

## **MUKOSIITTI – kyselylomakkeet potilaan kokemuksista**

Reinilä, Kaisa  
Syventävien opintojen tutkielma  
Hammaslääketieteen tutkinto-ohjelma  
Lääketieteellinen tiedekunta  
Oulun yliopisto  
4/2020  
Ohjaaja: Salo Tuula

## TIIVISTELMÄ

Reinilä, Kaisa: Mukosiitti – kyselylomakkeet potilaan kokemuksista  
Syventävien opintojen tutkielma: 32 sivua, 3 liitettä

---

Mukosiitti tarkoittaa ruoansulatuskanavan limakalvoilla esiintyviä vaurioita, jotka syntyvät syöpähoitojen, sekä sädehoidon että kemoterapian, akuutteina haittavaikutuksina. Mukosiitti ilmenee suussa limakalvon eryteemana sekä haavaumina. Haavaumat tunkeutuvat submukoosaan asti. Tavallisesti suun mukosiitti on kivulias vaiva, ja se voi hankaloittaa potilaan arkisia toimintoja, kuten syömistä ja juomista sekä hyvän suuhygienian ylläpitoa. Kun mukosiitti suussa on vaikeimmillaan, saattavat suun avaaminen ja kliininen tilanteen arviointi olla potilaalle sietämättömiä. Tämän seurauksena ammattilaisen suorittama tilanteen tarkkailu ei ole mahdollista. *Patient-reported outcomes* (PROs) -kyselyiden avulla voidaan saada lisää ymmärrystä oireiden aiheuttamasta kuormasta ja potilaan toimintakyvystä potilaan omasta näkökulmasta.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli perehtyä suun mukosiittiin liittyvään kirjallisuuteen ja suomentaa *Patient- Reported Oral Mucositis Symptoms* (PROMS) -kysely, sekä tutkia suomennoksen toimivuutta ja ymmärrettävyyttä haastatteleamalla kyselyn täyttäneitä mukosiittipotilaita. Lisäksi tarkoituksena oli selvittää hoitohenkilökunnan arvio kyseisen kyselylomakkeen käytettävyydestä ja hyödyllisyydestä potilaiden hoidon tukena. PROMS-kyselylomake suomennettiin auktorisoidun englanti-suomi-kääntäjän kanssa, ja kyselyä mukautettiin sopimaan suomalaiseen kulttuuriin. Kyselyn toimivuuden ja ymmärrettävyyden tutkimisesta luovuttiin poiketen alkuperäisestä suunnitelmasta.

Avainsanat: mukosiitti, PROMS, pienienergiainen laserhoito

## SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO.....	5
2	MUKOSIITTI.....	5
2.1	Epidemiologia.....	6
2.2	Mukosiitin patogeneesi.....	7
2.2.1	<i>Mukosiitin alkuvaihe</i> .....	8
2.2.2	<i>Vaste primaariseen vaurioon</i> .....	9
2.2.3	<i>Signaalin amplifikaatio</i> .....	10
2.2.4	<i>Haavautuminen</i> .....	11
2.2.5	<i>Paraneminen</i> .....	12
2.3	Mukosiitin riskitekijät.....	12
2.4	Mukosiitin ehkäisy.....	13
2.4.1	<i>Viralliset suositukset mukosiitin ehkäisyyn</i> .....	13
2.4.2	<i>Käytännön ehdotukset mukosiitin ehkäisyyn</i> .....	14
2.4.3	<i>Käypä hoito -suosituksen ohjeet mukosiitin ehkäisyyn</i> .....	15
2.5	Mukosiitin oireet ja löydökset suuontelossa.....	15
2.6	Mukosiitin vaikutukset koko elimistöön.....	16
3	DIAGNOOSIMENETELMÄT.....	17
3.1	Kliiniset diagnoosimenetelmät.....	18
3.2	Biomarkkerit diagnoosin apuna.....	18
3.3	Potilaskohtaiset kyselykaavakkeet.....	20
3.3.1	<i>Käytettyjä kyselylomakkeita</i> .....	20
4	MUKOSIITIN HOITO.....	21
4.1	Hoitomenetelmiä.....	22
4.1.1	<i>Käypä hoito -suosituksen mukaiset hoitolinjat</i> .....	25
4.2	Hoidon haasteet.....	26
4.3	Ekonomiset vaikutukset.....	26
5	TUTKIMUKSEN TARKOITUS.....	27
5.1	PROMS-kysely.....	27
6	TUTKIMUSMENETELMÄT.....	28
7	TULOKSET.....	28
8	POHDINTA.....	28
9	LÄHDELUETTELO.....	30

