

Lotta Grönholm, Miika Toivari, Matti Mauramo, Kauko Saarilahti ja Tuomas Waltimo

Suun mukosiitti

Mukosiitiksi kutsutaan syöpähoitojen aiheuttamaa limakalvovauriota suun ja nielun limakalvoilla sekä maha-suolikanavassa. Mukosiitti on tavallinen syöpähoitojen haitta, jonka vaikeus riippuu annetuista hoidoista ja yksilöllisestä kudosvasteesta. Syövän hoitotulosten parantuessa korostuvat tukihoidot ja haittojen ehkäisy. Suun mukosiitin hoito perustuu hyvään suuhygieniaan ja limakalvojen huuhteluun. Lukuisista tutkimuksista huolimatta lääkeaineilla ei ole pystytty ehkäisemään mukosiitin kehittymistä, eikä niiden käyttö ole vakiintunutta. Hyvä kivunhoito on edellytys suuhygienian ylläpitämiselle ja riittävän ravitsemuksen turvaamiselle. Suun bakteerikuorman vähentäminen edistää limakalvovaurion paranemista ja vähentää riskiä paikallisille sekä yleistyneille infektiokomplikaatioille.

Suun, nielun ja koko maha-suolikanavan mukosiitti on yleinen ja kliinisesti merkittävä syöpähoitojen haittavaikutus, joka liittyy syövän lääkehoitoihin ja erityisesti suun- ja nielun alueen sädehoitoon. Solunsalpaajahoidot aiheuttavat mukosiitin keskimäärin 20–40 %:lle potilaista, suuriannoksiset hoidot kantasolutuella 80 %:lle ja suun ja nielun sädehoito eriaisteisena lähes kaikille potilaille (1). Tavanomaisesti alkyloivista solunsalpaajista syklofosfamidi, ifosfamidi ja tiotepa, antimetaboliiteista fludarabiini, sytarabiini, gempitabiini, 5-fluorourasiili ja metotreksaatti sekä platinajohdokset ja etoposidi on yhdistetty mukosiitin kehittymiseen (2). Mukosiitti aiheuttaa vaikeana merkittävää haittaa, kipua ja toiminnanvajausta sekä vaikeuttaa puhumista, syömistä ja hyvän suuhygienian ylläpitoa. Mukosiitti voi rajoittaa annettujen hoitojen intensiteettiä sekä altistaa paikallisille ja systeemille sekundaarisille infektiolle. Mukosiitti nimetään anatomisen sijainnin mukaan.

Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) ja International Society of Oral Oncology (ISOO) ovat syövän hoitoa ja potilaiden elämänlaatua edistäviä, työryhmistä koostuvia järjestöjä, joista tämän katsauksen osalta tärkeimmät ovat Oral Care Study Group (OCSG) ja Mucositis Study

Group (MSG). Tätä artikkelia kirjoitettaessa tuoreet systemaattiset päivitykset virusinfektioista ja hammassairauksista ovat ilmestyneet Supportive Care in Cancer -aikakausjulkaisussa (1,3,4). Osoitteessa mascc.org on saatavilla lukuisten muiden kielten ohella suomen- ja ruot-

TAULUKKO 1. Hoito-ohjeet suun mukosiittiin sekä suun terveyteen syöpähoitojen aikana.

Suomen- ja ruotsinkieliset hoito-ohjeet (www.mascc.org – Practice Resources – Patient Education – Fact Sheets)

Suun terveydenhoito aktiivisen solunsalpaajahoidon aikana

Terveydenhoito ennen pään ja kaulan alueen sädehoitoa (sisältää suun hoito-ohjeet)

Terveydenhoito pään ja kaulan alueen sädehoidon aikana (sisältää suun hoito-ohjeet)

Terveydenhoito pään ja kaulan alueen sädehoidon jälkeen (sisältää suun hoito-ohjeet)

Englanninkieliset hoito-ohjeet (www.mascc.org – Practice Resources – Patient Education – Mucositis Management)

Mucositis Management for Patients Treated with Chemotherapy

Mucositis Management for Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) (sisältää suun hoito-ohjeet)

Mucositis Management for Patients Treated with Radiotherapy to the Head and Neck (sisältää suun hoito-ohjeet)

(Copyright Northeast Cancer Center, Sudbury Ontario)



KUVA. Suun mukosiitti (WHO gradus 3 ja CTCAE gradus 3). Kauttaaltaan atrofinen ja laajalti eryteeminen kielen pinta, jossa pienin aluein ulseraatioita ja pseudomembranoottisia katteita.

sinkieliset mukosiitin hoito-ohjeet potilaalle, ja olemme osallistuneet niiden tekoon sekä käännöstyöhön (**TAULUKKO 1**).

