak ellenére, hogy már számos módszert és farmakológiai ágenszt kipróbáltak. Összefoglalónkban ismertetjük a kemoterápia során kialakuló orális mucositis létrejöttének lehetséges mechanizmusait, a tünetek értékelésére alkalmas módszereket és azok használhatóságát gyermekek esetében, valamint az orális mucositis megelőzésének és kezelésének lehetőségeit.

Orv Hetil. 2018; 159(13): 495–502.

**Kulcsszavak:** orális mucositis, rosszindulatú daganat, kemoterápia, gyermek

## **Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy**

### *Review of the literature*

Mucositis is the most common oral complication of cancer therapy. Oral mucositis in childhood is more frequent and severe compared to adults, especially in children with leukemia. Lesions develop as the chemotherapeutic agents attack the rapidly dividing cells of the oral mucous membrane. Patients may experience trouble in eating, drinking, swallowing or even speaking due to the significant pain caused by the ulceration of the oral mucosa. Oral mucositis has a direct impact on the quality of life and may affect survival. The regular assessment of the oral mucosa is crucial during chemotherapy to evaluate the effectiveness of the oral mucositis prevention and treatment. Several oral mucositis scoring tools have been developed for adults to qualify the symptoms, but there is no universally accepted assessment scale for children. The prevention and treatment of therapy-related mucositis is difficult, though several methods and pharmacologic agents have been tested. Here we discuss the pathogenesis of chemotherapy-induced oral mucositis, the available assessment tools and their applicability to pediatric patients and the available therapeutic and preventive strategies.

**Keywords:** oral mucositis, cancer, chemotherapy, child

Nemes J, Jenei Á, Márton I. [Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature]. Orv Hetil. 2018; 159(13): 495–502.

(Beérkezett: 2017. december 1.; elfogadva: 2018. január 12.)

### Rövidítések

5-FU = 5-fluorouracil; ChIMES = (Children's International Mucositis Evaluation Scale) gyermekek nemzetközi mucositis-értékelő skálája; CHX = klórhexidin; COX2 = ciklooxygenáz-2; DNS = dezoxiribonukleinsav; IL6/1 $\beta$  = interleukin-6/1 $\beta$ ; KGF = (keratinocyte growth factor) keratinocytanövekedési faktor; LLLT = (low-level light therapy) alacsony intenzitású fényterápia; NCI = (National Cancer Institute) Országos Rákkutatási Intézet, Amerikai Egyesült Államok; NF $\kappa$ B = nukleáris faktor-kappa B; OAG = (Oral Assessment Guide) orális értékelési útmutató; OM = orális mucositis; OMAS = (Oral Mucositis Assessment Scale) az orális mucositis értékelési skálája; OMDQ = (Oral Mucositis Daily Questionnaire) az orális mucositis napi kérdőíve; PROMS = (Patient-Reported Oral Mucositis Symptom) az orális mucositis beteg által észlelt tünetei; ROS = reaktív oxigénspecies; TNF $\alpha$  = tumornekrózisfaktor- $\alpha$ ; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A gyermekkori daganatok kemoterápiájának korai, illetve késői mellékhatásai közül számos érintheti a szájüreg különböző struktúráit. Az orális mucositis (OM) az egyik leggyakoribb és az életminőséget leginkább rontó következmény. A mucositis gyermek betegekben gyakoribb és súlyosabb, mint felnőttekben, s különösen jellemző leukaemiás gyermekek esetében [1–3]. Az OM a szájüregi nyálkahártya fájdalmas gyulladással, erythemájával és ulcerációjával járhat (1. ábra), de mucositis jelentkezhet a tápcsatorna teljes hosszában [4]. A mucositis incidenciája és lefolyása függ a daganat helyétől, típusától és az alkalmazott terápiától. Az egyes kemoterápiás szerek nyálkahártya-károsító hatása eltérő. Az antimetabolitok (úgy mint 5-fluorouracil [5-FU], metotrexát), az alkilálószerek (ciklofoszfamid, ciszplatin), az antraciklinek és a taxánok egyértelműen toxikusabbak, mint a bleomicin, a hidroxürea vagy az etopozid [5]. A bolusban adott szerek toxicitása fokozottabb. A szájnyálkahártya sejtjeiben a daganatterápiás szerek felgyorsítják a természetes sejt-halált (apoptózist), a többrétegű laphám elvékonyodik, gyulladás, ulceratio jön létre. A fájdalom mértéke általában egyenesen arányos a szövetkárosodás mértékével. Az első tünetek többnyire pár nappal a kezelést követően jelentkeznek, legsúlyosabbak 7–14 nappal a kemoterápiás szer beadását követően, majd spontán gyógyulás várható a következő hét folyamán [6, 7]. A szájüreg leginkább érintett területei a buccalis és labialis mucosa, a szájfenék, a nyelv ventralis felszíne és a lágy szájpad el nem szárusodó laphámmal fedett felszínei [8]. A mucositis betegek számára problémát jelenthet az evés-ivás, a nyelés vagy akár a beszéd. A mucositis nem csupán kellemetlen átmeneti állapot, de limitálhatja a beteg tűrőképességét, és megrövidítheti vagy lehetetlenné teheti az eredetileg tervezett antineoplasztikus terápia véghezvitelét is. Emellett másodlagos, helyi vagy szisztémás fertőzéseknek nyithat kaput, melyek szintén rontják a beteg esélyét a gyógyulásra, illetve meghosszabbíthatják a kórházi kezelést [1]. Müller és munkatársainak adatai szerint például a gyermekkori akut lymphoblastos leukae-