10 LIITTEET.....	32
------------------	----

## 1 JOHDANTO

Suuontelon syöpä on yksi yleisimmistä maligniteeteista erityisesti kehitysmaissa, mutta myös muualla maailmassa. Suuontelon syöpää voidaan hoitaa esimerkiksi kirurgisesti, kemoterapeuttisilla lääkeaineilla sekä sädehoidolla tai yhdistelemällä eri hoitomuotoja. (Montero & Patel 2015)

Syöpähoitot aiheuttavat suuhun sekä akuutteja että myöhäiskomplikaatioita. Akuutteihin komplikaatioihin suun alueella kuuluvat esimerkiksi mukosiitti, infektiot, hyposalivaatio sekä neurosensoriset muutokset. Pidemmällä aikavälillä ilmeneviä komplikaatioita ovat esimerkiksi makuuistin muutokset, suun ja hampaiston tulehdukset sekä leukaluun nekroosi. Erilaisten komplikaatioiden ehkäisy ja sopivat interventiomenetelmät parantavat potilaan elämänlaatua sekä mahdollistavat syöpähoitojen jatkumisen tauotta. (Epstein ym. 2012)

Mukosiitti on joko paikallinen tai koko ruoansulatuskanavan käsittävä tulehdusprosessi, jota sädehoito ja kemoterapia voivat aiheuttaa (Epstein ym. 2012). Suussa esiintyvää mukosiittia kuvataan usein potilaan tilaa eniten heikentävänä ja merkittävimpänä akuuttina syöpähoitojen komplikaationa, ja se onkin usein syöpähoiton tehostamista rajoittava tekijä (Gholizadeh ym. 2016, Normando ym. 2017).

On tärkeää kiinnittää huomiota potilaan raportoimiin oireisiin ja hoitojen aiheuttamiin seurauksiin, sillä potilaan oman mielipiteen ja ammattihenkilön kuvaaman kliinisen tilan välillä on havaittu eroja (Hayakawa ym. 2019). *Patient-reported outcomes* (PROs) -kyselyiden avulla voidaan selvittää potilaan omaa näkökulmaa hoidosta johtuvien oireiden aiheuttamasta kuormasta ja vaikutuksista toimintakykyyn (Epstein ym. 2012).

## 2 MUKOSIITTI

Mukosiitti tarkoittaa ruoansulatuskanavan limakalvoilla esiintyviä vaurioita, jotka syntyvät syöpähoitojen akuutteina haittavaikutuksina (Sonis ym. 2004, Gussgard ym. 2014, Lalla

ym. 2014a). Syövän hoidossa käytettävät kemoterapia ja sädehoito voivat molemmat aiheuttaa mukosiittia (Lalla ym. 2014a). Se voidaan jakaa esiintymisen perusteella suun ja muun ruoansulatuskanavan mukosiittiin. Koska koko ruoansulatuskanava on samaa embryonaalista alkuperää, uskotaan mukosiitin patogeneesin olevan pohjimmiltaan samanlainen koko kanavassa. Patogeneesissä on kuitenkin paikallisia eroavaisuuksia eri alueiden erilaistumisesta johtuen. (Sonis ym. 2004)