Mukosiitin patofysiologia

Syöpähoidot aiheuttavat limakalvon nopeasti jakautuvassa basaalisolukossa apoptoosia ja tulehdusreaktion, ja ne ovat avainasemassa mukosiitin patogeneesissa. Basaalisolukon tuhoutuminen ei yksin riitä selittämään syntyviä limakalvovaurioita, vaan siihen liittyy myös muita kudusrakenteen muutoksia. Hoidon käynnistämisen prosessin seurauksena vapautuu happiradikaaleja (ROS), tulehdusta edistäviä sytokiineja sekä mikrobien tuottamia metaboliitteja, jotka aiheuttavat verisuonivaurioita, tulehdusreaktion sekä suun mikrobiomin huomattavia muutoksia ja virulenssitekijöiden tuotantoa (5,6). Syntynyt kudostuho etenee kliinisesti havaittavaksi ulseraatioksi, jonka laajuus ja vaurio vaihtelevat yksilöllisen vasteen ja hoidon intensiteetin mukaan (**KUVA**). Lievim-

mässä muodossaan mukosiitti ilmenee pinnallisena, punoittavana ja atrofisena, ja limakalvo pysyy ehjänä. Vaikeammissa muodoissa kehittyy syviä, submukoosaan ulottuvia haavaumia. Vaikeuden määrittelyssä käytetään WHO:n ja NCI:n CTCAE:n luokituksia (**TAULUKOT 2 A ja 2 B**).

Syöpähoitojen yleinen haitta ja mukosiitin kehittymiseen keskeisesti vaikuttava tekijä on vähentynyt syljeneritys eli hyposalivaatio, jonka takia limakalvojen luonnollinen huuhtelu- ja suojaimekanismi heikkenee (1,7–8). Terveellä ihmisellä suun bakteerit joutuvat syljen mukana ruoansulatuskanavaan tuhoaviksi. Hyposalivaatio ja syljen koostumuksen epäedullinen muutos harventaa nielemistoimintoja, jolloin bakteerikuorma suuontelossa kasvaa ja altistaa hampaiden ja limakalvojen infektiolle.

Sädemukosiitin erityispiirteet. Pään ja kaulan alueen sädehoito aiheuttaa huomattavan paikallisen toksisuuden, mutta patofysiologialtaan sädemukosiitti noudattaa samaa kulkua kuin lääkehoidon aiheuttama mukosiitti. Sädemukosiitti alkaa lieväoireisena noin 2–3 viikkoa hoidon alusta, on vaikeimmillaan 6–7 viikkoa kestävä hoidon loppuvaiheilla ja jatkuu noin neljä viikkoa hoidon päättymisen jälkeen. Sädemukosiitin vaikeus korreloi annettuun kokonaisannokseen, joskin yksilöllinen sädeherkkyys vaihtelee merkittävästi. Samanaikainen hoito solunsalpaajilla tai täsmä- eli biologisilla lääkkeillä lisää toksisuutta. Paikallisesta toksisuudesta huolimatta sädehoito voidaan tavallisesti viedä loppuun suunnitelman mukaisesti. Olennaista sädemukosiitin ehkäisyssä on hyvä sädehoitotekniikka, jolla pyritään pienentämään terveen limakalvon ja sylkirauhasten saamaa sädeannosta. Etenkin nielun alueelle kohdistuvassa kemosädehoidossa profylaktisen PEG-letkun asentaminen ja ravitsemusneuvonta saattavat olla tarpeen.

Sädemukosiittiin liittyy limakalvovaurion ja tulehduksen lisäksi sädehoidon aiheuttama perifeerinen neuropatia (9). Neuropatian kliinisenä ilmentymänä nähdään limakalvojen lisääntynyttä tuntoherkkyttä (hyperestesia), joka voi jatkua pitkään limakalvovaurion paranemisen ja vuosia sädehoidon päättymisen jälkeen (9). Hyposalivaatio on keskeinen on-

gelma pään ja kaulan sädehoidossa, joka johtaa sädehoidon myöhäisvaikutuksena suun mikrobiomin muutoksiin ja suurentuneeseen riskiin hampaiden karioitumiselle ja hampaan kiinnitysmiskudosten sairauksille. Sylkirauhasten vaurion riski suurenee merkittävästi sädeannoksen ylittäessä 50 Gy, mutta jo annoksella 25 Gy sylkirauhasten erityis pienenee noin puoleen (10).

Suun terveys

Hyvä suuhygienia ja happohyökkäysten rajoittaminen ovat suun terveyden edellytys. Suun tavalliset infektiot, karies ja parodontiitti, ovat biofilmi-infektioita, joiden ehkäisy ja hoito perustuvat biofilmin muodostumisen ehkäisyyn kotihoidolla ja syntyneen biofilmin rikkomiseen hammasplakin mekaanisella puhdistuksella. Syöpäpotilailla on tavallisesti monia elämänhallintaa rasittavia tekijöitä, joiden vuoksi suun terveydestä huolehtiminen voi jäädä toissijaiseksi. Suunhoito-ohjeet on esitetty **TAULUKOSSA 3**.