1. ábra | Orális mucositis a nyelv ventralis felszínén, illetve a buccalis mucosa hátsó harmadában

mia kemoterápiájának indukciós fázisában Magyarországon a halálozás aránya 5,4%, amiért nagyrészt nosocomialis fertőzések tehetők felelőssé [9].

Mindezek fényében kiemelten fontos az OM-mel összefüggő tüneteket részletesen és alaposan értékelni, annak érdekében, hogy a kellemetlen mellékhatások megelőzhetőek és megfelelően kezelhetőek legyenek. Napjainkban számos, klinikusok által használatos osztályozási rendszer létezik az OM-tünetek észlelésére és mérésére, de nincs olyan általánosan elfogadott rendszer, melyet az érintettek szubjektív panaszai alapján maguk is használni tudnának. Különösen igaz ez gyermekkori betegekre, hiszen direkt gyermekek számára kifejlesztett módszer alig van, és azok használhatósága is kérdéseket vet fel.

Irodalmi összefoglalónkban célul tűztük ki, hogy áttekintsük a gyermekkori malignus kórképek kemoterápiája során kialakuló orális mucositis létrejöttének lehetséges mechanizmusait, a tünetek értékelésére alkalmas módszereket és az OM megelőzési és kezelési lehetőségeit.

### A mucositis patogenezise

A mucositis kialakulása bonyolult, többlépcsős folyamat következménye, mely nem csupán a hám felső rétegét érinti, de a submucosa sejtjeit és szöveteit is. Függetlenül

a károsító hatástól (tehát hogy kemo- vagy sugárterápia-e a kiváltó ok) és a károsodott terület helyétől (a daganat típusától), a kórfolyamat mindig ugyanúgy megy végbe [10]. A mucositis kezdeti stádiumában a basalis sejtréteg, a submucosa és az endothel sejteinek károsodása során jellegzetes molekulák szabadulnak fel, melyek hatására reaktív oxigénspeciesek (ROS) keletkeznek, direkt és indirekt DNS-károsodás jön létre, és aktiválódik az immunrendszer. A stimuláló inzultust követően ez a biológiai kaskád néhány másodpercen belül beindul. Az iniciációs fázist követően a ROS és a veleszületett immunválasz tovább károsítja a sejtmembránt, stimulálja a makrofágokat és számtalan transzkripciósi faktort aktivál, amelyek közül a nukleáris faktor-kappa B (NF $\kappa$ B) kiemelkedő szerepet tölt be. Amennyiben ez utóbbi transzkripciósi faktor aktiválódott, az NF $\kappa$ B mediálta génextpresszió több proinflammatorikus citokin (TNF $\alpha$ , IL6, IL1 $\beta$ , COX2) felszabadulását okozza. Más gének aktiválódása adhéziós molekulák felszabadulását és az angiogenezis beindulását idézi elő [11, 12]. Az eddig lezajlott események gyorsan az epithelialis őssejtek apoptózisához vezetnek. A többrétegű laphámban a megújulóképeség elvesztése atrophíát, majd fekélyképződést okoz. Klinikailag a behatást követően kezdetben a nyálkahártya épnek tűnik, hiszen az események a felszín alatt zajlanak. Bolusban adott kemoterápiás szerek esetén a basalis sejtek sérülése és a mucosán észlelhető elváltozások (erythema, atrophia) megjelenése között körülbelül 4 nap telik el, amit hamarosan követ a fekélyképződés. A szájüregi fekélyképződést enyhe késéssel követi a bakteriális kolonizáció. A kemoterápia hatására a száj mikroflórájában változás következik be. A legfontosabbak a mucositis, illetve a következményes szisztémás fertőzések kialakulása szempontjából az  $\alpha$ -hemolizáló *Streptococcusok*, illetve egyes *Candida*-speciességek. Kemoterápiában részesülő betegeknél a kolonizáció éppen akkor történik, amikor a beteg a legkevésbé ellenálló a potenciális fertőzésekkel szemben a kialakult neutropenia miatt [13]. A fekélyben kolonizálódó baktériumok további citokinek, illetve sejtfalproduktumok felszabadulásához vezetnek [14]. A gyógyulás általában spontán történik, melynek fázisai a hámproliferáció, -migráció és -differenciáció; ezeket az extracelluláris mátrix stimulálja.