Mukosiitti ilmenee suussa limakalvon eryteemana, eli limakalvon epätavallisena punoituksena, sekä limakalvon haavaumina, jolloin haavaumat tunkeutuvat submukoosaan asti (Sonis 2004). Nämä ilmenemismuodot voivat esiintyä yhdessä tai erikseen. Tyypillisesti suun mukosiitti on kivulias vaiva, ja se voi vaikeuttaa potilaan syömistä ja juomista sekä hankaloittaa hyvän suuhygienian ylläpitoa. (Saunders ym. 2013, Lalla ym. 2014a) Muun ruoansulatuskanavan mukosiitti oireilee kipuna, pahoinvointina, oksenteluna ja ripulointina (Lalla ym. 2014a). Monet sytotoksiset kemoterapeuttiset aineet tuhoavat nopeasti jakaantuvia soluja, mikä tekee ruoansulatuskanavan erityisen herkäksi vaurioille. Esimerkiksi kemoterapian aiheuttamia muutoksia näkyy ruoansulatuskanavassa jo vuorokauden kuluttua hoidon aloituksesta ohutsuolessa lisääntyvien apoptoosien muodossa. (Sonis ym. 2004) Suussa ei-keratinisoituneet kudokset, kuten posken limakalvo, kielen sivut, pehmeä suulaki ja suunpohja, ovat erityisen herkkiä vaurioitumaan verrattuna keratinisoituneisiin kudoksiin (Sroussi ym. 2017). Mukosiitti voi johtaa suunnittelemattomiin syöpähoitojen katkoksiin sekä huonontaa elämänlaatua. Lisäksi mukosiitilla on huomattava ekonominen vaikutus potilaiden tarvitessa tukea antavaa hoitoa syöpähoitojen rinnalla. (Lalla ym. 2014a) Tässä tutkielmassa keskitytään suun mukosiittiin. Tutkimuksen tarkoituksena oli perehtyä suun mukosiittiin liittyvään kirjallisuuteen, ja suomentaa potilaiden oireisiin liittyvä kyselylomake sekä tutkia suomennoksen ymmärrettävyyttä ja toimivuutta.

## **2.1 Epidemiologia**

Pään ja kaulan alueen syöpien hoito aiheuttaa potilaalle todennäköisesti mukosiitin. Kuitenkin nämä potilaat muodostavat vain 15%:a kaikista mukosiittipotilaista. Mukosiittia esiintyy haittavaikutuksena myös esimerkiksi keuhko- ja rintasyöpäpotilailla. (Sonis 2010) Suuontelon lisäksi nielun ja kurkunpään limakalvot ovat riskialttiita mukosiitin

kehittymiselle erityisesti niillä potilailla, joilla pään ja kaulan alueen syövän hoito toteutetaan sädehoitona (Lalla ym. 2014a).

Mukosiitin esiintyminen riippuu sädehoidon tehosta, hoidettavan kudoksen määrästä, sekä kemoterapiassa käytettävistä aineista ja niiden annoksista. Lisäksi syöpähoitojen aikataulutuksella ja hoidon kokonaisuudella on vaikutusta sen kehittymiseen. Näin ollen syöpähoito toteutus vaikuttaa potilaan alttiuteen saada mukosiitti. Erityisesti hyperfraktioitu sädehoito ja samanaikaisesti toteutettu kemoterapia lisäävät riskiä mukosiitin kehittymiselle, hankaloittavat limakalvovaurioita ja pidentävät niiden paranemisaikaa. (Vera- Llonch ym. 2005) Arviot insidenssistä ovat usein aliarvioituja. Esimerkiksi mukosiitin sijainti kliinisen tutkimuksen kannalta haasteellisessa paikassa vähentää diagnoosien määrää. (Elting ym. 2008)

Jonkin tasoinen mukosiitti kehittyy lähes jokaiselle potilaalle, jonka pään ja kaulan alueen syöpää hoidetaan sädehoidolla (Vera- Llonch ym. 2005). Tilannetta vaikeuttaa edelleen mahdollisesti samaan aikaan toteutettava kemoterapia, sillä vaikea mukosiitti kehittyy yli kahdelle kolmasosalle potilaista, joiden hoito toteutetaan kemoterapian ja sädehoidon yhdistelmänä (Gussgard ym. 2014, Vasconcelos ym. 2016). Trotti ym. (2003) meta-analyysissä satunnaistetuista tutkimuksista havaittiin, että mukosiitti kehittyi 80%:lle potilaista, joiden pään ja kaulan alueen syöpää hoidettiin sädehoidolla. Vastaavasti Vera- Llonch ym. (2005) tutkimuksessa mukosiitti kehittyi 83%:lle sädehoitopotilaista.

