

# **Gastrointestinal Mukozit Tedavisi**

**Dr. Faysal DANE**

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi**

**Medikal Onkoloji BD.**

Mart 2013

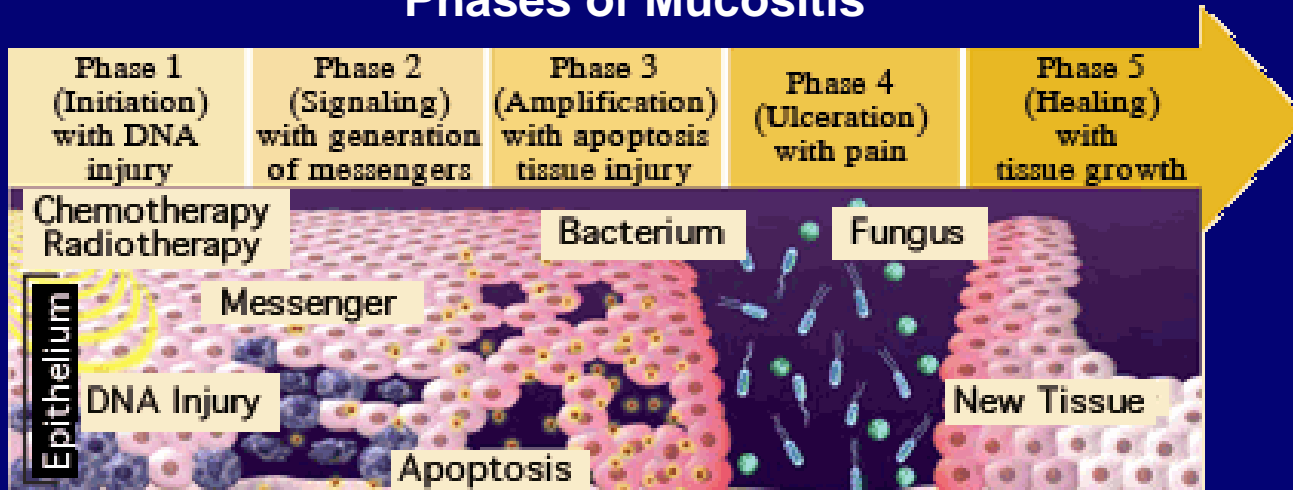
# Mukozit Neden olur?

- **Kemoterapi**
- **Radyoterapi**
- **Kemoradyoterapi**
- **Yüksek doz tedaviler**

# Mukozit mekanizmaları

- Orofaringeal kavite ve gastrointestinal sistemin epitelinde oluşan hasar ile karakterizedir.
- Hızlı bölünme potansiyelli hücreler radyoterapi ve kemoterapi hasarına en hassas hücrelerdir.\*

## Phases of Mucositis\*\*



\*National Institutes of Health Symptom Research: [http://symptomresearch.nih.gov/Chapter\\_17/sec7/cghs7pg1.htm](http://symptomresearch.nih.gov/Chapter_17/sec7/cghs7pg1.htm)

