

Νεώτερες απόψεις για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας

Α.Κ. ΠΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ¹, Ι. ΚΑΓΙΑΒΗΣ²
Εργαστήριο Στοματολογίας, Τμήμα Οδοντιατρικής του Α.Π.Θ.

An update on management of oral mucositis in patients with cancer

A.K. POULOPOULOS¹, I. KAYAVIS²
Dept of Oral Medicine and Pathology, Dental School of Thessaloniki, Aristotle University of Thessaloniki

Περίληψη

Η βλεννογονίτιδα του στόματος αποτελεί τοξικό αποτέλεσμα της συστηματικής χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου, ασθενών που πάσχουν από κακοήγη νεοπλασμάτα. Στην παρούσα ανασκόπηση αναφέρονται οι κυριώτερες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται, σήμερα, για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, και περιληπτικά, οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης τους. Παρά το ευρύ φάσμα των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, καμμία θεραπευτική αγωγή δε θεωρείται απόλυτα αποδεκτή. Το γεγονός αυτό καταγράφει την αναγκαιότητα για την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικότερων παραγόντων για την θεραπεία της βλεννογονίτιδας.

Summary

Oral mucositis is a toxic effect of systemic chemotherapy and of head and neck radiotherapy in patients with malignant neoplasms. This review presents an update overview on the large number of locally and systemically applied therapeutic interventions of mucositis in patients with cancer, and their possible mechanisms of action. At the present time, no agent has been shown to be uniformly efficacious and accepted as a standard therapy of oral mucositis. There is a need for further elucidation of the pathophysiology of mucositis and for the optimization of trial methodology which may lead to the development of new effective therapeutic agents.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Βλεννογονίτιδα, Στοματίτιδα, Χημειοθεραπεία, Ακτινοθεραπεία.

KEY WORDS: Oral Mucositis, Chemotherapy, Radiotherapy.

Στάλθηκε στις 10.1.2003. Εγκρίθηκε στις 13.3.2003.

¹ Λέκτορας
² Καθηγητής

Received on 10th Jan., 2003. Accepted on 13th March 2003.

¹ Lecturer
² Professor

Εισαγωγή

Η βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα αποτελεί την πιο κοινή παρενέργεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, του συνδυασμού της ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου με χημειοθεραπεία, και της εφαρμογής επιθετικών χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης μυελού των οστών¹. Η βλεννογονίτιδα αποτελεί πεδίο μείζονος επιστημονικού ενδιαφέροντος την τελευταία εικοσαετία. Έχει υπολογισθεί ότι προσβάλλει το 40% των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, το 75% των ασθενών με υψηλή δόση χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με μεταμόσχευση μυελού των οστών, και υπερβαίνει το 90% των ασθενών που λαμβάνουν ακτινοβολία στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου². Η ελκωτική βλεννογονίτιδα είναι επώδυνη, αλλά ταυτόχρονα αποτελεί κίνδυνο για την εμφάνιση συστηματικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα στον ουδετεροπενικό ασθενή.

Η παθοφυσιολογία της βλεννογονίτιδας δεν είναι ακόμη γνωστή με λεπτομέρεια. Η ακτινοβολία και οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες με κυριότερους την 5-φλουορακίλη και τη μεθοτρεξάτη, είναι δυνατό να προκαλέσουν άμεσο τοξικό αποτέλεσμα στο στοματικό βλεννογόνο. Επίσης, και σε ασθενείς που λαμβάνουν διαφορετικού τύπου χημειοθεραπεία, η βλεννογονίτιδα είναι πιο έντονη στην περίοδο της ουδετεροπενίας. Ακόμη, η βλεννογονίτιδα σε ένα αριθμό ασθενών οφείλεται και σε λοιμώξεις του στοματικού βλεννογόνου. Πρόσφατα προτάθηκε μια νέα υπόθεση για την εμφάνιση της βλεννογονίτιδας, ως αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με αυτή, η βλεννογονίτιδα αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία που διακρίνεται σε τέσσερις φάσεις, τη φλεγμονώδη φάση, την επιθηλιακή, την ελκωτική ή βακτηριολογική και την επουλωτική φάση³. Η υπόθεση αυτή συνδέει την εμφάνιση, αλλά και τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας με τις κυτοκίνες. Αρχικά, η βλεννογονίτιδα εκδηλώνεται κλινικά ως διάχυτο ερύθημα του βλεννογόνου (φλεγμονώδης φάση), στη συνέχεια υπάρχει κατά τόπους ατροφία, απόπτωση του επιθηλίου, εμφάνιση εξελκώσεων (επιθηλιακή φάση), ακολούθως οι εξελκώσεις επεκτείνονται, και δευτερογενώς συμβαίνει εποικισμός των βλαβών από βακτηρίδια (ελκωτική ή βακτηριολογική φάση) και, τέλος, στην επουλωτική φάση συμβαίνει ανανέωση του επιθηλίου με κυτταρικό πολλαπλασιασμό-διαφοροποίηση, και επαναφορά στη φυσιολογική κλινική εικόνα, εφόσον ο ασθενής δεν είναι σε καταστολή ή δεν ακολουθεί κάποια ειδική αγωγή.

Η πρόοδος στην έρευνα για την βλεννογονίτιδα υστερεί στο επίπεδο της έλλειψης αντικειμενικών κριτηρίων για την εκτίμηση της βλεννογονίτιδας. Έχουν αναπτυχθεί διαφορετικές μέθοδοι εκτίμησης, αλλά καμία μέχρι τώρα δεν έχει γίνει ευρέως αποδεκτή. Πρό-

σφατα μια ερευνητική ομάδα ανέπτυξε μια μέθοδο εκτίμησης της βλεννογονίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, χρησιμοποιώντας μια κλίμακα μέτρησης με αντικειμενικά και υποκειμενικά κριτήρια αξιολόγησης, στην οποία υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στα συμπτώματα και στην αντικειμενική βαθμολογία τους⁴.