Noin 20-40%:lle tavanomaisella kemoterapialla hoidettavista potilasta kehittyy mukosiitti. Korkea-annoksinen kemoterapiahoito lisää tätä potilasosuutta 80%:iin. Korkea-annoksista hoitoa käytetään ennen hematopoeettista kantasolusiirtoa. (Lalla ym. 2014a)

## **2.2 Mukosiitin patogeneesi**

Kemoterapia ja sädehoito aiheuttavat suoraa solutuhoa, joka toimii kimmokkeena mukosiitin kehittymiselle. Mukosiitin patogeneesin uskotaan kuitenkin olevan monimutkaisempi, ja sen kuvaamiseen onkin ehdotettu viisiosaista mallia: mukosiitin vaiheet voidaan jakaa biologisesti alkuvaiheeseen, primaarisen vaurion vasteeseen, signaalin amplifikaatioon, haavautumiseen ja paranemiseen. (Sonis 2004, Lalla ym. 2014a) Kemoterapian indusoima suun mukosiitti alkaa kehittyä jo ensimmäisen viikon aikana

hoidon aloituksesta, ja se on vaikeimmillaan toisen hoitoviikon sisällä. Säteihoidon aiheuttama suun mukosiitti kehittyy tyypillisesti, kun hoidon aloituksesta on kulunut noin kymmenen päivää kumulatiivisen annoksen ollessa 15 Gy:n luokkaa. 30 Gy:n annos aiheuttaa mukosiitin vaikeusasteen huipun. (Gholizadeh ym. 2016)

Vaikka mukosiitin oireet aiheutuvat epiteelivaurioista, tilan syntyminen on seurausta biologisten tapahtumien sarjasta limakalvon eri solukerroksissa ja kudoksissa. Morfologiset tutkimukset osoittavat, että muutokset submukosaalisessa endoteelissä ja sidekudoksessa edeltävät epiteliaalisia vaurioita. (Sonis 2004) Lisäksi esimerkiksi soluväliaineella on merkittävä rooli kudosten välisessä signaloinnissa ja epiteelin erilaistumisessa mukosiitin parantumisprosessissa (Al-Dasooqi ym. 2013).

### **2.2.1 Mukosiitin alkuvaihe**

Syöpähoitojen aiheuttama suun limakalvon suora solutuho aloittaa reaktiot mukosiitin kehittymiselle nopeasti. Soluissa tapahtuu sekä DNA-peräisiä että ei-DNA-peräisiä vaurioita, joista jälkimmäiset ovat peräisin erilaisten signaalireittien aktivaatiosta. Säteihoidon aiheuttama solujen vaurioituminen suuntaa pintakerroksen soluista kohti syvempiä solukerroksia, kun taas kemoterapian aiheuttamat vauriot suuntaavat päinvastoin syvistä solukerroksista kohti pintaa. Samanaikaisesti sädehoito ja kemoterapia aiheuttavat reaktiivisten happiradikaalien (ROS) muodostumisen. ROS:t vahingoittavat sidekudosta, DNA:ta ja solukalvoja, stimuloivat makrofageja ja käynnistävät erilaisia biologisia kaskadeja. (Sonis 2004, 2007, 2010)

Vasteena syöpähoidoille osa limakalvoepiteelin ja submukoosan soluista vaurioituu, osa kuolee ja osa selviytyy. Syöpähoidon toteutus vaikuttaa siihen, miten laajasti submukoosa vaurioituu hoitojen seurauksena: säteihoidon aloituksessa kumulatiivinen annos on usein ensimmäisen viikon aikana matala, tyypillisesti 10 Gy, ja tuhoutuvat solut sijaitsevat todennäköisesti sädehoidettavan kohteen lähellä, kun taas kemoterapialla hoidettavien potilaiden verenkierrassa on infuusion jälkeen suuret pitoisuudet aktiivisia lääkkeitä, jolloin verisuonten endoteeli on alttiina vaurioille. (Sonis 2010)