### Az orális mucositis értékelése gyermek betegeknél

A szájüreg rendszeres vizsgálata elengedhetetlen része a kemoterápia ápolási protokolljának. Mivel a tünetek a kemoterápiás szerek beadását követően 3–4 napon belül megjelennek, és a fekélyek egy hét alatt meg is gyógyulhatnak, fontos lenne a heti kétszer történő alapos szájvizsgálat. Gyermekknél a szájüreg alapos vizsgálata gyakorta nehézségekbe ütközik [15]. Elsősorban kisgyermekknél a fájdalmas nyálkahártya-lasiók csökkentik az együttműködési hajlandóságot, így a sikerhez több idő, erőfeszítés és rábeszélőképeség szükséges. Emellett

az értékelési módnak gyorsnak és egyszerűnek kell lennie. Tehát az ideális mérőmódszernek a következő tulajdonságokkal kell rendelkeznie: legyen megbízható, valid, érzékeny és egyszerűen használható.

Az OM tüneteit két módszerrel osztályozhatjuk: egyfelől a fogorvosi vizsgálat során objektíven mérhető tünetek alapján, másrészt a betegek szubjektív tünetei, az általuk kitöltött kérdőív alapján. Az első objektívebben, kevesebb hibával írja le a tüneteket, míg a második jobban jelzi az életminőségben kialakult változásokat. Számtalan OM-értékelési módszer létezik, melyeket felnőtteknek fejlesztettek ki, de ezek többsége bonyolult, és nem alkalmas a napi rutin számára, csupán tudományos vizsgálatok során használatosak. A fej-nyak táji daganat miatt sugárterápiában részesült felnőtt betegek körében *Etiz és mtsai* vizsgáltak és validáltak 5 különböző OM-osztályozási rendszert. Úgy találták, hogy az OM fokának objektív mérési értékei szoros korrelációt mutatnak a betegek által jelentett tünetekkel [16]. Annak ellenére, hogy a gyermekkori daganatterápiának igen gyakori szövődménye az OM, ezt a mellékhatást nem sokan tették alapos vizsgálat tárgyává. Mind a mai napig nem létezik egységes és nemzetközileg elfogadott értékelési rendszer a gyermekek részére, így a megelőzés és a kezelés sem alapulhat általánosan elfogadott irányelveken.

A mucositis objektív tüneteit és/vagy az okozott problémákat értékeli a WHO és a National Cancer Institute (NCI) egyszerű skálája. A WHO OM-osztályozási rendszere figyelembe veszi a nyálkahártya állapotát és a táplálási korlátozottságot, ennek alapján öt kategória létezik: 0 – tünetmentes, 1 – erythema, érzékenység, 2 – erythema és/vagy ulceratio, a beteg képes szilárd étel fogyasztására, 3 – erythema, ulceratio, a beteg nem képes szilárd, csak folyékony étel fogyasztására, 4 – súlyos ulceratio, per os táplálás nem lehetséges [17].

Az NCI-nek a mellékhatások jelentésére szolgáló funkcionális/tüneti skálája szintén öt kategóriát ismer: 1 – tünetmentes vagy enyhe, beavatkozást nem igénylő tünetek, 2 – mérsékelt fájdalom, szájon át lehetséges táplálás, módosított diéta javasolt, 3 – komoly fájdalom, a szájon át táplálás akadályozott, 4 – életet veszélyeztető állapot, sürgős beavatkozás szükséges, 5 – halál [18].

Ennek a két osztályozási rendszernek a validálása, bár évtizedek óta használatosak, ez ideig nem történt meg gyermekpopulációban. A WHO-osztályozás hátrányának tekinthető, hogy alapos szájvizsgálatot igényel, melynek feltételei a jó megvilágítás, a tükrözés és a szakértő szem, nem is beszélve az együttműködő gyermekről, mely feltételek nem minden esetben adóttak.

Objektív és funkcionális tényezőket együttesen vizsgáló módszer az Oral Mucositis Assessment Scale (OMAS) és az Oral Assessment Guide (OAG). Mindkét értékelőmódszert eredetileg felnőttek körében végzett klinikai vizsgálatok számára fejlesztették ki, de használhatók gyermekek esetében is [19, 20].

Az OMAS a szájiüreg kilenc régiójában méri az ulceratio/pszeudomembrán képződés fokát és az erythemát. *Sung és mtsai* validálták az eljárást 6 év feletti, kemoterápiában részesülő gyermekek körében. Az OMAS egyik fontos hátulütője a módszer kivitelezésének hosszadalmassága, hiszen a 18 tétel felmérése több mint 5 percet igényel, és ez kisgyermek esetében meghaladhatja az egyéni tűrőképességet [21].