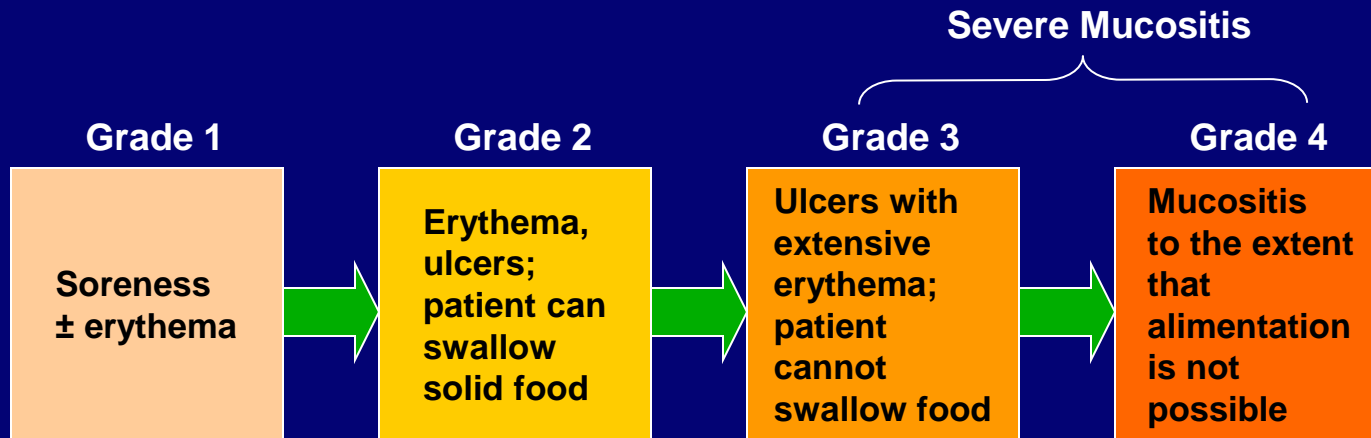
\*\*Adapted from Sonis. Nat Rev Cancer. 2004;4:277-284.

## Mukozitin sık görüldüğü yerler

- Mukozit en sık **oral mukoza** da görülse de gastrointestinal sistemin her hangi bir yerinde oluşabilmektedir:
  - Özofagus
  - Duodenum
  - Kolon
  - Mide
  - ileum/jejunum
  - Rektum
- Daha az görülmekle beraber jinekolojik ve ürolojik tümörlerin tedavisi sırasında veya sonrasında ürogenital ve jinekolojik mukozitler de görülmektedir.

# WHO Oral Toksisite skalası

World Health Organization's Oral Toxicity Scale



# Epidemiyoloji

**Mukozit oranları: %10 – %25**

- ✓ **Adjuvan Kemoterapi: ~ %10**
- ✓ **İleri evre hastalık kemoterapisi: ~ %40**
- ✓ **Yeni Hedef tedavilerle: ~ %30**

## **Yüksek Riskli Durumlar:**

- **5FU : grade 3-4 OM >%10**
- **Irinotecan : grade 3-4 GIM > %20**
- **Kök Hücre Nakli: %75 - %85**
- **Radyoterapi: > 90%**

# Mukozit nelere sebep olabilir?

- **Fonksiyonel etkiler:**
  - Yeterli yiyecek ve sıvı alamama
  - Konuşmada zorlanma veya konuşamama\*

*Bir çalışmada, **Transplant hastaları**: mukozitin en önemli tedavi istenmeyen etkisi olarak belirtmişlerdir.\*\**

\*Borbasi S, Cameron K, Quested B, Olver I, To B, Evans E. More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29:1051-1057, and Bellm et al. 2000.

\*\*Bellm et al. 2000

## Mukozit nelere sebep olabilir? (devam)

- Hastane yatışları
- Daha uzun hastanede kalma süresi
- Total **parenteral** nutrisyon, **IV analjezik** kullanımı, ve **IV antibiyotik** kullanımı
- Maliyet artması
- Mukozit %35 hastada ilaç dozlarının **azaltılmasına veya tamamen kesilmesine** neden olmaktadır.\*

\*Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. Cancer. 2004;100 (9 Suppl):1995-2025



## Ayırıcı tanı ve Tedavi

- Mukozit diğer inflamatuvar durumlardan ayırt edilemeyebilir

# Ayırıcı Tanı: Oral Mukozit

Protez ilintili lezyon



Oral kandidiazis



Aftöz ülser



Oral Mukozit\*



*Bu durumların **tamamı** immüno**kompromize** hastalarda görülebilir. Dolayısıyla ayırıcı tanı önemlidir.*

\* Spielberger, Ricardo; Kepivance™: A Breakthrough for Oral Mucositis Associated with Myeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation; City of Hope National Medical Center, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation

# Ayırıcı Tanı: GI mukozit

Disease/Injury	Causality	Clinical Presentation/ Lab Findings	Severity	Treatment Options
Mucositis of the GI tract	Chemotherapy and radiation	Typhilitis, diarrhea, ileus, bowel obstruction	Mild to life-threatening	Supportive care, treatment of infectious complications
<b>Crohn's disease</b>	<b>Autoimmune</b>	<b>Diarrhea, pain, bowel obstruction</b>	<b>Mild to life-threatening</b>	<b>Steroids, antibody therapy with agents such as infliximab</b>
<b>Ulcerative colitis</b>	<b>Autoimmune</b>	<b>Diarrhea, hematochezia, ileus</b>	<b>Mild to life-threatening</b>	<b>Steroids, anti-inflammatory agents</b>
<b>C difficile colitis</b>	<b>C difficile toxin</b>	<b>Diarrhea</b>	<b>Mild to life-threatening</b>	<b>Antibacterials: metronidazole, vancomycin</b>
<b>Viral colitis, e.g., CMV</b>	<b>Specific viral infection</b>	<b>Diarrhea</b>	<b>Mild to life-threatening</b>	<b>Antivirals: ganciclovir, foscarnet</b>

# Hasta ile ilgili risk faktörleri

**TABLE 1.**

**Patient-Related Factors Contributing to Increased Risk for Mucositis<sup>13,27-32</sup>**

Age	Increased risk in the very young age due to increased cell turnover rate, and in old age because of decreased rate of healing. Additional concern with age is decreased renal filtration
Gender	Mixed findings to date with a trend towards increased risk in females
Oral health and hygiene	A clean, well-maintained oral cavity is less likely to develop problems related to mucositis
Salivary secretory function	Decreased saliva causes increased problems with mucositis
Genetic factors	Potential for increased resistance to mucositis in some individuals – specifics yet to be identified
Body mass index	Poorly nourished individuals are more likely to experience increased breakdown and delayed healing
Renal function	Elevated creatinine potentially leads to increased mucotoxicity
Smoking	Affects microcirculation and potentially delays healing
Previous cancer treatment	History of problems with mucositis as a result of previous cancer treatment

## Tedavi ilintili risk faktörleri

**TABLE 2.**  
**Cytotoxic Therapy-Related Factors Contributing to**  
**Increased Risk for Mucositis<sup>13,27-32</sup>**

---

Specific chemotherapy/biotherapy agent(s)	Mainly antimetabolites, antitumor antibiotics, alkylating agents, and other miscellaneous drugs
Dose of agent and administration schedule	eg, bolus 5-U is more stomatotoxic than continuous-infusion 5-FU, low-dose melphalan is less stomatotoxic than high-dose melphalan
Type of transplant	Allogeneic transplantation carries greater risk of development of mucositis than autologous transplantation
Radiation site and fractionation of radiation	Higher concentrated doses in the head and neck region carries greater risk of the development of mucositis
Combined modality therapy	Combined chemotherapy and radiation therapy carries greater risk of development of mucositis

# Tedavi Öncesi Ağız ve Diş Bakımı

- *Profilaktik ağız bakımı*
  - Onkolojik tedaviler öncesi kapsamlı ağız bakımı önemlidir.
  - 495 hasta retrospektif derlemede agresif oral profilaksi; oral komplikasyonlar: %39 vs %13.
  - Kemoterapi öncesi **diş kökü** değerlendirilmesi, **çürük tedavileri** ve gerekiyorsa **endodontik tedavilerin** yer alması önerilmektedir.
  - Şiddetli odontojenik patolojilerin bulunduğu durumlarda tedavi başlamadan önce diş çekimi mutlaka düşünölmelidir.

# Tedavi Öncesi Ağız ve Diş Bakımı

- *Periodontal hastalık tedavisi*
  - KT öncesi dental tedavilerin yapılması potansiyel odontojenik enfeksiyonları engellemek için önerilmektedir.
  - 3 prospektif çalışma (hasta sayıları düşüktür).
    - Kronik dental hastalıkların kemoterapi sırasında nadiren akut problemlere neden olmaktadır.
    - Allojenik kök hücre tedavisi alanlar dışında hastalar kemoterapiyi güvenle alabilir.
    - KT sırasında dental enfeksiyon olursa kolay tedavi edilebilir.
    - Ancak transplant öncesi tüm dental problemlerin mümkün olduğunca düzeltilmesi gerekmektedir.