Suun infektiotokussaneeraus. Syövän lääkähoidot aiheuttavat erilaista infektiotokussuutta, mikä tulee huomioida suun ja hampaiston toimenpiteitä suunniteltaessa. Hammaslääkärin suorittaman suun infektiotokussuuden tutkimuksen ja -hoidon tavoitteina on ehkäistä akuutteja hammasperäisiä infektiotokussuusia ja leukaluukomplikaatioita sekä lisäksi mahdollistaa ravitsemuksen kannalta olennainen parenteraalinen ravitsemus elämänlaatua. Kliinisen tutkimuksen lisäksi tehdään suun alueen panoraamatomografiakuvaus (PTG). Tutkimuksessa huomioidaan syövän hoitojen välittömät ja pitkäaikaiset vaikutukset suun terveyteen. Hampaattomatkin potilaat tulee tutkia puhkeamattomien (retinotuneiden) hampaiden, hankaavien proteesien tai limakalvomuutosten poissulkemiseksi.

Hampaan periaapikaaliset (juurten kärkeen) tulehduspesäkkeet sekä parodontium (hampaan kiinnityskudos) muodostavat infektioportin, joka altistaa erityisesti neutropeniassa hammasperäisen infektiotokussuuden leviämiseksi paikallisesti ja systeemi-infektioksi (11–12). Neutropeniassa infektiot hoidetaan laajakirjoisilla mikrobilääkkeillä, jotka kattavat myös suuperäiset patogeenit, jolloin vakavia hammasperäisiä

TAULUKKO 2 A. WHO:n (World Health Organization) mukosiitin vaikeuden luokitus.

Gradus 0	Terveet limakalvot
Gradus 1	Punoittavat ja arat limakalvot
Gradus 2	Punoittavat ja kivuliaat, haavaiset limakalvot. Syöminen suun kautta onnistuu.
Gradus 3	Haavaiset ja kivuliaat limakalvot. Kiinteän ravinnon nieleminen ei onnistu. Nesteiden juominen onnistuu.
Gradus 4	Haavaiset ja katteiset, kivuliaat limakalvot. Ravitsemus ei suun kautta onnistu.

TAULUKKO 2 B. NCI:n (National Cancer Institute) CTCAE:n (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0) mukosiitin vaikeuden luokitus.

Kliininen kuva	
Gradus 1	Punoittavat limakalvot
Gradus 2	Rikkonaiset haavaumat tai pseudomembranoottiset plakit limakalvoilla
Gradus 3	Haavaiset limakalvot tai pseudomembranoottiset plakit limakalvoilla, jotka vuotavat herkästi verta
Gradus 4	Kuollutta (nekroosi) ja herkästi verta vuotavaa kudosta. Henkeä uhkaava komplikaatio.
Gradus 5	Kuolema
Toiminta ja oireet	
Gradus 1	Vähäiset oireet, normaali ruokailu
Gradus 2	Oireita, mutta pehmeän ruoan syöminen ja nieleminen onnistuu
Gradus 3	Oireet estävät riittävän ravinnon ja nesteen saamisen
Gradus 4	Oireet aiheuttavat henkeä uhkaavia seurauksia
Gradus 5	Kuolema

TAULUKKO 3. Hoito-ohjeet suun terveyden ylläpitämiseksi syöpähoitojen aikana.

Päivittäiset suunhoito-ohjeet:
Harjaa hampaat pehmeällä harjalla kaksi kertaa päivässä ja puhdista hammasvälit päivittäin.
Käytä vaahtoamatonta fluorihammastahnaa (ei sisällä natriumlauryylisulfaattia).
Rajoita mahdollisuuksien mukaan happohyökkäyksen määrä 5–7 kertaan päivässä.
Ksylitolipastillien ja purukumien käyttö lisää syljen eritystä ja katkaisee happohyökkäyksen.
Huuhtelee suun limakalvoja aina ruokailun jälkeen ja kahden tunnin välein.
Oliivijäljy ja muut kasviöljyt hoitavat kuivia suun limakalvoja.
Käytä hammasproteeseja mahdollisimman vähän ja puhdista ne päivittäin.

TAULUKKO 4. Mukosiitin hoitoon ja ehkäisyyn tutkittuja lääkkeitä ja muita valmisteita (1,15–19).