Ένα μεγάλο φάσμα φαρμακευτικών ουσιών έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη και την θεραπεία της βλεννογονίτιδας, αλλά κανένα από αυτά δεν υπήρξε απόλυτα αποτελεσματικό. Το 1990, στη συνάντηση για την αντιμετώπιση των παρενεργειών από τη θεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ, συνιστούσε ως απαραίτητη για τους ασθενείς με νεοπλάσματα, τη στοματολογική εξέτασή τους, και την πλήρη και έγκαιρη αντιμετώπιση τυχόν προβλημάτων οδοντιατρικής φύσεως, πριν την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας⁵. Σήμερα, δεν υπάρχει πια αμφιβολία για τα πλεονεκτήματα της προσέγγισης αυτής, ιδιαίτερα στους ασθενείς που θα υποστούν ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου, όπως και σ' αυτούς που θα υποστούν χημειοθεραπεία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσει τις νεώτερες απόψεις όσον αφορά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας.

Περίγραμμα των θεραπευτικών προσεγγίσεων της βλεννογονίτιδας.

Τοπική αντιμετώπιση

Ενας σημαντικός αριθμός από σκευάσματα έχουν μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας σε τοπικό επίπεδο. Σε αυτά τα σκευάσματα συμπεριλαμβάνονται η σουκραλφάτη, η γλυκονική χλωρεξιδίνη, η βιταμίνη E, η βιταμίνη A, αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (υδροχλωρική βενζυδαμίνη, γλυκοκορτικοειδή) οι κυτοκίνες (ιντερλευκίνες, G-CSF, GM-CSF), οι αυξητικοί παράγοντες (TGF-β, KGF) οι προσταγλανδίνες E1, E2, πολυπαραγοντικά στοματικά διαλύματα, η λευκοβορίνη, η αλλοπουρινόλη είναι ενδεικτικά των σκευασμάτων που έχουν χρησιμοποιηθεί (Πίν. I).

Η σουκραλφάτη, έχει αναφερθεί ως αποτελεσματική στις περιπτώσεις βλεννογονίτιδας, μειώνοντας τον πόνο^{6,7}, ενώ από άλλους αμφισβητείται η χρησιμότητά της⁸. Πρόκειται για ένα μη απορροφήσιμο άλας του αλουμινίου με ήπια αντισηπτική δράση⁹. Ο μηχανισμός δράσης της σουκραλφάτης δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένος. Πιθανώς, εξαιτίας της καταστροφής των πρωτεϊνών επιφανείας των βλεννογόνων προσκολλάται σχηματίζοντας πάνω από την έλκωση ένα προστατευτικό υμένα, προάγοντας έτσι, την επιθηλιακή αναγέννηση και προκαλώντας αγγειογένεση^{9,10}. Ενας άλλος

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι

*Περιγραμμά των θεραπευτικών προσεγγίσεων της βλεννογονίτιδας*Οδοντιατρικές αποκαταστάσεις / προγράμματα στοματικής υγιεινής:Τοπική Εφαρμογή Παραγόντων

Αντιβιοτικά	Επιλεκτική απολύμανση (Συνδυασμοί πολυμυξίνης Ε, τομπραμυκίνης, Β αμφοτερικίνης, συπροφλοξασίνης)
Αντισηπτικά	Χλωρεξιδίνη, υπεροξειδίο υδρογόνου, ιωδιούχος ποβιδόνη,
Αντιφλεγμονώδη	Βενζυδαμίνη, γλυκοκορτικοειδή, χαμομήλι
Κυτοκίνες	G-CSF, GM-CSF
Προστατευτικοί	Σουκραλφάτη, καολίνη-πεκτίνη
Βιταμίνες	Βιταμίνες Α,Ε
Διάφορα	Προσταγλανδίνες (PGE-1, PGE-2)
Αυξητικοί παράγοντες	EGF, TGF β 3

Άλλες θεραπευτικές τεχνικές Κρυοθεραπεία, Laser μαλακών ιστών

Συστηματική Εφαρμογή Παραγόντων

Αντιχολινεργικά	Προπανθελίνη
Αντιοξειδωτικά	Αζελαστίνη, β καροτίνη
Αντικά	Ακυκλοβίρη
Κυτοκίνες	G-CSF, GM-CSF
Ανοσο-ρυθμιστικά	Ανοσοσφαιρίνες, ινδομεθακίνη, πεντοξυφυλίνη
Διάφορα	Γλουταμίνη

Νέοι υπό κλινική δοκιμή παράγοντες

Αναστολείς αγγειογένεσης	θαλιδομίδη
Αυξητικοί παράγοντες	TGF-β KGF
Κυτοκίνες	Ιντερλευκίνη 11
Κυτταροπροστατευτικά	Αμφοστίνη
Ορμόνες	Μελατονίνη

προστατευτικός παράγοντας για τη στοματική κοιλότητα είναι η καολίνη-πεκτίνη σε συνδυασμό με την διφαινυδραμίνη, που είναι ένας H-1 ανταγωνιστής της ισταμίνης και τοπικό αναισθητικό, χαρακτηρίστηκε ικανό στη μείωση του πόνου εξαιτίας της βλεννογονίτιδας, αλλά όχι στην μείωση της βαρύτητάς της¹¹. Η χλωρεξιδίνη σε ένα μεγάλο αριθμό ερευνών εμφανίζεται αποτελεσματική στη βλεννογονίτιδα^{12,13}, ενώ σε άλλες η χρησιμότητά της αμφισβητείται¹⁴. Επίσης, η ιωδιούχος ποβιδόνη, ένα γνωστό αντισηπτικό διάλυμα ευρύτατης χρήσης, παρουσιάζεται αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας από ακτινοθεραπεία¹⁵. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου, ενώ είναι γνωστό ότι διαθέτει αντιμικροβιακές ιδιότητες, τίθεται σε αμφισβήτηση η χρήση του στην περίπτωση της βλεννογονίτιδας εξαιτίας της πιθανής καρκινογενετικής δυνατότητας του¹⁶. Το διάλυμα από χαμομήλι που προέρχεται από το γνωστό φυτό, με τα συστατικά που διαθέτει, έχει αντιφλεγμονώδη και σπασμολυτική δράση και προάγει την επιθηλιοποίηση, μειώνοντας την ένταση των συμπτωμάτων της βλεννογονίτιδας¹⁷, όχι όμως, και στην περίπτωση χημειοθεραπείας με 5-φλουορακίλη¹⁸.