## Diş çekimi yapılmalı mıdır?

- Ciddi periodontal hastalık varsa ve KRT veya Yüksek Doz tedavi alacaksa ⇒ **EVET**
- Kılavuzlara göre diş çekimi kemoterapiden **7-10 gün önce** yapılmalı.



## Kriyoterapi: Ağızda buz çevirme

- Bolus 5-FU ile ciddi oral toksisite olmaktadır.
- Oral kriyoterapi : lokal vazokonstriksiyon yapmaktadır.
- 225 hasta: Tedaviden 10 dakika önce başlayıp 35 dakika sonrasına kadar
  - oral buz tedavisinin vs klorheksidin gargara vs placebo
  - grad 3-4 mukozit: %11 vs %13 vs %33.

Başka bir çalışmada ise **60 dakika vs 30 dakika** arasında bir fark **YOK**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Palifermin for Oral Mucositis after Intensive Therapy for Hematologic Cancers

Ricardo Spielberger, M.D., Patrick Stiff, M.D., William Bensinger, M.D.,  
Teresa Gentile, M.D., Ph.D., Daniel Weisdorf, M.D., Tarun Kewalramani, M.D.,  
Thomas Shea, M.D., Saul Yanovich, M.D., Keith Hansen, M.D.,  
Stephen Noga, M.D., Ph.D., John McCarty, M.D., C. Frederick LeMaistre, M.D.,  
Eric C. Sung, D.D.S., Bruce R. Blazar, M.D., Dieter Elhardt, Ph.D.,  
Mon-Gy Chen, M.S., and Christos Emmanouilides, M.D.