Solut, jotka säteihoidon tai kemoterapian seurauksena ovat muuttuneet apoptoottisiksi tai nekroottisiksi, vapauttavat endogeenisiä vaurioon liittyviä molekyylejä (*CRAMPs*). Kun

CRAMP sitoutuu patogeenejä tunnistavaan reseptoriin (*pathogen recognition receptor, PRR*), mukosiitin kehittyminen alkaa. PRR:iä ekspressoituu niin fibroblasteissa kuin epiteeli- ja endoteelisoluissa. Reseptoriin sitoutuva CRAMP aktivoi *nuclear factor kappa-B:n* (NF- $\kappa$ B) erityksen. NF- $\kappa$ B aktivoi muun muassa proinflammatoristen sytokiinien tuoton, mikä edelleen lisää tehokkaasti DAMP:ien (*damage-associated molecular pattern molecules*) vapautumista vahingoittuneista kudoksista. Edellisten lisäksi suun normaaliflooran mikrobien soluseinän rakenteet toimivat reseptoreilla tunnistettavina PAMP-molekyyleinä (*pathogen associated molecular pattern*). Sekä CRAMP-, DAMP- että PAMP-molekyylit aktivoivat elimistön immuunijärjestelmää. (Sonis 2010)

On esitetty, että NF- $\kappa$ B on yksi merkittävimmistä suhteessa syöpähoitojen myrkyllisyyteen ja kasvainten vastustuskykyyn hoitoja kohtaan. NF- $\kappa$ B:tä aktivoivat sekä sädehoito, kemoterapia että reaktiiviset happiradikaalit. (Sonis 2004) NF- $\kappa$ B:n voidaan ajatella toimivan portinvartijana erilaisille reiteille, jotka edistävät mukosiitin etenemistä. Esimerkiksi huiput NF- $\kappa$ B:n ekspressiossa kemoterapian seurauksena edelsivät huippuja proinflammatoristen sytokiinien tuotossa. (Al-Dasooqi ym. 2013) Kaiken kaikkiaan NF- $\kappa$ B:n aktivaatio voi johtaa jopa 200 geenin voimistussäätelyyn. Monilla näistä geneistä on limakalvoille myrkyllisiä vaikutuksia. NF- $\kappa$ B:n monipuolisuutta lisää myös se, että kyseisellä transkriptiotekijällä on sekä proapoptoottisia että antiapoptoottisia vaikutuksia riippuen siitä, minkä geenien lukuaktiivisuutta se lisää. Syöpähoitojen seurauksena normaali tasapaino pro- ja antiapoptoottisten vaikutusten välillä voidaan menettää. (Sonis 2004)

### **2.2.2 Vaste primaariseen vaurioon**

Signaalireittien suora ja epäsuora aktivaatio kiihdyttävät biologisia prosesseja, joiden tuloksena kehittyä limakalvovaurioita. Suoran aktivaation taustalla ovat kemoterapia, säteily ja ROS:t, kun taas epäsuoran aktivaation aiheuttajia ovat vaurioituneet solut (CRAMP) ja niiden vaurioituneet DNA:t. Erilaisten signaalireittien aktivoituminen aktivoi transkriptiotekijöitä, kuten p53:a ja NF- $\kappa$ B:tä, jotka vaikuttavat sekä geenien ekspressioon että biologisesti aktiivisten välittäjien synteesiin ja vapauttamiseen. Biologisesti aktiiviset välittäjät vaikuttavat basaalisen epiteelin elinkykyyn. (Sonis 2007) Lisäksi makrofagit alkavat tuottaa proinflammatorisia sytokiinejä, kuten tuumorinekroositekijä alfaa (TNF- $\alpha$ ), interleukiini 1 $\beta$ :aa ja interleukiini 6:sta. Nämä edelleen stimuloivat sidekudoksen ja

endoteelin vaurioitumista, sekä johtavat epiteelin basaalikerroksen vaurioitumiseen ja solujen kuolemaan. Kun näihin yhdistetään epiteelikantasolujen suora ja epäsuora vaurioituminen, epiteelin uusiutumiskyky heikkenee. (Sonis 2004)