Hematopoieettiset kasvutekijät	Tutkimuksen kohteena limakalvoja suojaavien vaikutusmekanismien vuoksi. Palifermiini on keratinosyyttikasvutekijä (keratinocyte growth factor-1) ja saanut hoitosuosituksen mukosiitin ehkäisyyn ainoastaan kantasolusiirtopotilailla (1). Muut ryhmän lääkkeitä ovat jääneet tutkimuksen tasolle.
Tulehdusta ehkäisevät lääkkeet	Lupaavia kohteita mukosiitin ehkäisyyn ja hoitoon. Vain TNF- α :n estoon perustuvan bentsydaminiinisuoruden on osoitettu ehkäisevän mukosiittia (1,16). Muut, kuten prostaglandiini E2, misoprostoli ja asetyylisalisyylihappo, eivät ole saaneet käyttösuosituksia puutteellisen näytön tai tehon vuoksi (1,17). Glukokortikoidit ovat lääkeryhmä, jolle mukosiitin patofysiologia antaa oivallisia kohteita, mutta tutkimusnäyttö on vielä ristiriitaista (17).
Limakalvoa suojaavat lääkkeet	Sukrafaatti on eniten tutkittu ryhmän lääkeaine mukosiitin ehkäisyssä ja hoidossa. Sukrafaattisuoruuhe on osoittautunut tehottomaksi kummassakin käyttöaiheessa (1,15,18).
Antioksidantit, mineraalit ja vitamiinit	Sinkki on tutkimuksissa vähentänyt ja lieventänyt mukosiittia (18). Sinkkilisän tehoa on tutkittu pääasiassa sädemukosiitin ehkäisyssä, joten suositus kohdistuu tähän potilasryhmään (1,19). Amifostiini on tiofosfaatti, joka muun muassa sitoo vapaita happiradikaaleja. Sen mukosiittia ehkäisevä tutkimusnäyttö on ristiriitaista, eikä sitä enää suositella (1,18).
Ravintoaineet	Hunaja ja kamomillateet ovat tutkimuksissa osoittaneet lupaavia tuloksia mukosiitin hoidossa, mikä tukee myös kokemusperäistä tietoa näiden aineiden käytöstä (19). Kamomillateetä on tavanomaisesti käytetty herkkien limakalvojen rauhoittamiseen.
Muut	Eri lääkeryhmien aineita on tutkittu mukosiitin ehkäisyssä ja hoidossa, esimerkiksi allopurinolia, pentoksifyylliiniä, pilokarpiinia, betanekoliinia ja propanteliinia, joiden tutkimusnäyttö on puutteellista eikä niitä suositella (1). Glutamiinia on laajasti tutkittu mukosiitin ehkäisyssä ja hoidossa, mutta näyttöä vaikuttavuudesta ei ole (1,18,19).

infektioita nähdään kohtuullisen harvoin (12). Suun ja hampaiston tulehdukset altistavat mukosiitin kehittymiselle ja systeemi-infektioille (13). Syöpäpotilaan infektiofokusten kartoitus, hoitoa edeltävä saneeraus sekä säännöllinen ylläpitohoito ovat välttämättömiä käytäntöjä osana syöpien hoitoa. Hyksin suositus syöpäpotilaiden hammashoidosta on julkaistu Terveystieteissä (14).

Suun sieni-infektiot. Suuontelon normaaliin mikrobiomiin kuuluvat vähintään noin kolmanneksella terveestä väestöstä hiivasienet, jotka ovat opportunistisia patogeeneja. Syljen erityksen määrällinen ja laadullinen heikkeneminen, mikrobiomin häiriö, limakalvovaurio ja immunosuppressio altistavat paikalliselle kandidiasille ja ulseratiivisen infektioportin avautuessa systeemi-infektioille. Tavallisia suuontelon sieni-infektioita ovat pseudomembranoottinen, erytematoottinen, krooninen hyperplastinen kandidiaasi ja angulaarinen keiliitti (2).

Syöpäpotilailla kliinisten sieni-infektioiden esiintyvyys vaihtelee ja on 8 % syöpähoitoa ennen, 39 % sen aikana ja 33 % hoidon jälkeen.

Kolonisaatio on syöpäpotilailla huomattavasti tavallisempi löydös kuin kliininen infektio ja vaihtelee osuuksin 48 %, 72 % ja 70 % (2). Tavallisin suuontelon hiivainfektion aiheuttaja on *C. albicans*, mutta syöpäpotilailta löydetään useammin ei-albicans-lajeja, kuten *C. tropicalis*, *C. glabrata* tai *C. krusei*. On hyvä huomioda, että *C. tropicalis* on patogeeninen ja leviää herkemmin systeemiverenkiertoon, ja *C. krusei* on primaaristi atsolille resistentti. Syöpäpotilailla hiivakolonisaatio primaaristi resistentteillä lajeilla on korostunut (2).

Mukosiitin ehkäisy ja hoito

Mukosiitin ehkäisy ja hoito perustuvat hyvään suuhygieniaan ja limakalvojen säännölliseen huuhteluun (1,7). Päivittäin tulee huolehtia riittävästä nesteytyksestä ja juoda usein pieniä määriä vettä limakalvojen huuhtelemiseksi. Oliiviöljy ja muut kasviöljyt hoitavat kuivia ja herkkiä limakalvoja apteekista saatavien kuivan suun tuotteiden lisäksi. Lukuisia ainesosia on tutkittu mukosiitin ehkäisyssä ja hoidossa, esimerkiksi **TAULUKOSSA 4** (1,15–19).

Suun huuhtelu. Veden lisäksi suositellaan keittosuola-, ja suola(sooda)liuosta (**TAULUKKO 5**) (20). Muita markkinoilla olevia sekoite-huuhteita on kalsiumfosfaattiliuos (Caphosol) ja kansainvälisesti käytetyt difenhydramiinin-tihistamiinia sisältävät ”Magic mouthwash” ja ”Miracle mouthwash” -suuhuuhteet. Tehoeroa vaihtoehtojen välillä ei ole voitu osoittaa, vaan vaikutus perustuu huuhteluun (7). Soodan katoaan olevan harmiton ja mahdollisesti hyödyllinen suuhygienian ylläpitämiseksi, mutta erityisesti lapset ovat kokeneet soodan aiheuttamaa makuhaittaa (7). Difenhydramiinin-tihistamiinia sisältävistä suuhuuhteista puuttuu tutkimusnäyttö, ja Suomessakin käytetty Caphosol ei ole osoittautunut lumetta tehokkaammaksi kontrolloiduissa tutkimuksissa mukosiitin ehkäisyyn tai hoidon suhteen (7,21,22).