Έχει αποδειχθεί από μια σειρά μελετών ότι ο εποί-

κισμός από μύκητες της στοματικής κοιλότητας δεν εμπλέκεται στην παθογένεση της βλεννογονίτιδας και το ίδιο ισχύει για τον στρεπτόκοκκο *viridans*^{19,20}. Έχουν, όμως, καταγραφεί υψηλά φορτία από gram αρνητικούς βακίλους και θεωρήθηκε ότι κύρια συμμετοχή στην αιτιοπαθογένεση της βλεννογονίτιδας είτε από χημειοθεραπεία είτε από ακτινοθεραπεία, έχουν οι ενδοτοξίνες από τη gram αρνητική στοματική χλωρίδα²¹. Με βάση τα παραπάνω στοιχεία έχει εφαρμοστεί η θεραπευτική μέθοδος της επιλεκτικής απολύμανσης (selective decontamination)^{22,23}, όπου χρησιμοποιούνται ταμπλέτες από πολυμυξίνη Ε, τομπραμυκίνη και αμφοτερικίνη Β, και εναλλακτικά η προσθήκη σιπροφλοξασίνης ή αμπικιλίνης και κλοτριμαζόλης στη στοματόπλυση σουλφακράτης, που έχουν οδηγήσει σε εξουδετέρωση των gram αρνητικών βακίλων, και αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας από ακτινοθεραπεία²²⁻²⁴. Αντίθετα, σε άλλες μελέτες η παραπάνω μέθοδος δεν έχει καταλήξει σε σημαντική κλινικά μείωση της βλεννογονίτιδας^{25,26}.

Η βιταμίνη Ε δρά ως αντιοξειδωτικό, αναστέλλοντας την οξειδωση βασικών κυτταρικών συστατικών, και εμποδίζοντας την παραγωγή οξειδωτικών τοξικών

παραγώγων²⁷. Τα ανενεργά οξειδωτικά παράγωγα έχουν αποδειχθεί χρήσιμα στην φλεγμονώδη αντίδραση σε επίπεδο ιστών²⁸. Αν και η αντιοξειδωτική δράση της βιταμίνης E δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρή, η διάρκεια της βλεννογονίτιδας από χημειοθεραπεία μειώνεται με την τοπική χρήση της E²⁹. Ακόμη η τρετινοΐνη παράγωγο της βιταμίνης A που, ως γνωστό, ενεργοποιεί την επολυτική διεργασία, διαθέτει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και βελτιώνει την επιθηλιακή ανάπτυξη, έχει αναφερθεί ότι σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών και χημειοθεραπεία, μειώνει τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας³⁰.

Τα γλυκοκορτικοειδή αναστέλλουν τη σύνθεση φλεγμονωδών πρωτεϊνών, και πιθανώς μέσω του μηχανισμού αυτού λειτουργούν ευεργετικά ενάντια στη βλεννογονίτιδα³¹. Συγκεκριμένα, η χρήση υψηλής δόσης στοματικού διαλύματος βητα-μεθαζόνης πριν και κατά τη διάρκεια ακτινοθεραπείας σε κακοήγη νεοπλασμάτα των παρωτίδων, εμπόδιζε την εκδήλωση βλεννογονίτιδας³². Η υδροχλωρική βενζυταμίνη είναι ένα μη στεροειδές φάρμακο, με τοπική αναλγητική, αναισθητική, αντι-φλεγμονώδη και αντιμικροβιακή δράση³³. Υπάρχουν αλληλοσυγκρουόμενες απόψεις για την αποτελεσματικότητα της βενζυταμίνης στον έλεγχο της βλεννογονίτιδας^{34,35}. Η μεσαλαζίνη, αντιφλεγμονώδης παράγοντας που έχει χρησιμοποιηθεί τοπικά στην αντιμετώπιση των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου³⁶, και στη συνέχεια στην αντιμετώπιση των υποτροπιάζουσών αφθών και του συνδρόμου Behcet³⁷, φαίνεται από έρευνες να έχει σχετική εφαρμογή στη βλεννογονίτιδα³⁸.

Η χρήση στοματοπλύσεων με κυτοκίνες-αυξητικούς παράγοντες G-CSF και GM-CSF χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές αλλά όχι σε μεγάλο αριθμό ασθενών². Τα ευρήματα από τις έρευνες αυτές είναι αλληλοσυγκρουόμενα³⁹⁻⁴¹, δείχνοντας τη θετική δράση των παραγόντων αυτών στην βλεννογονίτιδα, πιθανώς επιδρώντας στην αναγέννηση των κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου. Η θετική επίδραση του αυξητικού παράγοντα EGF στον επιθηλιακό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την χημειοταξία είναι γνωστή τα επίπεδά του στο σάλιο είναι αντιστρόφως ανάλογα με τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας μετά από ακτινοβολία⁴², η χρήση του παράγοντα στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας οδηγεί στην καθυστέρηση της εμφάνισής της⁴³ χωρίς όμως ουσιαστική επίδραση στη βαρύτητα και τη διάρκεια της⁴⁴. Ο παράγοντας TGF-β με τη μορφή του TGF-β3 έχει χρησιμοποιηθεί αρχικά σε πειραμάτωση⁴⁵, και πιο πρόσφατα σε κλινικές δοκιμές με τη μορφή στοματοπλύσεων σε ασθενείς με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας, με αποτέλεσμα τη μείωση της βλεννογονίτιδας⁴⁶.