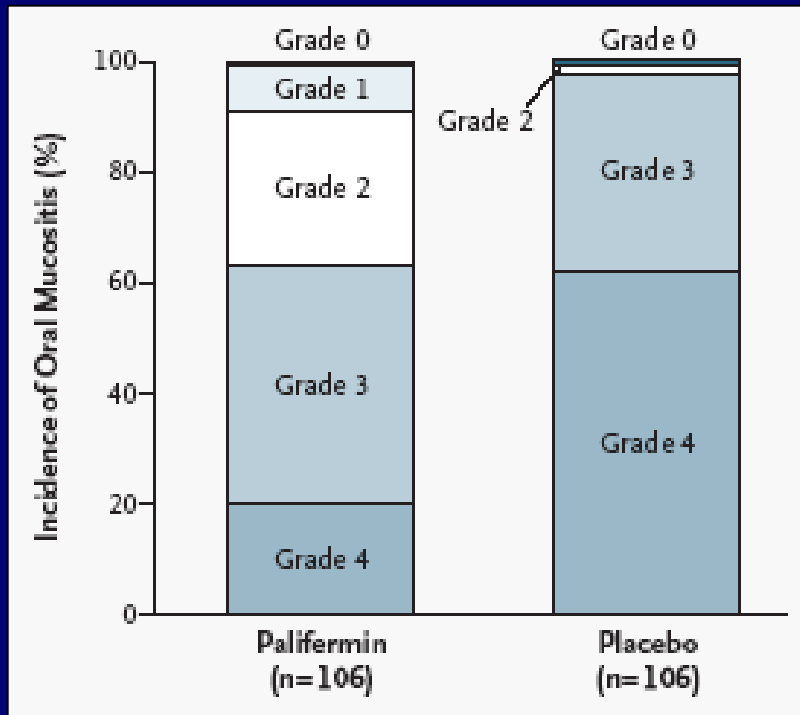
***NEJM 2004;351:2590-8***

# Patient's Characteristics

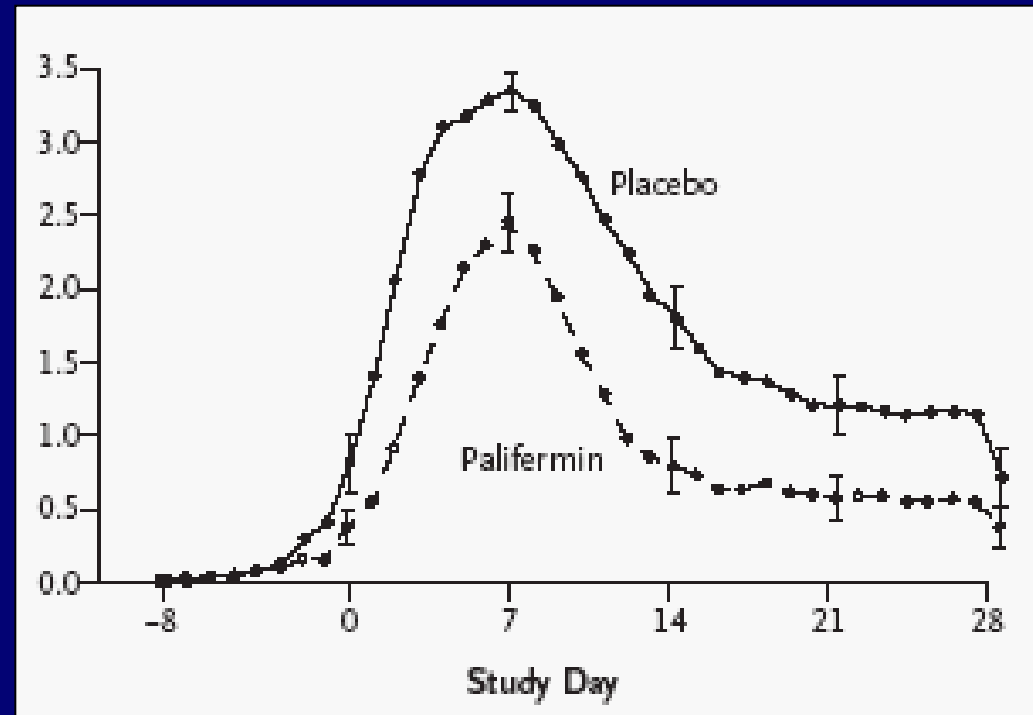
Characteristic	Palifermin (N=106)	Placebo (N=106)
Male sex — N° (%)	59 (56)	72 (68)
Age - Median	48 yr	49 yr
- Range	18–69	19–68
Diagnosis — N° (%)		
– Non-Hodgkin's lymphoma	72 (68)	69 (65)
– Hodgkin's disease	21 (20)	23 (22)
– Multiple myeloma	11 (10)	9 (8)
– Leukemia*	2 (2)	5 (5)
KPS		
– 70	3 (3)	1 (1)
– 80	15 (14)	19 (18)
– 90	59 (56)	58 (55)
– 100	29 (27)	28 (26)
Total N° of CD34+ cells reinfused		
Median	5.2	5.0
Range	1.8–87.0	1.5–41.0

# Results

## Incidence of Oral Mucositis



## Mean WHO Grade of Oral Mucositis



# GLUTAMİN

- **Glutamin:** bir nükleotid sentez prekürsörü olup, hızlı bölünen hücreler için önemli bir kaynaktır.
- **Glutaminin kemoterapi veya radyoterapiye bağlı gelişmiş mukoza hasarını iyileştirdiği düşünülmektedir.**
- **Oral glutamin:** 2 çalışma var çelişkili sonuçlar vermektedir.
- **FAZ III, Saforis (-Lglutamin) vs plasebo** ⇨⇨ ilk kürde
  - Antrasiklin bazlı tedavi alan **326** hasta
  - **Sonuçlar: Grad 2 ve üstü mukozit** saforis kolunda anlamlı daha **az**.
  - Birinci kürde saforis alıp ikinci kürde plasebo koluna geçen hastalarda da beklenenden daha az mukozit rapor edilmiştir.
  - **Tek bir çalışma:** Rutin önerilmez
  - Kemoterapiler sonrası **ciddi mukozit geliştiren** hastaların tedavisinde kullanılabileceği **düşünülmektedir**.