Klooriheksidiinivalmisteet. Vaikeiden limakalvovaurioiden oireiden lievitykseen ja paikallishoitoon on käytetty niin sanottuja kolmois- ja nelosgeelejä, jotka sisältävät vaihdellen lidokaiinia, antimykoottia, klooriheksidiinia ja glukokortikoidia (**TAULUKKO 6**). Klooriheksidiini- ja oktenidiinivalmisteet vähentävät bakteerikuormaa esimerkiksi hampaanpoiston jälkeen ja parodontitiitin tukihoitona. Klooriheksidiinivalmisteet eivät kuitenkaan sovellu limakalvotoksisuutensa vuoksi mukosiitin ruutiinimaiseen ehkäisyyn tai hoitoon (7). Toksisuudesta huolimatta niitä kuitenkin voidaan käyttää sekundaari-infektioiden hoitoon, joskin vaihtoehtona voidaan käyttää vähemmän limakalvotoksista oktenidiinia.

Mikrobilääkkeet. Mikrobilääkkeitä ei yleisesti suositella mukosiitin ehkäisyyn puutteellisen hyödyn vuoksi (1). Sekä virus-, bakteri- että sieni-infektioprofylaksi on ollut tutkimuksissa teholtaan vaatimaton, mikä johtuu mukosiitin patogeenien luonteesta (15). Infektiot hoidetaan kliinisen ilmentymän mukaan. On huomionarvoista, että kaikki suun infektiot eivät välttämättä manifestoidu kliinisesti diagnosoitaviksi neutropenian aikana. On osoitettu, että ainakin suumanifestaatioihin hoidon aikana liittyvät kuume-episodit voivat selittyä suun infektiolla (23).

Sieni-infektioiden tehokkain ehkäisy saadaan systeemilääkkeillä, kuten flukonatsolilla ja

TAULUKKO 5. Suola(sooda)liuoksen ohje (www.mascc.org).

Valmistusohje:

Sekoita 1 tl suolaa ja (halutessasi) 1 tl soodaa (leivinjauhetta) 1 litraan vettä.

Säilytä suuhuuhte kannellisessa astiassa.

Säilytä suuhuuhte huoneenlämmössä.

Valmista päivittäin tuore suuhuuhte ja heitä vanha pois.

Käyttöohje:

Sekoita hyvin ennen käyttöä.

Huuhtelee ja kurlaa 1 rkl (15 ml) huuhdetta ja sylje pois.

Toista 2–3 kertaa joka käyttökerralla.

Käytä huuhdetta päivän aikana kahden tunnin välein.

itrakonatsolilla, mutta systeemilääkkeisiin liittyy haittavaikutuksia ja resistenssin kehittymistä. Paikallisen ja komplisoitumattoman kandidiasin hoitoon ovat vakiintuneet paikalliset sienilääkkeet kuten amfoterisiini, nystatiini ja klotrimatsoli, joita tarvittaessa tehostetaan systeemilääkityksellä (2). Klooriheksidiini ja oktenidiini ovat myös potentteja paikallisia valmisteita suun hiivasieni-infektion ehkäisyssä ja hoidossa. Komplisoituneissa sieni-infektioissa ja riskipotilailta tulee ottaa mikrobiinaytteet patogeenin tunnistamiseksi ja mahdollisen resistenssin todentamiseksi.

Suuontelon kivunhoito. Kivunhoito kuuluu potilaan hyvään kokonaishoitoon ja perusoikeuksiin. Suukipu ja nielemisongelmat voivat vaikeina estää suun kautta annettavien lääkkeiden oton sekä riittävän ravitsemuksen. Kivunhoidon turvaaminen muita antoreittejä käyttäen on tällä potilasryhmällä tarpeen. Kivunhoito (fentanyl) ovat hyvä vaihtoehto systeemisenä antoreittinä (1,15). Kakektisilla potilailla hoitovaste tulee varmistaa. Suonensisäinen tai ihonalainen anto voi vaikeissa tilanteissa olla tarpeen. Neuropaattisen ja kroonisen kivun lääkkeet, kuten pregabaliini, gabapentiini ja trisykliset masennuslääkkeet, voivat tuoda hyötyä (15).

Läpilyöntikipuun tarkoitettut nopeavaikutteiset opioidit oraaliliuoksena (oksikodoni ja morfiini) ovat hyödyllisiä. Opioidireseptorien on todettu lisääntyvän perifeerisissä hermoissa inflammatorisissa tulehdustiloissa (15). Morfiinin kaksiprosenttinen suuhuuhte on osoittau-

TAULUKKO 6. Suun hoidon ex tempore -paikallisvalmisteet.