### 2.2.3 Signaalin amplifikaatio

Transkriptiotekijöiden aktivaation aiheuttama eri geenien voimistussäätely saa aikaan laajan joukon biologisesti aktiivisten proteiinien kerääntymisen submukoosan kudoksiin ja hyökkäämään niitä vastaan. Proinflammatoriset sytokiinit eivät ainoastaan aiheuta kudostuhoa, vaan muodostavat lisäksi positiivisen palautesilmukan, jonka takia alkuperäiset kemoterapian ja sädehoidon vaikutukset vahvistuvat ja solukuolemat lisääntyvät. Esimerkiksi TNF- $\alpha$  aktivoi tehokkaasti NF- $\kappa$ B-transkriptiotekijää, joka edelleen aktivoi mitogeneeniaktivoitua proteiinikinaasia (*mitogen-activated protein kinase, MAPK*), syklo-oksigenaasi 2:sta (*COX-2*) ja tyrosiinikinaasia. Signaalireitit jatkavat kulkuaan ja johtavat epiteelin sekä lamina propria soluissa matriksin metalloproteiinaasien 1 ja 3 (MMP:t 1 ja 3) aktivaatioon. Lopulta signaalireittien toiminta aiheuttaa kudostuhoa. (Sonis 2004) Laajentuneen kudostuhon lisäksi positiivinen palautesilmukka hidastaa vaurioiden paranemista, sillä se tarjoaa signaaleja, jotka pitävät mukosiittiin johtavat biologiset prosessit käynnissä vielä alkuperäisen ärsykkeen, kemoterapian tai sädehoidon, loputtua (Sonis 2007).

On osoitettu, että proinflammatorisilla sytokiineilla on merkittävä rooli suun mukosiitissa. Esimerkiksi TNF- $\alpha$ :n sekä IL-1 $\beta$ :n geeniekspressiot ja kudospitoisuudet korreloivat läheisesti limakalvovaurioihin sädehoidon yhteydessä. Lisäksi NF- $\kappa$ B:n aiheuttama COX-2-entsyymien voimistussäätely on tiiviisti yhteydessä haavaisen mukosiitin kehittymisessä. (Al-Dasooqi ym. 2013)

Vaikka limakalvolla on tässä vaiheessa tapahtumaketjua tapahtunut runsaasti mukosiitin kehittymiseen liittyviä erilaisia biologisia reaktioita, tilan kliininen kuva on vielä lähes normaali. Limakalvolla saattaa ilmetä eryteemaa, mutta suurilta osin limakalvo on vielä ehyt. Potilailla mahdollisesti ilmenevät oireet ovat vielä lieviä. Tilanne muuttuu, kun haavaumat muodostuvat. (Sonis 2004)

#### 2.2.4 Haavautuminen

Limakalvon epiteelisolujen välisillä tiiviillä liitoksilla on ratkaiseva rooli epiteelin toiminnan ja eheyden ylläpidossa. Mukosiitin yhteydessä on havaittu tiiviitä liitoksia muodostavien proteiinien vähentynyt määrä sekä muutoksia liitosten läpäisevyydessä. On kuitenkin epäselvää, miten laajasti tiiviiden liitosten muutokset edistävät haavaumien syntymistä. (Al-Dasooqi ym. 2013)

Kun limakalvon eheys menetetään, muodostuu potilaan suun limakalvoille hyvin kivuliaita haavaumia. Niiden muodostuminen onkin mukosiitin kehittymisen merkittävin vaihe potilaalle ja tätä auttavalle taholle. (Sonis 2004) Haavaumat muodostuvat eri tekijöiden summana. Submukoosan solujen kuolema poistaa epiteelin troofisia tekijöitä esimerkiksi KGF-molekyylejä (*keratinocyte growth factor*). Endoteelisolujen tuottama KGF aiheuttaa epiteelisolujen kasvun ja erilaistumisen, jotka näin ollen vaikeutuvat tekijän puuttuessa. Lisäksi MMP:t hajottavat soluväliainetta, jolloin se turpoaa nesteistä johtuen heikentyneeseen kiinnitykseen submukoosan ja epiteelin välillä. Epiteelin rakenne ohenee, koska solut kuolevat, epiteelin regeneraatio vähenee ja apoptoosi vähentää solujen määrää. (Sonis 2007)