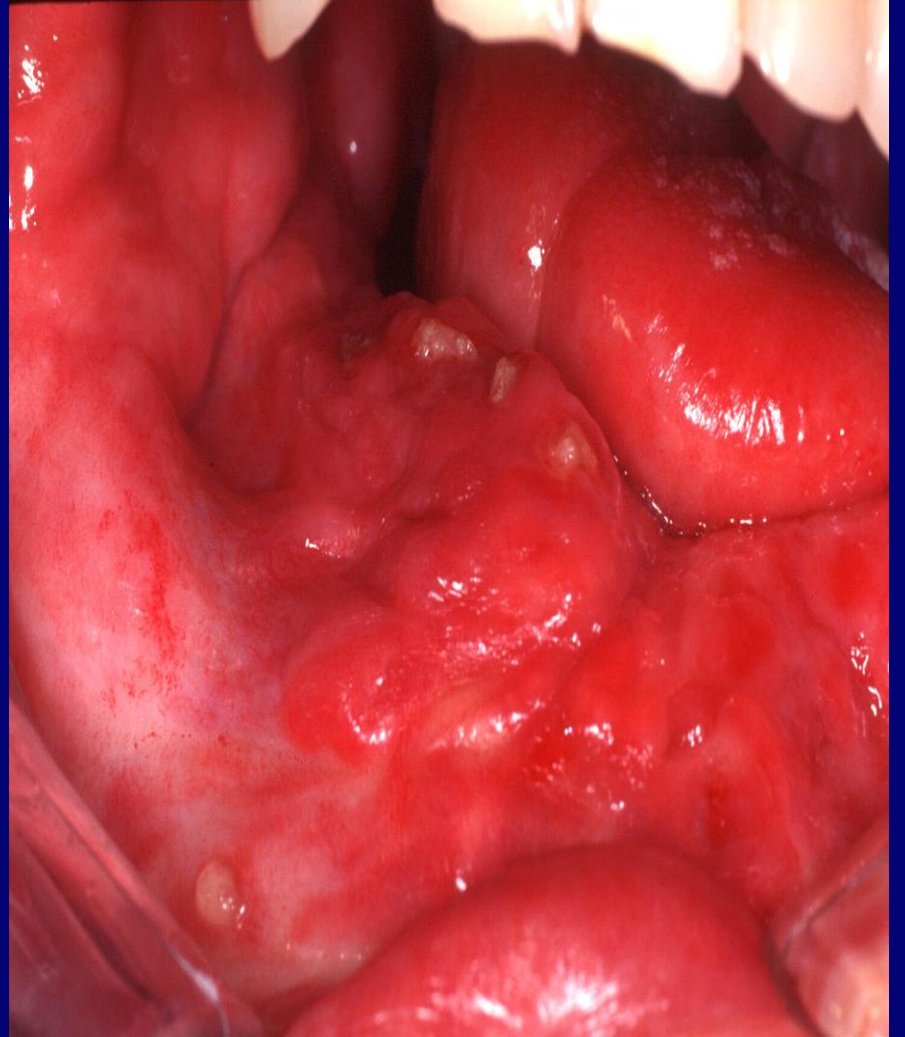
# OLUŞMUŞ MUKOZİT TEDAVİSİ

- En önemli yaklaşım: **semptom** kontrolünün sağlanmasıdır.
- Dolayısıyla yapılabilecekler:
  - ağız bakımının yapılması
  - topikal mukoza koruyucular
  - topikal veya sistemik ağrı kesiciler



# Oluşmuş Mukozit Tedavisi

**Varsa diş  
protezlerinin  
mukozit sırasında  
çıkarılması şarttır**



## Ağız Bakımı için Önemli Öneriler

- Yumuşak diş fırçası: En az 2 kez, 90 saniye
- En az günde bir kez diş ipi ile temizlik
- Salin veya bikarbonat ile en az 4 kez gargara
- Sigara, alkol, asidik içecek, sıcak, baharatlardan **KAÇINMA**
- Yeterli **Hidrasyon**