Οι προσταγλανδίνες E1, E2 φαίνεται να έχουν περιορισμένη προς το παρόν εφαρμογή στη θεραπεία της βλεννογονίτιδας. Συγκεκριμένα, η μισοπροστόλη

συνθετική E1 με ισχυρή δραστηριότητα στην προστασία των βλεννογόνων, με εφαρμογή στα γαστρεντερικά έλκη αναφέρεται να έχει ευεργετική επίδραση⁴⁷, αν και από άλλους ερευνητές η δράση της στη βλεννογονίτιδα αμφισβητείται⁴⁸. Η E2 θεωρείται ότι διαθέτει κυτταρο-προστατευτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Υπάρχουν μελέτες για την τοπική εφαρμογή του E2 παραγώγου ντινοπροστον, στην αποτελεσματική αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας⁴⁹, αν και από άλλους ερευνητές η χρησιμότητά της χρήσης της E2 αμφισβητείται⁵⁰, και επιπρόσθετα αναφέρεται η ταυτόχρονη αύξηση δραστηριοποίησης του ιού του απλού έρπητα στις περιπτώσεις βλεννογονίτιδας⁵⁰.

Στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας χρησιμοποιούνται πολύ-παραγοντικά στοματικά διαλύματα. Αυτά διαθέτουν ένα συνδυασμό από αντιμικροβιακούς, αντιμυκητιασικούς και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, μαζί με συστατικά που προάγουν την επιθηλιοποίηση, καλυπτικούς υμένες για τη στοματική κοιλότητα, τοπικά αναισθητικά⁵¹. Τέτοιοι συνδυασμοί είναι υπεροξειδίου του υδρογόνου, βηταισοδόνη, νυστατίνη, ντεξαπανθανόλη, ή υδροκορτιζόνη, νυστατίνη, τετρακυκλίνη, διφαινυδραμίνη, ή υπεροξειδίου του μαγνησίου με αλουμίνιο, διφαινυδραμίνη, λιδοκαΐνη ή νυστατίνη, λιδοκαΐνη, υδροκορτιζόνη, σουκραλφάτη^{52,53}. Ακόμη, στο επίπεδο των στοματικών διαλυμάτων, έχει αναφερθεί η χρήση του 2% διαλύματος του νιτρικού αργύρου⁵⁴.

Η λευκοβορίνη που είναι ανταγωνιστής του φολικού οξέος, έχει χρησιμοποιηθεί για την προστασία από χημειοθεραπεία από μεθοτρεξάτη, αν και σε άλλες μελέτες δεν υπήρξε τόσο αποτελεσματική⁵⁵. Ακόμη, η αλλοπουρινόλη που είναι δομικό ισομερές της υποξανθίνης, αναστέλλοντας τη συμμετοχή εξειδικευμένων ενζύμων στην παραγωγή τοξικών μεταβολιτών της 5φλουορακίλης, χρησιμοποιήθηκε σε κλινικές δοκιμές για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας από χημειοθεραπεία⁵⁶.

Άλλες μέθοδοι για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας σε τοπικό επίπεδο, είναι η χρήση της κρυοθεραπείας, και του laser των μαλακών ιστών (Πίν. Ι). Η κρυοθεραπεία προκαλεί τοπική αγγειοσύσπαση, και μειώνει τη ροή του αίματος στο στοματικό βλεννογόνο, με συνέπεια τη μείωση της ποσότητας του φαρμάκου που προσεγγίζει τα κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου⁵⁷. Οι ασθενείς κρατούν παγάκια στη στοματική κοιλότητα, ή κάνουν στοματοπλύσεις με παγωμένο νερό με χρονική διάρκεια τριάντα λεπτά αρχίζοντας μισή ώρα πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Σε κλινικές δοκιμές, που χρησιμοποιήθηκε κρυοθεραπεία πριν τη χορήγηση 5-φλουορακίλης, υπήρξε μείωση της βλεννογονίτιδας, θα πρέπει, όμως, να λάβουμε υπόψη μας ότι η φλουορακίλη έχει μικρό χρόνο ημιζωής, συνεπώς η κρυοθεραπεία δεν έχει εφαρμογή όταν υπάρχει συνεχής χορήγηση του φαρμάκου⁵⁸. Η αποτελεσματικότητα του laser helium-neon σε ασθενείς που έχουν δεχτεί υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας με 5-φλουορακίλη, ή ακτινοθε-

ραπεία στο στοματικό βλεννογόνο, έχει καταγραφεί σε κλινικές μελέτες μικρής έκτασης, αλλά μένει να καθορισθεί με ακρίβεια το ιδανικό πρόγραμμα εφαρμογής του laser⁵⁹⁻⁶¹.

Συστηματική αντιμετώπιση

Κλινικές δοκιμές έχουν μελετήσει την συστηματική αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας που συμπεριλάμβανε αντιοξειδωτικούς παράγοντες (β-καρωτίνη, αζελαστίνη), ανοσο-ρυθμιστικά φάρμακα όπως ινδομεθακίνη, πεντοξυφιλίνη, αντιχολινεργικά φάρμακα, κυτοκίνες, αντικά, και γλουταμίνη (Πίν. Ι). Η β-καρωτίνη, παράγωγο της βιταμίνης Α, με τη χορήγησή της μέσω διαίτης, έχει οδηγήσει σε μέτρια μείωση της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας⁶². Η υδροχλωρική αζελαστίνη που είναι αντιοξειδωτικό⁶³, ανταγωνιστής των Η 1 υποδοχών της ισταμίνης⁶⁴, και με ανασταλτικές ιδιότητες όσον αφορά την έκκριση κυτοκινών από τα λεμφοκύτταρα⁶³, φαίνεται να μειώνει τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας από χημειοθεραπεία⁶³. Η πεντοξυφιλίνη ένα παράγωγο της ξανθίνης, αιμορολογικός παράγοντας, με ανοσορυθμιστικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων των δυνατοτήτων αναστολής του TNF- α ^{65,66}, έχει μειώσει τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας σε ασθενείς με μεταμόσχευση μυελού των οστών και χημειοθεραπεία⁶⁷, χωρίς όμως στις διαδοχικές ερευνητικές προσπάθειες να υπάρξουν αντίστοιχα ευρήματα^{68,69}. Η χρήση της ινδομεθακίνης που είναι ένα μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο που αναστέλλει την παραγωγή των προσταγλανδινών, έχει αναφερθεί ότι καθυστερεί την έναρξη της βλεννογονίτιδας⁷⁰.