Az OAG gyermekek számára adaptált verziója a szájiüreg hat régióját vizsgálja (ajkak, bucca, nyelv, szájfenek, lágy szájpad és kemény szájpad), emellett értékeli a nyál milyenségét, a nyelést és a beszédet 1-től 3-ig [22]. A módszer nagyon részletes és alapos, de több problémát is felvet. A nyál mennyiségi változása nem vizsgálható objektíven kisgyermek esetében, hiszen a fájdalmas nyelés miatt nagyon gyakori a nyálfolys, ami téves következtetések levonásával járhat. Emellett a szájiüregi vizsgálat és az értékelés előképzettséget igényel. Sem az OMAS, sem az OAG nem foglalkozik külön a gyermekeket leginkább korlátozó tünettől, a fájdalommal.

A korábbi rendszerek hibáit próbálja kiküszöbölni az Oral Mucositis Daily Questionnaire (OMDQ), mely módszer a szubjektív tünetekre (fájdalom) és a funkcionális korlátozottságra (a fájdalom hatása az alvásra, nyelésre, ivásra, evésre és a beszédre) fókuszáló kérdőíves rendszer [23]. *Tomlinson és mtsai* vizsgálták az OMDQ érthetőségét és elfogadottságát gyermekek körében, és kisebb változtatásokat javasolva a kérdőívet használhatónak ítélték [24].

A tapasztalatokon felbuzdulva ugyanez a kanadai orvoscsoport fejlesztette ki a Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES)-t, speciálisan kemoterápiát kapó gyermekek számára [25]. Négy kérdés emotikonok segítségével vizsgálja az aznapi szájiüregi fájdalom szintjét, a nyelés, az evés és az ivás során érzett fájdalom mértékét hat fokozatban. Az ötödik és hatodik kérdés rákérdez arra a körülményre, hogy kapott-e gyógyszert a szájiüregi fájdalomra, illetve hogy észlelte-e fekély (seb) jelenlétét a szájiüregben (2. ábra). *Jacobs és munkacsoportja* a ChIMES megbízhatóságát és validitását vizsgálta, összehasonlítva a kapott adatokat két másik, szubjektív tüneteken alapuló értékelési eszközzel, az OMDQ-val és a Mucositis Vizuális Analóg Skálával, valamint két professzionális, klinikai tüneteken alapuló értékelési módszerrel, a WHO OM-osztályozási rendszerével és az NCI funkcionális/tüneti mucositist mérő skálájával. A szerzők 87, haemopoeticus őssejt-transzplantáción átesett vagy citosztatikus kezelésben részesült gyermek vizsgálati eredményei alapján javasolják a ChIMES-skála használatát az OM megelőzését és kezelését célzó klinikai vizsgálatok során 12 év feletti gyermekek esetében önállóan, míg 8–12 éves gyermekek esetében felnőtt segítségével [26]. *Tomlinson és mtsai* kifejlesztették a ChIMES elektronikus verzióját is táblagépekre, melyet a 8–18 éves korosztályba tartozó betegek határozottan kedveltek, használatát könnyen érthetőnek és egyszerűnek tartották. Véleményük szerint az

elektronikus alkalmazással növelhető a gyermekek válaszadási hajlandósága [27].

A PROMS- (Patient-Reported Oral Mucositis Symptom = az orális mucositis beteg által észlelt tünetei) skálát eredetileg myeloablatív haemopoeticus őssejt-transzplantáción áteső felnőtteket vizsgálva fejlesztették ki ugyancsak kanadai kutatók. Úgy találták, hogy a módszer nagyon megbízható, jól diszkriminál, és megfelelő validitású. A PROMS-értékek változása szoros korrelációt mutatott az OM klinikai tüneteinek változásával [28]. *Gussgard* egy tanulmányában úgy foglalt állást, hogy a PROMS-értékek és a WHO OM-skálájának értékei között nonlinearis a kapcsolat, és a PROMS megbízhatóságban jelzi a betegek OM következtében kialakuló tüneteit, mint a klinikai vizsgálat [29].

A tíztételes PROMS-kérdőív a kemoterápia által indukált OM legfontosabb mellékhatásaira (fájdalom, problémák a különböző állagú ételek fogyasztása, ivás, nyelés és beszéd során, megváltozott ízérzés) kérdez rá. A páciensnek az egyes panaszok súlyosságát egy 100 mm hosszú vizuális analóg skálán kell jelölnie. Minél magasabbra helyezi a skála értékét, annál súlyosabbnak érzi az adott problémát. Az egyes tételekre adott értékek összege jellemzi a szájnyalkahártya állapotát (egészségét), az értékek emelkedése pedig romló életminőséget jelez. Azoknál a betegeknél, akiknél a PROMS-skála értéke legalább négy probléma esetében eléri a 25-ös értéket, az OM súlyossága figyelmet érdemel.