# Oral Mukozit Önleyici Yaklaşım: MASCC/ISOO, ASCO, NCCN

- **Önleyici Yaklaşım:** Kemoterapi ilintili mukoziti engellemek için değişik stratejiler kullanılmıştır.
- Randomize çalışmaların gücü sınırlıdır.
  - Oral kriyoterapi
  - Palifermin
  - Düşük-doz lazer tedavisi
    - potansiyel olarak faydalı tedaviler olarak belirlenmiştir **(MASCC)**
  - Kriyoterapi: bolus 5-FU ve yüksek doz tedavi alan hastalarda.
  - Palifermin tedavisini ise otolog transplant yapılan hastalarda **(NCCN)**
  - Palifermin: sadece yüksek doz kemoterapi ile otolog HSCT yapılacak hastalara sınırlı olması gerektiğini bildirmektedir **(ASCO)**.

**TABLE 3.**  
**Cochrane 2011 Recommendations for the Prevention of Oral Mucositis<sup>69</sup>**

Intervention	Level of Support	Population Studied
Aloe Vera	Weak unreliable evidence the solution was beneficial for the prevention of moderate to severe mucositis	Head and neck cancer receiving radiotherapy
Amifostine	Weak unreliable evidence from 11 low quality trials that the amifostine is beneficial for the prevention of any mucositis	Combinations head and neck cancer, other solid tumors and hematologic malignancies receiving radiotherapy, stem cell transplant, non-myeloablative chemotherapy or a combination
Antibiotic (polymixin/tobramycin/ amphotericin (PTA) – lozenges/paste	Weak unreliable evidence that the PTA lozenges may be beneficial for the prevention of any mucositis	Head and neck cancer receiving radiotherapy
<u>Cryotherapy</u>	Found to be beneficial in the prevention of all the outcome categories of mucositis – any, moderate, and severe mucositis	Hematologic malignancies with chemotherapy or stem cell transplantation
<u>Glutamine (intravenous)</u>	Weak evidence that glutamine is beneficial for the prevention of severe mucositis	Combinations head and neck cancer, other solid tumors and hematologic malignancies receiving radiotherapy, stem cell transplant, non-myeloablative chemotherapy or a combination
Granulocyte – colony stimulating factor (G-CSF)	Weak unreliable evidence that G-CSF is effective for the prevention of severe mucositis	Combinations head and neck cancer, other solid tumors and hematologic malignancies receiving radiotherapy, stem cell transplant, non-myeloablative chemotherapy or a combination
Honey	Weak unreliable evidence with substantial heterogeneity that honey may be beneficial in the prevention of any mucositis	Head and neck cancer receiving radiotherapy
<u>Keratinocyte growth factor (palifermin<sup>®</sup>)</u>	Found to be beneficial for the prevention of all the outcome categories of mucositis, any mucositis, moderate mucositis and severe mucositis	Combinations head and neck cancer, other solid tumors and hematologic malignancies receiving radiotherapy, stem cell transplant, non-myeloablative chemotherapy or a combination
Laser	Weak unreliable evidence that laser is beneficial for the prevention of severe mucositis	Combinations head and neck cancer, other solid tumors and hematologic malignancies receiving radiotherapy, stem cell transplant, non-myeloablative chemotherapy or a combination
<u>Sucralfate</u>	Evidence that sucralfate is effective in the prevention of severe mucositis, with a 33% reduction in severe mucositis in treatment group compared to placebo	Mostly head and neck cancer receiving radiotherapy, some trials with participants with other cancer types

Note. Interventions listed in the 2007 article that did not receive support for inclusion in current the table based on the 2010 Cochrane

# Gastrointestinal Mukozit semptomları

- Şiddetli ağrı
- Ülserasyon
- Bulantı kusma
- Diyare

## Kemoterapi İlişkili Diyare ⇒ KİD

- floropirimidin ve irinotekan: En fazla sebep.
- Bu ajanların kullanıldığı tedavi protokollerinde doz belirleyici ana toksisitelerden biri ishaldir.
- *Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) eksikliği varsa* yaşamı tehdit eden **şiddetli ishal**, **mukozit** ve **pansitopeni** gelişebilmektedir
- En önemli yaklaşım **agresif** hemodinamik destek, parenteral nütrisyon, antibiyotikler, ve G-CSF tedavilerinin erken başlamasıdır .