"Kolmoisgeeli"
<i>Ex tempore</i>
2-prosenttinen mikonatsoligeeli 5 g
2-prosenttinen lidokaiinigeeli 5 g
1-prosenttinen klooriheksidiinigeeli 5 g
M.D. 15 g
S. Levitetään noin herneenkokoinen määrä ohuelti suun limakalvoille useita kertoja päivässä. Säilyvyysaika n. 6 kk.
"Nelosgeeli"
<i>Ex tempore</i>
0,1-prosenttinen beetaametonivoide 5 g
2-prosenttinen lidokaiinigeeli 5 g
1-prosenttinen klooriheksidiini- tai oktenidiinigeeli 5 g
100 000 U/ml nystatiini-oraalisuspensio 5 g
M.D. 20 g
S. Levitetään noin herneenkokoinen määrä ohuelti suun limakalvoille useita kertoja päivässä. Säilyvyysaika n. 1 kk.
Lidokaiinisuuhihde (5 mg/ml)
<i>Ex tempore</i>
Lidocain. hydrochlorid. 1,0 ml
(Menth. pip. aetherol 1 mg)
(Methyl. parahydroxybenz. 1,5 mg)
Aq. purif. ad 1 ml
M.D. 300 ml
S. 15 ml purskuttaen ja lopuksi pois sylkien tai hitaasti nielaisten 1–8 kertaa päivässä. Säilyvyysaika n. 12 kk.
Morfiinihydrokloridi-suuhihde (2 mg/ml)
<i>Ex tempore</i>
Morphin. hydrochlorid. 2 mg
Aq. purif. ad 1 ml
M.D. 100 ml
S. 15 ml purskuttaen ja lopuksi pois sylkien tai hitaasti nielaisten 1–8 kertaa päivässä. Säilyvyysaika 7 vrk (säilöntäaineeton).

tunut tehokkaammaksi verrattuna puudutetta sisältäviin suuhihteisiin, ja sitä on suositeltu kansainvälisissä hoitosuosituksissa (1). Nenänsisäiset tai suussa sulavat opioidijohdokset (fentanyl) ovat lyhytvaikutteisia mutta tarjoavat vaikeassa suukivussa hyödyllisen antamisreitin.

Puudutusaineet, kuten lidokaiinigeeli, -suihke ja -suuhihde, tarjoavat lyhytaikaisen avun suukipuun ja mahdollistavat syömisen ja juomisen (TAULUKKO 6). Bupivakaiini-imeskelytabletit ovat osoittautuneet lidokaiinia tehokkaammaksi, mutta ne eivät ole vielä kliinisessä

käytössä (24). Muut puudutusaineet (tetrakaiini, ametokaiini, dykloniini, bentsokaiini) eivät ole osoittautuneet hyödyllisiksi (15).

Muiden paikallisten kivunhoitovalmisteiden käyttö on vakiintumatonta. Ketamiini (suuhihde) antaa pidemmän kivunlievityksen verrattuna lidokaiinisuuhihteeseen (15). Riittämättömän näytön vuoksi ketamiinisuuhihde ei ole vakiintunut käyttöön (15). Doksepiinin puoliprocenttinen suuhihde on osoittautunut tehokkaaksi suukivun hoidossa (1,15). Kap-saisiini ja metadoni eivät ole osoittautuneet tehokkaiksi suukivun hoidossa, joskin tutkimustieto on vähäistä (15).

Hoitamaton suukipu estää paranemista edistävät hoitotoimet ja riittävän ravinnonsaannin. Vajaaravitsemuksessa paraneminen hidastuu ja syöpähoitojen toksisuus lisääntyy (25). Syöpäpotilaan tahaton painonlasku on itsenäinen huonon ennusteen tekijä riippumatta syöpätyypistä tai levinneisyyden asteesta (26).

Muut hoitovaihtoehdot ja erityisryhmät

Pieniannoksinen laserhoito, valomodulaatio ja kryoterapia. Katsausartikkelien tulokset valoenergiaan pohjautuvasta mukosiitin hoidosta ovat ristiriitaisia, eikä hoitomuoto ole vakiintunut käytäntö Suomessa. Pieniannoksinen laserhoidon (low-level laser therapy, LLLT) ja valomodulaation (photobiomodulation, PBM) biologiset ja fysiologiset vaikutukset perustuvat valoenergian absorboitumiseen kudokseen, mikä ei perustu lämpö- tai sytotoksiseen reaktioon (27). LLLT kiihdyttää ATP:n tuottoa vapauttaen happiradikaaleja, jotka indusoivat transkriptiotekijöitä (muun muassa NF-kB) sekä vapauttavat typpioksidia ja johtavat haa-van paranemisen induktioon (28,29). Hermorakenteissa absorboituva energia estää A- ja C-hermosäikeitä ja hidastaa johtumisnopeutta, pienentää aktiopotentiaalin amplitudia ja sup-presso neurogeenistä tulehdusta (30). Julkaisuissa käytetyllä valolla tarkoitettiin useimmiten punaisen ja lähi-infrapun aallonpituuden valoa (600–1 000 nm), jonka intensiteetti on 5–150 mW/cm². Käsittelyä annetaan 30–60 s/limakalvoalue (31).