Bár a PROMS-skálát eredetileg felnőttek számára fejlesztették ki, egyszerűsége folytán jól kooperáló gyermekek esetében is alkalmazható, önállóan vagy kis segítséggel. *Jenei és mtsai* használták először a szubjektív tüneteken alapuló PROMS-skálát daganatos gyermekek esetében az OM kialakulásának, lefolyásának és súlyosságának tanulmányozására. Eredményeik igazolják, hogy a PROMS jól használható 7 évesnél idősebb gyermekek esetében, és az orális mucositis megfelelő indikátora. Erős korrelációt tapasztaltak a PROMS-értékek és a WHO OM-skálájának egyes komponensei között [30].

## Az orális mucositis megelőzése és kezelése gyermekkorban







Az alapvető *szájhygiéné* kialakítása a kezelés megkezdése előtt, és annak fenntartása a kemoterápia során, elengedhetetlen része az OM prevenciójának. Emellett a száj szanálása, a plakkretentív, nyálkahártyát irritáló és gyulladást fenntartó képletek (szuvas fogak, radixok, fogkő stb.) eliminálása ugyancsak kiemelt fontosságú, mivel ezáltal csökkenthető a kemoterápia alatt a szájiüregi patogén baktériumok száma, a nyálkahártya sérülésének és fertőzésének veszélye [31].

A kemoterápia alatt fontos figyelni a mucosa irritációjának kivédésére, ezért óvatos fogápolás javasolt puha, kis fejű fogkefével, valamint puha, kevésbé savas és fűszeres ételek fogyasztása. A felnőttkori daganatterápia során helyileg vagy szisztémásan alkalmazott szerekekkel számos jól









**FÁJDALOM**

1. Melyik arc mutatja meg legjobban, mennyire fáj a szád és/vagy a torkod? Karikázz be egyet!







					
0	1	2	3	4	5
nem fáj	egy nagyon kicsit fáj	egy kicsit jobban fáj	eléggé fáj	nagyon fáj	borzasztóan fáj

**FUNKCIÓ**







2. Melyik arc mutatja meg, hogy mennyire nehéz ma LENYELNI vagy kiköpni a nyáladat a szádban/torkodban jelentkező fájdalom miatt? Karikázz be egyet!

						<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	nem tudom megmondani
nem nehéz	egy nagyon kicsit nehezebb	még egy kicsit nehezebb	eléggé nehéz	nagyon nehéz	nem tudok nyelni	

3. Melyik arc mutatja, hogy mennyire nehéz ma ENNI a szádban/torkodban jelentkező fájdalom miatt? Karikázz be egyet!

						<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	nem tudom megmondani
nem nehéz	egy nagyon kicsit nehezebb	még egy kicsit nehezebb	eléggé nehéz	nagyon nehéz	nem tudok enni	

4. Melyik arc mutatja, hogy mennyire nehéz ma INNI a szádban/torkodban jelentkező fájdalom miatt? Karikázz be egyet!

						<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	nem tudom megmondani
nem nehéz	egy nagyon kicsit nehezebb	még egy kicsit nehezebb	eléggé nehéz	nagyon nehéz	nem tudok inni	

**FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS** (Lehet, hogy szükséged lesz a szüleid vagy más felnőtt segítségére a válaszadáshoz!)

5. Kaptál ma bármilyen fájdalomcsillapító gyógyszert?

Igen     Nem

Ha igen, akkor azt a szádban/torkodban érzett fájdalom miatt kaptad?

Igen     Nem

**LÁTHATÓ ELVÁLTOZÁSOK** (Fényképes segítség a tájékoztató oldalon!)

6. Kérj meg egy felnőttet, hogy nézzen be a szádba! Látott bármilyen sebet vagy fekélyt a szádban?

Igen     Nem     Nem tudom megmondani

2. ábra | Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES), az orális mucositis szubjektív értékelésére alkalmas kérdőív gyermekek számára

kontrollált klinikai vizsgálat foglalkozik, azonban a gyermekcsoporton végzett vizsgálatok száma meglehetősen limitált, és ezek minősége (esetszám, kontrollcsoport, statisztikai módszer) is megkérdőjelezhető. Alakult 2014-ben egy nemzetközi, interdiszciplináris gyermek-onkológiai csoport, mely célul tűzte ki, hogy áttekintse az orális mucositis megelőzésével foglalkozó szakirodalmat, azt megfelelő statisztikai módszerekkel feldolgozza, és kidolgozzon egy korszerű iránymutatást a gyermekek-

ri daganatterápia mellékhatásaként kialakuló OM megelőzésére. *Sung és mtsai* a rendelkezésre álló vizsgálatok alapján megállapították, hogy a gyermekkorban szóba jövő prevenciók eljárások ajánlhatósági szintje gyenge, csupán három módszer esetében találtak az evidencia fokát legalább közepesnek, így csak ezeket javasolják, bár az ajánlás szintje ezek esetében is csak gyenge [32].