Haavaumia peittää tyypillisesti pseudomembraani, joka koostuu kuolleista soluista ja fibriniinistä. Pseudomembraani luo suotuisat olosuhteet sekä gram-positiivisten että -negatiivisten bakteerien kolonisaatiolle. Submukoosan verisuoniin työntyvät bakteerit voivat aiheuttaa bakteremiaa. (Sonis 2007) Kolonisoituvien bakteerien lisäksi niiden soluseinän tuotteet voivat tunkeutua submukoosaan, jossa ne aktivoivat monosyyttejä tuottamaan ja vapauttamaan entistä enemmän proinflammatorisia sytokiinejä. Lisääntyvä määrä sytokiinejä voi aktivoida proapoptoottisia geenejä ja lisätä kudostuhoa. Kemotaksis houkuttelee haavauman pohjalle tulehdussoluja, jotka tuottavat vahingoittavia entsyymejä. (Sonis 2004) Bakteerien toiminnan käynnistämä prosessi näin ollen vaikeuttaa mukosiitin aiheuttamia oireita olematta kumminkaan mukosiitin syntymisen primaarisyy (Al-Dasooqi ym. 2013). Mahdollinen kemoterapian aiheuttama neutropenia vaikeuttaa edelleen potilaan tilannetta, kun haavaumat muodostavat bakteereille ja muille mikro-organismeille portin elimistöön, minkä seurauksena potilaalle voi kehittyä sepsis (Sonis 2004).

### **2.2.5 Paraneminen**

Yleisimmin mukosiitti on akuutti ilmiö, joka parantuu itsekseen muutaman viikon kuluessa, kun syöpähoito lopetetaan (Sonis 2004, 2007). Parantumisen nopeus riippuu limakalvovaurioiden laajuudesta, mutta muutoin paranemisprosessi on vielä huonosti ymmärretty (Sonis 2004, 2007, Sroussi ym. 2017). Koska COX-2-entsyymi indusoi angiogeneesiä, sillä saattaa olla rooli submukoosan uudelleenrakennuksessa. COX-2:ta ekspressoituu fibroblasteissa ja verisuonten endoteelissä. Lisäksi paranemisen aikana tulehdusreaktio hiipuu, epiteelisolut jakaantuvat ja siirtyvät lähelle haavauman reunoja sekä submukoosan solut regeneroituvat. Submukosaalisen soluväliaineen ja mesenkyymien signaalit ohjaavat epiteelisolujen migraatiota sekä parantuvien kudosten proliferaatiota ja erilaistumista. Vielä kudoksen korjautumisen jälkeenkin uudelleenrakennettu rakenne eroaa alkuperäisestä rakenteesta ennen tapahtuneita limakalvovaurioita. (Sonis 2004, 2007)

### **2.3 Mukosiitin riskitekijät**

Mukosiitin riskitekijät voidaan jakaa hoitoon ja potilaaseen liittyviin tekijöihin. Hoitoon liittyviin tekijöihin kuuluvat lääkkeen valinta ja annostelun aikataulu, lääkkeen jakelu, yhtäaikainen toinen hoito tai annettava lääkeaine, sädehoidon aikataulut, toteutus ja säteilylähde sekä säteilytettävän limakalvon laajuus (Al-Dasooqi ym. 2013, Gholizadeh ym. 2016). Vera-Llonch ym. (2005) tutkimuksessa havaittiin kohonnut riski mukosiitin kehittymiselle, mikäli sädehoidossa käytetään kumulatiivista 5000 cGy tai suurempaa säteilyannosta, tai säteilyn ohella potilasta hoidetaan samanaikaisesti kemoterapialla. Sädehoidettavilla potilailla mukosiitin vaikeusasteen on havaittu korreloivan kokonaisannoksen, sädetettävän alueen ja säteilyn fraktioinnin kanssa. Lisäksi mahdollinen samanaikainen kemoterapiahoito vaikeuttaa mukosiitin astetta. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019)