Suun limakalvojen lämpötilan lasku on mukosiitin eston hoitomuoto, jolla tavoitellaan solunsalpaajien sytotoksisten vaikutusten vähentämistä (32). Lämpötilan laskua voidaan toteuttaa joko jääpaloilla tai nestetypellä (kryoterapia). 5-fluorourasiilia saaneilla potilailla mukosiitin esiintyvyys pieneni 29 % ja keskivaikean ja vaikean mukosiitin jopa 48 % kryoterapian jälkeen (33). Suhteellisen vähäiset haitat (päänsärky, puutuneisuus, makuhäiriöt ja hammaskipu), hoidon edullisuus sekä todennäköinen hyöty ainakin 5-fluorourasiilia saaneilla puoltavat käyttöä (33).

Suuriannoksiset hoidot, kantasolusiirrot ja hematologisen potilaan erityispiirteet. Syöpäpotilaista hematologisilla potilailla on erityinen infektiokerkyisyys, mikä johtuu perussairaudesta ja annetuista hoidoista. Myös kiinteiden kasvaimien hoidossa käytettävät suuriannoksiset hoidot ja kantasolusiirrot muodostavat erityisen infektioriskin. Hematologisten ja suuriannoksista hoitoa saavien potilaiden kohdalla toimitaan hoitopaikkakohtaisten empiiristen käytäntöjen mukaisesti huomioiden syöpäkohtaiset riskitekijät ja yksilöllinen riskinarvio. Mukosiitin perushoito on tässäkin potilasryhmässä hoidon kulmakivi.

Täsmälääkkeiden ja immuno-onkologisten hoitojen erityispiirteet. Kahdeksankymmenenviiden tutkimuksen meta-analyysissä bevasitsumabi, erlotinibi, sorafenibi ja sunitinibi altistivat lähinnä lievälle mukosiitille (34). Aftamaiset leesiot ovat mTOR:n estäjiin liitetty patofysiologialtaan poikkeava limakalvovaurio (35). Immuno-onkologisiin hoitoihin ei ole liitetty mukosiittia, vaan limakalvoreaktiot synty-

Ydinasiat

- ▶ Mukosiitti on tavallinen syöpähoitojen haitta.
- ▶ Moderni syövän hoito on moniammatillista ja koostuu lääkehoitojen sekä sädehoidon lisäksi hyvästä oireiden hoidosta ja tarvittavista tukitoimista.
- ▶ Suun mukosiitin ehkäisy ja hoito perustuvat hyvään suuhygieniaan ja limakalvojen huuhteluun.
- ▶ Suukivun hoito koostuu paikallisesta kivunlievityksestä ja systeemikipulääkkeistä.
- ▶ Suun, nielun ja koko suoliston vaikea mukosiitti altistaa vajaaravitsemukselle ja syöpähoitojen keskeytymiselle.

vät harvinaisena haittana autoimmuunipohjalta (16).

Lopuksi

Syövän moderni hoito koostuu lääkehoitojen ja sädehoidon lisäksi hyvästä oirehoidosta ja potilaan tarvitsemien tukitoimien moniammatillisesta huolehtimisesta. Hoitotulosten parantumisen myötä syövän akuuttien ja pitkäaikais-haittojen ehkäisy korostuvat osana hyvää hoitoa. Suun terveyden ylläpito on osa kokonais-terveyttä, jonka merkitys havaitaan usein vasta ongelmien ilmaannuttua. Suun hoito-ohjeet ovat yksinkertaisia, ja ne ovat omaksuttavissa selkeällä potilasohjauksella. ■

LOTTA GRÖNHOLM, LT, HLL, erikoislääkäri, ylilääkäri
FIMEA

MIIKA TOIVARI, erikoishammaslääkäri, LL
Suu- ja leukakirurgian klinikka, Hyks

MATTI MAURAMO, HLT, LL
Patologian laitos, Hus

KAUKO SAARILAHTI, dosentti, osastonylilääkäri
Syöpäkeskus, Hyks

TUOMAS WALTIMO, HLT, erikoishammaslääkäri,
professori
Baselin yliopisto, Sveitsi

SIDONNAISUUDET

Lotta Grönholm: Ei sidonnaisuuksia

Miika Toivari: Apollonia (luentopalkkio)

Matti Mauramo: Ei sidonnaisuuksia

Kauko Saarilahti: Apuraha (Varian), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Orion, Teva)

Tuomas Waltimo: Ei sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Maija Tarkkanen