*Krioterápia* akkor ajánlható, ha rövid infúzióban adott, rövid felezési idejű kemoterápiás szert alkalmaz-

tak, ilyen például az 5-FU. Maga a megelőző kezelés öt perccel az infúzió beadása előtt történik. Apró jégkockákat kell a szájban forgatni 30 másodpercig, ezért csak kissé nagyobb, jól együttműködő gyermekek esetében használható. E módszerrel az OM kialakulása 50%-kal csökkenthető. A háttérben álló biológiai mechanizmus a hideg által kiváltott érszűkület, mely gátolja a citotoxikus agens bejutását a nyálkahártya sejtjeibe [33].

Az *alacsony intenzitású fényterápia* (low-level light therapy, LLLT) az alacsony intenzitású (általában hélium-neon) lézerek fotobiomodulációs hatásán alapul, melyet nem kísér hőtermelődé. Az intraorális fényterápia gyulladásgátló, fájdalomcsillapító és sebgyógyító hatású, bár a pontos hatásmechanizmus még nem ismert. Az eljárás egyformán hatékony minden életkorban és minden terápia esetén, tehát mellékes az a körülmény, hogy az OM kemo- vagy sugárterápia hatására, esetleg haemopoeticus őssejt-transzplantáció során alakult ki [34].

*Rekombináns keratinocytanövekedési faktor* (KGF, palifermin) adását haemopoeticus őssejt-transzplantációs kezelés esetében tekintik indokoltnak. A módszer stimulálja a hámsejtek proliferációját és differenciálódását, emellett antiapoptotikus, antioxidáns és antiproliferatív hatással is rendelkezik [35].

A fenti ajánlott eljárások mellett történtek még vizsgálatok antioxidáns (glutamin, E-vitamin), gyulladásgátló (benzidamin, szalicilátok) és sejtvédő szerek (szukralfát) alkalmazásával is, de gyermekpáciensek esetében e próbálkozások nem bizonyultak célravezetőnek, nem sikerült elégséges mintán, randomizált klinikai vizsgálatokban bizonyítani jótékony hatásukat [32].

Klinikai tapasztalataink alapján jótékony hatásúak a napi rendszerességgel alkalmazott, alkoholmentes, klórhexidin (CHX)-tartalmú szájöblítők. A CHX hatékonysága vitatott az orális mucositis megelőzésében. *Sung és mtsai* – egyébként igen korszerű és koherens – guideline-ukban, csupán egyetlen 1989-es közleményre hivatkozva, a CHX-tartalmú szájöblítők használatát hatástalannak tartják, és nem ajánlják [32]. Velük ellentétben *Nashwan* – áttekintve az 1980 és 2010 között gyermek onkológiai betegeken végzett randomizált klinikai vizsgálatokat – úgy találta, hogy a CHX-szájöblítők használata, beillesztve a napi szájhygiénés protokollba, képes megelőzni az OM kialakulását, illetve csökkenteni a kialakult tünetek súlyosságát [36]. Ugyanerre a következtetésre jutott *Qutob és munkacsoportja*, akik a CHX-készítményeket önállóan ugyan nem, de szájápolási protokollok részeként javasolják [37]. Sajnos a kemoterápiában részesülő gyermekek körében végzett, nagy létszámú, randomizált eset-kontroll vizsgálatok száma elenyésző. Felnőttek esetében több a rendelkezésre álló adat, vizsgálati eredmény, ezek alapján *Elad és Thierier* a CHX-tartalmú szájöblítők használatát határozottan ajánlják a kemoterápiát kapó hematológiai betegek számára, mivel olyan költséghatékony módszer, amellyel

a kezelt betegek túlélésében szignifikáns növekedést lehet elérni [38]. A CHX körül kialakult viták ellenére az bizonyított, hogy ez a helyileg alkalmazható antiszeptikum azonnali baktericid- és prolongált bakteriosztatikus hatással rendelkezik. Emellett antifungális hatású, a *Candida*-speciéseket mind planktonikus formában, mind a biofilmben gátolja. Széles spektrumú biocidhatása révén képes gátolni a plakk növekedését, csökkenteni az opportunista fertőzések rizikóját. Mivel szisztémás mellékhatása nem ismeretes, veszélytelen még kisgyermekek esetében is [39].

## Következtetés

Bár az orális mucositis a rosszindulatú daganatok kemoterápiájának nagyon gyakori komplikációja, mindmáig nem léteznek általánosan elfogadott, a napi gyakorlatba beépített, egységes protokollok a megelőzését és kezelését illetően. Ez azért is lenne fontos, mert a mucositis gyakrabban jelentkezik gyermekekben, mint felnőtteknél. Gyermekek esetében az életminőség romlása kifejezettebb, a mucositis a kicsiket jobban megviseli, megnehezíti a táplálást és a folyadékbevitelt, hosszú távon pedig a kemoterápia megszakításához vezethet.