Η ενδομυϊκή χορήγηση ανοσοσφαιρινών έχει αναφερθεί ότι μειώνει την ένταση και τη διάρκεια της βλεννογονίτιδας⁷¹⁻⁷³. Παράλληλα, η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί και προληπτικά με παρόμοια ευρήματα χωρίς όμως να έχει υπάρξει κλινική συσχέτιση⁷⁴. Ακόμη η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης G αναστέλλει την βλεννογονίτιδα από υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης⁷⁵. Πιθανότατα, η ευεργετική δράση των ανοσοσφαιρινών οφείλεται στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους και στην τροποποίηση λειτουργιών του ανοσοποιητικού συστήματος (μείωση έκκρισης κυτοκινών, τροποποίηση ενεργοποίησης συμπληρώματος)^{76,77}. Επιπρόσθετα, οι αυξημένες συγκεντρώσεις TGF- β που έχουν ανιχνευθεί στα ενδοφλέβια διαλύματα των ανοσοσφαιρινών⁷⁸, παίζουν καθοριστικό ρόλο στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας⁵¹.

Η χρήση της ακυκλοβίρης, του πιο γνωστού αντιικού φαρμάκου, γίνεται για την προφυλακτική και θεραπευτική αντιμετώπιση των λοιμώξεων από τον απλό έρπητα, και σε ασθενείς που λαμβάνουν μυελοτοξική χημειοθεραπεία^{79,80}. Η ακυκλοβίρη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της επανενεργοποίησης του ιού του απλού έρπητα, χωρίς όμως να αντιμετωπίζει συνολικά

το πρόβλημα της βλεννογονίτιδας⁸¹.

Η γλουταμίνη είναι ένα αμινοξύ που παράγεται από όλους σχεδόν τους ιστούς, και θεωρείται μεταβολίτης των, ταχέως, αναπαραγόμενων κυττάρων⁸². Έχει χορηγηθεί ως διαιτητικό συμπλήρωμα μειώνοντας την βλεννογονίτιδα από χημειοθεραπεία^{83,84}, αν και η παρεντερική χορήγηση της δεν έφερε ανάλογα αποτελέσματα^{85,86}. Ακόμη, τα αντιχολινεργικά φάρμακα τα οποία ως γνωστό προκαλούν ξηροστομία, με κυριώτερο εκπρόσωπο την προπρανθελίνη⁸⁷, όχι όμως την ατροπίνη, έχουν χρησιμοποιηθεί για τη αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, πιθανώς, μειώνοντας παράλληλα την έκκριση στο στοματικό βλεννογόνο των κυτταροτοξικών παραγόντων και ελαχιστοποιώντας τις τοξικές τους επιδράσεις.

Η προστατευτική επίδραση των παραγόντων G-CSF, GM-CSF στους βλεννογόνους από τη χημειοθεραπεία, έχει καταγραφεί σε διάφορες ερευνητικές προσπάθειες^{88,89}. Η συστηματική χορήγηση των παραγόντων αυτών έδειξε τη σαφή μείωση των συμπτωμάτων της βλεννογονίτιδας^{90,91}. Υπάρχουν δύο πιθανοί μηχανισμοί δράσης των παραγόντων αυτών: η θετική τους επίδραση στην ανάκαμψη των ουδετερόφιλων που μειώνονται από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, και η απευθείας θετική επίδραση στην αναγέννηση των κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου⁹². Οι παράγοντες αυτοί εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές για την επιβεβαίωση του ρόλου τους στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, αλλά παραμένουν πολλά ερωτηματικά για την καλύτερη επιλογή πορείας και χρόνου χορήγησής τους⁹³, όπως και για το πώς ακριβώς συνδέεται η δράση τους με τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων νεοπλασματικών κυττάρων.

Φάρμακα που πρόσφατα χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές για τη βλεννογονίτιδα συμπεριλαμβάνουν τον αυξητικό παράγοντα των κερατινοκυττάρων (KGF), τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα β (TGF- β), την κυτοκίνη ιντερλευκίνη 11 (interleukin 11) (Πίν. Ι). Ο KGF χρησιμοποιήθηκε πρώτα σε πειραματόζωα, και πιο πρόσφατα σε ασθενείς που έχουν υποστεί χημειοθεραπεία². Οι ιντερλευκίνες που χρησιμοποιήθηκαν σε πειραματόζωα και στη συνέχεια σε ασθενείς με υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας φαίνεται να αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά την βλεννογονίτιδα^{94,95}. Η ορμόνη μελατονίνη έχει χρησιμοποιηθεί πειραματικά στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, χωρίς όμως να υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση⁹⁶. Η θαλιδομίδη που διαθέτει ανασχετικές ιδιότητες ως προς την αγγειογένεση, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των υποτροπιάζουσών αφθών, σε κλινικές δοκιμές, σε ασθενείς με σύνδρομο της επίκτητης ανοσοποιητικής ανεπάρκειας⁹⁷, και σε ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα⁹⁸. Η δράση της θαλιδομίδης, πιθανώς, οφείλεται στην αναστολή των κυτοκινών ιντερλευκίνης-1, 6 και της TNF- α , που θεωρούνται ότι εμπλέκονται στην

αιτιοπαθογένεση της βλεννογονίτιδας⁹⁹.