KIRJALLISUUTTA

1. Lalla RV, Bowen J, Andrei B, ym. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453–61.
2. Sonis ST, Elting LS, Keefe E, ym. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer Suppl* 2014; 100:1995–25.
3. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, ym. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18:985–92.
4. Elad S, Raben-Durlacher JE, Brennan T, ym. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2015;23:223–36.
5. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4:277–84.
6. Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009;45:1015–20.
7. McGuire DB, Fulton JS, Park J, ym. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3165–77.
8. Mauramo M, Rohde L, Ramseier AM, ym. Determinants of stimulated salivary flow among haematopoietic stem cell transplantation recipients. *Clin Oral Invest* 2017;21:121–6.
9. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R-J, ym. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteonecrosis. *Cancer Med* 2017;6:2918–31.
10. Kielbassa AM, Hilkelbein W, Hellwig E, ym. Radiation-related damage to dentition. *Lancet Oncol* 2006;7:326–35.
11. Walsh LJ. Clinical assessment and management of the oral environment in the oncology patient. *Austr Dent J* 2010; 55(Suppl 1):66–77.
12. Hong CH, Hu S, Haverman T, ym. A systematic review of dental disease management in cancer patients. *Support Care Cancer* 2018;26:155–74.
13. Fernandes LLD, Torres SR, Garnica M, ym. Oral status of patients submitted to autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2014;22:15–21.
14. HUS Suu- ja leukasairauksien linja. Syöpäpotilaiden hammashoito. Lääkärin tietokannat: hoitoketjut [päivitetty 19.11.2018]. www.terveysportti.fi/apps/ltk/shp01277?search=sy%C3%B6p%C3%A4potilaiden%20hammashoit.
15. Saunders DB, Epstein JB, Elad S, ym. Systemic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3191–207.
16. Jackson LK, Johnson DB, Sosman JA, ym. Oral health in oncology: impact of immunotherapy. *Support Care Cancer* 2015; 23:1–3.
17. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, ym. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21:3179–89.
18. Stockman MA, Spijkervet FKL, Boezen HM, ym. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: results of meta-analyses. *J Dent Res* 2006;85:690–700.
19. Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A. Systemic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013; 21:3209–21.
20. Multinational Association of Supportive Care in Cancer [verkko sivu]. www.mascc.org.
21. Rao NG, Trotti A, Kim J, ym. Phase II multicenter trial of Caphosol for the reduction of mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Oncol* 2014;50:765–9.
22. Wong KH, Kuiejewska A, Sharabiani MTA, ym. A randomised controlled trial of Caphosol mouthwash in management of radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2016; 122:207–11.
23. Laine PO, Lindqvist JC, Pyrhönen SO, ym. Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1992;28B:103–7.
24. Mogensen S, Trelidal C, Kristensen CA, ym. Effect of bupivacaine lozenges on oral mucositis pain: a randomized controlled multicenter phase II study. *Pain Rep* 2017; 2:e619.
25. Fearon K, Arends J, Baracos V. Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:90–9.
26. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, ym. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol* 2015;33:90–9.
27. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, ym. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer part 1: mechanism of action, dosimetric and safety considerations. *Support Care Cancer* 2016;24:2781–92.
28. Karu TI. Multiple roles of cytochrome c oxidase in mammalian cells under action of red and IR-A radiation. *IUBMB Life* 2010;62:607–10.
29. Lane N. Power games. *Nature* 2006; 443:901–3.
30. Chow R, Armati P, Laakso EL, ym. Inhibitory effects of laser irradiation on peripheral mammalian nerves and relevance to analgesic effects: a systematic review. *Photomed Laser Surg* 2011;29:365–81.
31. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, ym. Low level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer* 2016;24:2793–805.
32. Walladbeji J, Smith SA, Grayson A, ym. Cooling of the oral mucosa to prevent adverse effects of chemotherapeutic agents – an *In vitro* study. *J Oral Pathol Med* 2018;47:477–83.
33. Riley P, Glenny AM, Wirthington HV, ym. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015. DOI: 10.1002/14651858.CD011552.pub2.
34. Elting LS, Chang YC, Parelkar P, ym. Risk of oral and gastrointestinal mucosal injury among patients receiving selected targeted agents: a meta-analysis. *Support Care Cancer* 2013;21:3243–54.
35. Sonis S, Andreotta PW, Lyng G. On the pathogenesis of mTOR inhibitor-associated stomatitis (mIAS) – studies using an organotypic model of the oral mucosa. *Oral Dis* 2017;23:347–52.
36. Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, ym. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis on head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support Care Cancer* 2017;25:1439–43.

SUMMARY

Oral mucositis

Mucositis refers to mucosal damage caused by cancer treatments in the oral and pharyngeal mucous membranes and in the gastrointestinal tract. Mucositis is a common adverse effect of cancer treatments, the degree of severity depending on the treatments given and the individual tissue response. As cancer treatment results improve, supportive therapies and prevention of adverse effects are emphasized. This review focuses on the pathophysiology, prevention and treatment of oral mucositis. Treatment of oral mucositis is based on good oral hygiene and rinsing of mucosal membranes. Despite numerous studies, drugs have not been able to prevent the development of mucositis, and their use has not been established. Good pain management is a prerequisite for maintaining oral hygiene and ensuring adequate nutrition. Reducing the oral bacterial load promotes healing of mucosal damage and reduces the risk of local and generalized complications of infection.