Elsődleges célnak kell tehát tekintenünk a mucositis kialakulásának megelőzését. A kemoterápia megkezdése előtt minden gyermek esetében elengedhetetlen a gyermekfogászati vizsgálat és szükség esetén a száj mint gócforrás szanálása, mely magában foglalja a plakkretentív tényezők megszüntetését, azaz a lepedék és a fogkö eltávolítását, a szuvas fogak tömését és a menthetetlenek extractióját. Mivel a rossz szájhygiénájú betegek esetében nagyobb a mucositis kialakulásának rizikója, a legfontosabb a megfelelő szájápolási szokások kialakítása, a hatékony fogmosási és fogköztisztítási technika megtanítása a gyermek és a szülők számára egyaránt.

Annak ellenére, hogy számtalan eljárást és anyagot vizsgáltak már, gyermekek daganatterápiája során csupán a krioterápia, az alacsony intenzitású fényterápia és a rekombináns humán keratinocytanövekedési faktor esetében sikerült egyértelműen igazolni a módszer hatékonyságát az OM megelőzésében, és ezeknek a kezelési lehetőségeknek is gyenge az ajánlási szintjük.

Nem lehetséges mindenki esetében megelőzni az OM kialakulását. Ha már létrejött, a terápiának a támogatásra kell fókuszálnia, azaz a folyadék- és tápanyagbevitel biztosítására és a fájdalomcsillapításra. Nagyon fontos a laesiók bakteriális felülfertőződésének megelőzése, erre a célra a rendszeres és alapos fogmosás mellett az alkoholmentes CHX-tartalmú készítmények a legalkalmasabbak. A 0,12%-os oldatok 6 éves kor felett szájöblítésre alkalmazhatók, míg 6 éves kor alatt a hámfosztott területek ecsetelése javasolt alapos fogmosást követően 0,12–0,2%-os CHX-oldattal reggel és lefekvés előtt, valamint minden étkezést követően. A CHX-tartalmú szájöblítő oldatok használata kifejezetten ajánlatos olyan esetekben, amikor a mechanikus lepedékeltávolítás nem oldha-

tó meg a gyermek és/vagy a felnőtt segítők együttműködés-képtelensége, motiválatlansága miatt. A CHX segít csökkenteni a plakk mennyiségét, hatékonyan hozzájárul az ínygyulladás, valamint az oropharyngealis candidiasis rizikójának csökkentéséhez, így indirekt úton elősegíti az OM gyorsabb gyógyulását.

Az OM súlyosságának, illetve az alkalmazott kezelés sikerességének megítéléséhez elengedhetetlen a laesiók rendszeres vizsgálata és értékelése. Ez a kezelő orvos részéről történhet a WHO osztályozási rendszerének használatával, míg a szubjektív panaszok értékelhetők a gyermek által is a ChIMES- vagy a PROMS-skála segítségével. Egyszerűsége és gyermekbarát formátuma, illetve a módszer bejáratottsága miatt a ChIMES használata esetén magasabb válaszadási rátával számolhatunk.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka az Országos Tudományos Kutatási Alapprogramok anyagi támogatásával jött létre (azonosító: OTKA-KI05034).