Πρόσφατα, η αμιφοστίνη έχει χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας σε κλινικές δοκιμές, με αποτελέσματα που είναι ενθαρρυντικά^{100,101}. Φαίνεται ότι η αμιφοστίνη είναι ένας κυτταρο-προστατευτικός παράγοντας που επιδρά σ' ένα μεγάλο εύρος από ιστούς, συμπεριλαμβανομένων των σιελογόνων αδένων και γενικά των βλεννογόνων της περιοχής της κεφαλής και του τραχήλου, προστατεύοντας τους από τις τοξικές συνέπειες της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας^{102,103}. Οι κλινικές δοκιμές συνεχίζονται και επικεντρώνονται στην επιλογή του χρόνου χρήσης της, αλλά και της ιδανικότερης μεθόδου χορήγησης του φαρμάκου^{104,105}. Η δράση της αμιφοστίνης οφείλεται στην ικανότητα των ενεργών μεταβολιτών της, να απομακρύνουν τις ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου¹⁰⁶. Το μέγιστο της δράσης της επιτυγχάνεται στα φυσιολογικά επίπεδα οξυγόνωσης του ιστού. Η αμιφοστίνη αποφωσφορυλιώνεται στον ενεργό μεταβολίτη της, με τη συμμετοχή της αλκαλικής φωσφατάσης. Εξαιτίας των χαμηλών επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης στα αγγεία των κακοήθων νεοπλασμάτων, πιθανολογείται η δυνατότητα για την επιλεκτική πρόσληψη και άρα προστασία των φυσιολογικών ιστών σε σχέση με τους νεοπλασματικούς¹⁰⁶. Αυτονόητα, ιδιαίτερα σημαντικό για κάθε κυτταροπροστατευτικό παράγοντα όπως η αμιφοστίνη, είναι η γνώση ότι δεν παρέχεται προστασία στα κακοήθη νεοπλασματικά κύτταρα, και στο σημείο αυτό οι ερευνητικές απόψεις είναι ακόμη αμφιλεγόμενες¹⁰⁶.

Συμπεράσματα

Η χρήση τόσο φαρμακευτικών παραγόντων και μεθόδων για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας από την χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, καταγράφει την άμεση ανάγκη για τη δημιουργία νέων πιο αποτελεσματικών παραγόντων για την θεραπεία της βλεννογονίτιδας. Για να επιτευχθεί ο στόχος αυτό, θα πρέπει να διαφωτισθεί λεπτομερειακά η παθοφυσιολογία της βλεννογονίτιδας, να υπάρξουν κλινικές δοκιμές με κοινά κριτήρια αξιολόγησης, και μεγάλα δείγματα ασθενών.

Ευχαριστίες

Ευχαριστούμε τον υποψήφιο Διδάκτορα Στοματολογίας, κύριο Δ. Ανδρεάδη για τη βοήθεια του στη συλλογή της βιβλιογραφίας.

Βιβλιογραφία

- Carl W, Havens J. The cancer patient with severe mucositis. *Curr Rev Pain* 2000; 4: 197-202.
- Herrstedt J. Prevention and management of mucositis in patients with cancer. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 161-3.
- Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
- 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. *Cancer* 1999; 85: 2103-13.
- NCI Monograph . Consensus Development Conference on Oral Complications of Cancer Therapies: Diagnosis, Prevention and Treatment 1990; 9: 3-8.
- Loprinzi CL, Ghosh C, Camoriano J et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluoracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1235-8.
- Meredith R, Salter M, Kim R et al. Sucralfate for radiation mucositis : results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 275-9.
- Giorgi F, Bascioni R, De Signoribus G, Di-Saverio F. Sucralfate prophylaxis of fluoracil-induced stomatitis. *Tumori* 1996; 82: 585-7.
- Szabo S, Hollander D. Pathways of gastrointestinal protection and repair: mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med* 1989; 86-23-31.
- Szabo S, Vattay P, Scarbrough E, Folkman J. Role of vascular factors including angiogenesis in the mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med* 1991; 91: 158-60.
- Barker G, Loftus L, Cuddy p, Barker B. The effects of sucralfate suspension and dihenhydramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 288-93.
- Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 331-8.
- Rutkauskas JS, Davis JW. Effects of chlorhexidine during immunosuppressive chemotherapy: a preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 76: 441-8.
- Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23: 921-7.
- Adamietz IA, Rahn R, Bottcher HD et al. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Supp Care Cancer* 1998; 6: 373-7.
- Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clin Oncol R Coll Radiol* 1996; 8:106-11.
- Carl W, Emrich LS. Management of oral mucositis during local radiation and systemic chemotherapy : a study of 98 patients. *J Prosthet Dent* 1991; 66:361-9.
- Filder P, Loprinzi CL, O Fallon JR et al. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU induced oral mucositis. *Cancer* 1996; 77: 522-5.
- Pau HW, Strahler-Pohl HJ, Exner M. Hefepizflora bei der radiotherapie von tumoren den oberen aerodigestiven tract. *HNO* 1985; 33:485-8.
- Spijkervet FKL, van Saene HKF, Panders AK et al. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck cancer who have