# KİD değerlendirme ve tedavi

- Dikkat edilmesi gereken en önemli nokta: **ishalin derecesidir**.
- Geçici **laktaz eksikliği**: Süt içeren yiyecekler mutlaka durdurulmalıdır.
- Volüm eksikliği bulguları mutlaka gözden geçirilmelidir.
- KİD tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik girişimler içermektedir.
- Sıvı ve elektrolitlerin yerine konulması şarttır.
- KİD için kullanılan en önemli ilaçlar opioidlerdir: loperamid ve difenoksilat (lomotil).
- Oktreotid sc tedavilere cevap vermeyen hastalarda kullanılmaktadır.

## KİD değerlendirme ve tedavi

- Komplike değilse ayaktan tedavi et.
- Karın ağrısı, ateş, nötropeni, bulantı kusma, sepsis gibi tabloların eşlik ediyorsa;
  - Yatırılarak İV-hidrate edilmesi
  - oktreotit ve antibiyotik ile tedavi edilmesi gerekmektedir.

**MASCC/ISOO klavuzu**  
**2013, support care cancer**  
**Özetler**

- 29 ajan için 251 klinik çalışma değerlendirilmiş.
- **Probiyotikler:** KT ve RT bağlı diyare önlenmesi için **önerilmektedir.**( 3 randomize çalışma sonuçlarıyla).
- 5-ASA, Mesalazine, Olsalazine: **HAYIR**
- Misoprostol enema: **HAYIR**
- Oral Sucralfate: **HAYIR**
- Enema Sucralfate: **EVET**
- Amifostine: **EVET**
- Sulfasalazine: **EVET**
- Hiperbarik Oksijen: **EVET**

**Table 2** Guidelines with no changes

Agent	Guideline
Amifostine	<p>The panel <u>suggests the use of amifostine to reduce oesophagitis</u> induced by concomitant chemotherapy and radiotherapy in patients with nonsmall cell lung carcinoma</p> <p>The panel <u>recommends that amifostine should be administered intravenously at a dose of <math>\geq 340</math> mg/m<sup>2</sup></u> prior to radiotherapy to prevent radiation proctitis</p>
5-ASA, mesalazine, and olsalazine	The panel <u>recommends that 5-ASA and the related compounds mesalazine and olsalazine not be used</u> for the prevention of GI mucositis
Octreotide	When loperamide fails to control diarrhea induced by standard- or high-dose chemotherapy associated with HSCT the panel <u>recommends octreotide at a dose of <math>\geq 100</math> <math>\mu</math>g subcutaneously twice daily</u>
Sucralfate	<p>The panel <u>recommends that oral sucralfate not be used to reduce the side effects induced by radiotherapy</u></p> <p>The panel <u>suggests the use of sucralfate enemas as an effective</u> way of managing chronic radiation-induced proctitis in patients with rectal bleeding</p>
Sulfasalazine	The panel <u>suggests the use of 500 mg of sulfasalazine administered orally 2 times a day to help reduce the incidence and severity of radiation-induced enteropathy</u> in patients receiving external beam radiotherapy to the pelvis



Table 3 New guidelines

---

Agent	Guideline
Glutamine	<i>No guideline possible</i>
Hyperbaric oxygen	The panel <u>suggests</u> that use of hyperbaric oxygen may be an effective means in <u>treating radiation-induced proctitis</u>
Misoprostol	The panel <u>recommends against</u> the use of misoprostol suppositories for the prevention of acute radiation-induced proctitis
Probiotics	The panel <u>suggests</u> probiotic treatment containing <u><i>Lactobacillus</i> spp.</u> may be beneficial <u>for prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced diarrhea in patients with pelvic malignancy</u>

---

**TEŐEKKÜR EDERİM**