*Szerzői munkamegosztás:* A munka a szerzők közös érdeke. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1] Cheng KK, Lee V, Li CH, et al. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2335–2342.
- [2] Javed F, Utreja A, Bello Correa FO, et al. Oral health status in children with acute lymphoblastic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012; 83: 303–309.
- [3] Mathur VP, Dhillon JK, Kalra G. Oral health in children with leukemia. *Indian J Palliat Care* 2012; 18: 12–18.
- [4] Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, et al. Oral mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia* 2012; 16: 215–216.
- [5] Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 354.
- [6] Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, et al. Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Curr Oral Health Rep*. 2015; 2: 202–211.
- [7] Villa A, Sonis ST. Mucositis: pathobiology and management. *Curr Opin Oncol*. 2015; 27: 159–164.
- [8] Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis*. 2006; 12: 229–241.
- [9] Müller J, Kovács G, Jakab Zs, et al. Treatment results with ALL-BFM-95 protocol in children with acute lymphoblastic leukemia in Hungary. [Az ALL-BFM-95 protokollal szerzett hazai eredmények akut lymphoblastos leukaemiás gyermekek kezelésében.] *Orv Hetil*. 2005; 146: 75–80. [Hungarian]
- [10] Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100(9 Suppl): 1995–2025.
- [11] Logan RM, Gibson RJ, Sonis ST, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in the oral mucosa following cancer chemotherapy. *Oral Oncol*. 2007; 43: 395–401.
- [12] Sonis ST. The biologic role for nuclear factor- $\kappa$ B in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002; 13: 380–389.
- [13] Müller J, Kovács G, Schmidt M, et al. Frequent infections of neutropenic pediatric patients and therapeutic modalities. [Neutropeniás gyermekek leggyakoribb fertőzései és a kezelés lehetőségei.] *Magy Onkol*. 2000; 44: 289–295. [Hungarian]
- [14] Stringer AM, Logan RM. The role of oral flora in the development of chemotherapy-induced oral mucositis. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44: 81–87.
- [15] Tomlinson D, Gibson F, Treister N, et al. Challenges of mucositis assessment in children: Expert opinion. *Eur J Oncol Nurs*. 2008; 12: 469–475.
- [16] Etiz D, Orhan B, Demirüstü C, et al. Comparison of radiation-induced oral mucositis scoring systems. *Tumori* 2002; 88: 379–384.
- [17] World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization, Geneva, 1979.
- [18] National Cancer Institute. Common toxicity criteria V3.0. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2003.
- [19] Eilers J, Berger AM, Petersen MC. Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum* 1988; 15: 325–330.
- [20] Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Mucositis Study Group. Cancer* 1999; 85: 2103–2113.
- [21] Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, et al. Validation of the oral mucositis assessment scale in pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 149–153.
- [22] Chen CF, Wang RH, Cheng SN, et al. Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2004; 21: 33–39.
- [23] Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, et al. Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37: 393–401.
- [24] Tomlinson D, Isitt JJ, Barron RL, et al. Determining the understandability and acceptability of an oral mucositis daily questionnaire. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2008; 25: 107–111.
- [25] Tomlinson D, Gibson F, Treister N, et al. Designing an oral mucositis assessment instrument for use in children: generating items using a nominal group technique. *Support Care Cancer* 2009; 17: 555–562.
- [26] Jacobs S, Baggott C, Agarwal R, et al. Validation of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES) in paediatric cancer and SCT. *Br J Cancer* 2013; 109: 2515–2522.
- [27] Tomlinson D, Hesser T, Maloney AM, et al. Development and initial evaluation of electronic Children's International Mucositis Evaluation Scale (eChIMES) for children with cancer. *Support Care Cancer* 2014; 22: 115–119.
- [28] Kushner JA, Lawrence HP, Shoval I, et al. Development and validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) scale. *J Can Dent Assoc*. 2008; 74: 59.
- [29] Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, et al. Assessment of cancer therapy-induced oral mucositis using a patient-reported oral mucositis experience questionnaire. *PLoS ONE* 2014; 9: e91733.
- [30] Jenei Á, Sándor J, Gyurina K, et al. Patient-reported measurements of oral mucositis in pediatric patients with cancer. *Oral Health Dent. Manag*. 2016; 15: 1–10. Available from: <http://www.oralhealth.ro/volumes/2016/volume-6/Paper947.pdf>
- [31] Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical



- Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 26(Suppl 5): v139–v151.
- [32] Sung L, Robinson P, Treister N, et al. Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ Support Palliat Care* 2017; 7: 7–16.
- [33] Riley P, Glenn AM, Worthington HV, et al. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 23: CD011552.
- [34] Ferreira B, da Motta Silveira FM, de Orange FA. Low-level laser therapy prevents severe oral mucositis in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 1035–1042.
- [35] Stiff PJ, Emmanouilides C, Bensinger WI, et al. Palifermin reduces patient-reported mouth and throat soreness and improves patient functioning in the hematopoietic stem cell transplantation setting. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5186–5193.
- [36] Nashwan AJ. Use of chlorhexidine mouthwash in children receiving chemotherapy: a review of the literature. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2011; 28: 295–299.
- [37] Qutob AF, Gue S, Revesz T, et al. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncol.* 2013; 49: 102–107.
- [38] Elad S, Thierer T. Cost-effective analysis of topical chlorhexidine in hematologic patients at risk for oral mucositis. *Clin Oral Investig.* 2015; 19: 1843–1850.
- [39] Cardona A, Balouch A, Abdul MM, et al. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med.* 2017; 46: 680–688.

(Nemes Judit dr.,  
 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032  
 e-mail: nemes.judit@dental.unideb.hu)

## NOTA

### Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

#### A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

##### Mi a NOTA?

Napivizit Orvosi Tudástár Alkalmazás

##### Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

##### Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: *Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéné és Pszichoszomatika.*

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. *Lege Artis Medicinae, Hypertonia és Nephrologia, Ideggyógyászati Szemle.*

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

**nota.hu**

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken:  
[journals@akademiai.hu](mailto:journals@akademiai.hu) / [hirdetes@akademiai.hu](http://hirdetes@akademiai.hu)



#### Akadémiai Kiadó

A Wolters Kluwer Csoport tagja

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246  
[www.akademiai.hu](http://www.akademiai.hu) / [www.akademiai.com](http://www.akademiai.com)



AKADÉMIAI KIADÓ