- irradiation mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 154-61.
21. Bernhof CH, Skaug N. Oral findings in irradiated edentulous patients. *Int J Oral Surg* 1985; 14: 416-27.
 22. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo controlled double blind study. *Br J Cancer* 1996; 74: 312-7.
 23. Martin MV. Irradiation mucositis: a reappraisal. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1993; 29B: 1-2.
 24. Matthews RH, Ercal N. Prevention of mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *J Exp Ther Oncol* 1996; 1:135-8.
 25. Bondi E, Baroni C, Prete A et al. Local antimicrobial therapy of oral mucositis in paediatric patients undergoing bone marrow transplantation. *Oral Oncol* 1997; 33: 322-6.
 26. Okuno SH, Foote RL, Loprinzi CL et al. A randomized trial of a nonabsorbable antibiotic lozenge given to alleviate radiation induced mucositis. *Cancer* 1997; 79: 2193-9.
 27. Kagan V, Serbinova E, Packer L. Antioxidant effects of ubiquinones in microsomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 169: 851-7.
 28. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1317: 84-94.
 29. Lopez I, Goudou C, Ribrag V et al. Traitement des mucites par le vitamine E lors de l' administration d' anti-neoplastiques neutropeniants. *Ann Med Interne Paris* 1994 ; 145 : 405-8.
 30. Cohen G, Elad S, Or R, Galili D, Garfunkel AA. The use of tretinoin as oral mucositis prophylaxis in bone marrow transplantation patients : a preliminary study. *Oral Dis* 1997; 3: 243-6.
 31. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor kB a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336:1066-71.
 32. Abdelaal AS, Barker DS, Ferguson MM. Treatment for irradiation-induced mucositis. *Lancet* 1989; 1:97.
 33. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tiss Reac* 1987; 9: 115-9.
 34. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA et al. Benzydamine HCL for prophylaxis of radiation induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001; 15: 875-85.
 35. Samaranyake LP, Robertson AG, MacFarlane TW et al. The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clin Radiol* 1988; 39: 291-4.
 36. Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kB by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994; 265: 959-9.
 37. Ranzi T, Campanini M, Bianchi P. Successful treatment of genital and oral ulceration in Behcet's disease with topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA). *Br J Dermatol* 1989; 120:471.
 38. Rymes N, Glick L, Holmes JA. Topical mesalazine in the treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:484.
 39. Sprinzl GM, Galvan O, De Vries A et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2003-9.
 40. Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G et al. Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis : a randomised placebo controlled trial. *Bone Marrow Trans* 1998; 22: 781-5.
 41. Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Markoulatos P et al. Oral pseudo-membranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection, and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash. *J Oral Med* 2001; 30: 471-80.
 42. Epstein JB, Emerton S, Guglietta A, Le N. Assessment of epidermal growth factor in oral secretions of patients receiving radiation therapy for cancer. *Oral Oncol* 1997; 33: 359-63.
 43. Girdler NM, McGurk M, Aqual S, Prince M. The effect of epidermal growth factor mouthwash on cytotoxic induced oral ulceration. A phase I clinical trial. *Am J Clin Oncol* 1995; 18: 403-6.
 44. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25: 538-51.
 45. Sonis ST, van Vugt AG, Brien JP et al . Transforming growth factor b3 mediated modulation of cell cycling and attenuation of 5-fluorouracil induced oral mucositis .*Oral Oncol* 1997; 33: 47-54.
 46. Wymenga ANM, van der Graaf WTA, Hofstra LS et al. Phase I study of transforming growth factor b3 mouthwashes for prevention of chemotherapy induced mucositis. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1363-8.
 47. Pastuszak AL, Schuler L, Speck-Martins CE et al. Use of misoprostol during pregnancy and Mobius syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1881-5.
 48. Duenas-Gonzalez A, Sobrevilla-Calvo P, Frias-Medivil M et al. Misoprostol prophylaxis for high dose chemotherapy induced mucositis : a randomized double blind study. *Bone Marrow Trans* 1996; 17: 809-12.
 49. Matejka M, Nell A, Kment G et al. Local benefit of prostaglandin E2 in radiochemotherapy induced oral mucositis. *Br J Oral Max Surg* 1990; 28:371-4.
 50. Labar B, Mrcic M, Pavletic Z et al. Prostaglandin E2 for prophylaxis of oral mucositis following BMT. *Bone Marrow Trans* 1993; 11: 379-82.
 51. Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 35:453-70.
 52. Rothwell BR, Spector WS. Palliation of radiation related mucositis. *Spec Care Dent* 1990; 10:21-5.
 53. Simon AR, Roberts MW. Management of oral complications associated with cancer therapy in pediatric patients. *ASDC J Dent Child* 1991; 58:384-9.
 54. Maciejewski B, Zajusz A, Pilecki B et al. Acute mucositis in the stimulated oral mucosa of patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1991; 22:7-11.
 55. Rask C, Albertioni F, Schroeder H, Peterson C.Oral

- mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia after high dose methotrexate treatment without delayed elimination of methotrexate: relation to pharmacokinetic parameters of methotrexate. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:359-67.
56. Porta C, Moroni M, Nastasi G. Allopurinol mouthwashes in the treatment of 5-fluoracil induced stomatitis. *Am J Clin Oncol* 1994; 17:246-7.
 57. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil induced stomatitis. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1994; 3B:234-6.
 58. Rocke LK, Loprinzi CL, Lee JK et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil related stomatitis. *Cancer* 1993; 72: 2234-8.
 59. Cowen D, Tardieu C, Schubert M et al. Low energy Helium-Neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:697-03.
 60. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G et al. Low energy He/Ne laser in the prevention of radiation induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Supp Care Cancer* 1999; 7: 244-52.
 61. Καγιάβης Ι και συν. Η χρήση των ψυχρών laser στη θεραπεία νοσημάτων του βλεννογόνου του στόματος. Υπό δημοσίευση 2003.
 62. Mills EED. The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer* 1988; 57:416-7.
 63. Osaki T, Ueta E, Yoneda k, Hirota J, Yamamoto T. Prophylaxis of oral mucositis associated with chemotherapy for oral carcinoma by Azelastine hydrochloride (Azelastine) with other antioxidants. *Head Neck* 1994; 16:331-9.
 64. Horak F. Seasonal allergic rhinitis. Newer treatment approaches. *Drugs* 1993; 45:518-27.
 65. Han J, Thompson P, Beutler B. Dexamethasone and pentoxifylline inhibit endotoxin induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med* 1990; 172:391-4.
 66. Tilg H, Eibl B, Pichl M et al. Immune response modulation by pentoxifylline in vitro. *Transplantation* 1993; 56: 196-201.
 67. Bianco JA, Appelbaum FR, Nemunaitis J et al. Phase I-II trial of pentoxifylline for the prevention of transplant related toxicities following bone marrow transplantation. *Blood* 1991; 78:1205-11.
 68. Verdi CJ, Garewal HS, Koenig LM, Vaughn B, Burkhead T. A double blind randomized placebo controlled, crossover trial of pentoxifylline for the prevention of chemotherapy induced oral mucositis. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod* 1995; 80:36-42.
 69. Van der Jagt RHC, Pari G, McDiarmid SA, Boisvert DM, Huebsch LB. Effect of pentoxifylline on regimen related toxicity in patients undergoing allogeneic or autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Trans* 1994; 13:203-7.
 70. Pillsbury HC, Webster WP, Rosenman JG. Prostaglandin inhibitor and radiotherapy in advanced head and neck cancers. *Arch Otolaryng Head Surg* 1986; 112: 552-3.
 71. Schedler M, Feidt H, Niewaldt M. Lasst sich die radiogene mucositis mit immunglobulinen behandeln? *Zentralbl Hals Ohren Heilkd Kopf Haslchir* 1990; 139: 3-4.
 72. Proske H, Pfab R. Immunglobulinpräparate als antiinflammatorische therapeutika in der strahlentherapie. *Med Welt* 1992; 43:1025-6.
 73. Schedler MGJ, Bost P, Federspil P, Pautler M, Schatzle W. Die behandlung der strahleninduzierten mucositis bei kopf-/halstumoren mit intramuskular verabreichtem polyvalentem immunglobulin. *Tumor Diagn Ther* 1994; 15:184-91.
 74. Mose S, Adamietz IA, Saran F et al. Can prophylactic application of immunoglobulin decrease radiotherapy induced oral mucositis ? *Am J Clin Oncol* 1997; 20:407-11.
 75. Plevova P, Blazek B. Intravenous immunoglobulin as prophylaxis of chemotherapy induced oral mucositis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:326-7.
 76. Nydegger U. Alte und neue Aspekte der intravenösen immunglobulintherapie. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124:5-25.
 77. Wolf HM, Eibl MM. Immunomodulatory effect of immunoglobulins. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14 (Suppl 15):17-25.
 78. Kekow J, Reinhold D, Pap T, Ansorge S. Intravenous immunoglobulins and transforming growth factor b. *Lancet* 1998; 351:184-5.
 79. Woo SB, Sonis ST, Sonis AL. The role of herpes simplex virus in the development of oral mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1990; 66:2375-9.
 80. Epstein JB, Ransier A, Sherlock CH, Spinneli JJ, Reece D. Acyclovir prophylaxis of oral herpes virus infection during bone marrow transplantation. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996; 32B:158-62.
 81. Bergmann OJ, Mogensen SC, Ellermann-Eriksen S, Ellegaard J. Acyclovir prophylaxis and fever during remission induction therapy of patients with acute myeloid leukemia; a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin oncol* 1997; 15:2269-74.
 82. Skubitz KM, Andreson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *J Lab Clin Med* 1996; 127:223-31.
 83. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998; 83:1433-9.
 84. Decker-Baumann C, Buhl K, Frohmüller S et al. Reduction of chemotherapy induced side effects by parenteral glutamine supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 202-7.
 85. Van Zaanen HCT, Van der Lelie H, Timmer JG, Furst P, Sauerwein H. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy induced toxicity. *Cancer* 1994; 74:2879-84.
 86. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS et al. 5-fluoracil and folic acid induced mucositis : no effect of oral gluta-

- mine supplementation. *Br J Cancer* 1994; 70:732-5.
87. Oblon DJ, Paul SR, Oblon MB, Malik S. Propantheline protects the oral mucosa after high dose ifosfamide, carboplatin etoposide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Trans* 1997; 20:961-3.
88. Chi KH, Chen CH, Chan WK et al. Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluoracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995; 13:2620-28.
89. Katano M, Nakamura M, Matsuo T, Iyama A, Hisatsugu T. Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (G-CSF) on chemotherapy induced oral mucositis. *Surg Today* 1995; 25: 202-6.
90. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N et al. Efficacy and safety of granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1005-10.
91. Rosso M, Blasi G, Gherlone E, Rosso R. Effect of granulocyte macrophage-colony stimulating factor on prevention of mucositis in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy. *J Chemother* 1997; 9: 382-5.
92. Masucci G. New clinical applications of granulocyte macrophage-colony stimulating factor. *Med Oncol* 1996;13:149-54.
93. Havens CW. The cancer patient with severe mucositis. *Curr Rev Pain* 2000; 4:197-0.
94. Sonis S, Edwards L, Lucey C. The biological basis for the attenuation of mucositis: the example of interleukin 11. *Leukemia* 1999; 13:831-4.
95. Schwerkoske J, Schwartzberg L, Weaver CH et al. A phase I double masked placebo controlled study to evaluate tolerability of Neumega (rhIL 1; Oprelvekin) to reduce mucositis in patients with solid tumors of lymphoma receiving high dose chemotherapy (CT) with autologous peripheral blood stem cell reinfusion (PBSCT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 548a A 2256.
96. Lissoni P, Barni S, Mandala M et al. Decreased toxicity and increased efficacy of cancer chemotherapy using the pineal hormone melatonin in metastatic solid tumors patients with poor clinical status. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1688-92.
97. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336:1487-93.
98. Singhal S, Mehta J, Desikan R et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341:1565-71.
99. Raje N, Anderson K. Thalidomide- a revival story (editorial). *N Engl J Med* 1999; 341:1606-8.
100. Buntzel J, Kuttner K, Frohlich D, Glatzel M. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol* 1998; 9:471-3.
101. Wasserman TH, Brizel DM. The role of amifostine as a radioprotector. *Oncol* 2001; 15:1349-60.
102. Culy CR, Spencer CM. Amifostine: an update on its clinical status as a cytoprotectant in patients with cancer receiving chemotherapy or radiotherapy and its potential therapeutic application in myelodysplastic syndrome. *Drugs* 2001; 61: 641-84.
103. Capizzi RL, Oster W. Chemoprotective and radioprotective effects of amifostine: an update of clinical trials. *Int J Hematol* 2000; 72:425-35.
104. Bonner HS, Shaw LM. New dosing regimens for amifostine: a pilot study to compare the relative bioavailability of oral and subcutaneous administration with intravenous infusion. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:166-74.
105. Anne PR, Curran WJ Jr. A phase II trial of subcutaneous amifostine and radiation therapy in patients with head and neck therapy. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12(Suppl 1):18-9.
106. Lindegaard JC, Grau C. Has the outlook improved for amifostine as a clinical radioprotector? *Rad Oncol* 2000; 57:113-18.