Potilaaseen liittyviin riskitekijöihin kuuluvat ikä, paino, naissukupuoli, tupakointi, liiallinen alkoholin käyttö, puutteellinen vaurioiden korjauskapasiteetti, hampaiden oikomiskojeet, huonosti istuvat proteesit tai muut limakalvoa ärsyttävät lähteet, paikalliset tekijät suun alueella, genetiikka sekä munuaisten ja maksan toiminta (Al-Dasooqi ym. 2013, Gholizadeh ym. 2016). Riskiin vaikuttaa myös kasvaimen sijainti: Vera-Llonch ym. (2005) tutkimuksessa havaittiin kohonnut riski, mikäli kasvain sijaitsee suu- tai

nenänielussa. Iän vaikutus jakaa mielipiteitä tutkimuksesta toiseen: osa tutkijoista ehdottaa mukosiitin riskin olevan suurempi vanhemmalla väestöllä, kun taas osa puoltaa riskin olevan suurempi nuorilla. Kohonnutta mukosiitin riskiä vanhemmalla väestöllä puoltaa riittämätön DNA-vaurioiden korjauskapasiteetti, ja nuorilla mukosiittiriskin perustellaan olevan kohonnut nuorilla tapahtuvalla epiteelisolujen nopeamman proliferaation takia. (Gholizadeh ym. 2016) Potilaan kyky metaboloida ja eliminoida lääkkeitä voi vaikuttaa mukosiitin kehittymisen riskiin. Riskinarviointia farmakogeneettisestä lähtökohdasta voidaan käyttää tunnistamaan potilaat, joilla on riski pitkittyneeseen tai vakavaan hoidon myrkyllisyyteen. (Al-Dasooqi ym. 2013)

## **2.4 Mukosiitin ehkäisy**

MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) on vuonna 1990 perustettu kansainvälinen ja monitieteellinen järjestö, joka keskittyy syöpäpotilaille tarjottavaan tukea antavaan hoitoon. MASCC on tehnyt yhteistyötä ISOO:n (*International Society of Oral Oncology*) kanssa vuodesta 1998 lähtien. (Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)a, 2018) ISOO on vuonna 1984 perustettu kansainvälinen järjestö, jonka toiminta suuntautuu syövän ja sen hoidon aiheuttamien suun alueen ongelmien hoitoon (Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)b, 2018). Yhteistyön tuloksena MASCC/ISOO on listannut vuonna 2014 virallisia suosituksia ja käytännön ehdotuksia, joilla mukosiittia voidaan ehkäistä. Suosituksiin kirjatuilla menetelmillä (katso alla otsikko 2.4.1) on vahva näyttö menetelmän tehokkuudesta mukosiitin ehkäisyssä. Menetelmät, joilla näyttö mukosiitin ehkäisyn tehokkuudesta on heikompi, on kirjattu ehdotuksiin (katso otsikko 2.4.2). (Lalla ym. 2014a) Lisäksi Suusyöpä: Käypä hoito -suositukseen (2019) on koottu Suomessa käytössä olevia menetelmiä, jotka on havaittu tehokkaiksi mukosiitin ehkäisyssä (katso otsikko 2.4.3).

### **2.4.1 Viralliset suositukset mukosiitin ehkäisyyn**

1. 30 minuutin kylmähoitoa suositellaan potilaille, joiden kemoterapia toteutetaan boluksena annosteltavana 5-fluorourasiililla. Kylmähoito toteutetaan laittamalla potilaan suuhun jäälastuja hoidon aikana. (Lalla ym. 2014a)

2. Potilaalle annosteltavaa rekombinanttia ihmisen keratinosyytti kasvutekijä-1:stä (*recombinant human keratinocyte growth factor-1 (KGF-1/palifermin)*) suositellaan käytettäväksi potilaille, joilla korkea-annoksista kemoterapiaa ja koko kehon säteilytystä seuraa autologinen hematopoeettinen kantasolusiirto (Lalla ym. 2014a).
3. Matala-asteista laserhoitoa suositellaan käytettäväksi potilaille, joiden hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltää korkea-annoksinen kemoterapia samanaikaisen koko kehon säteilytyksen kanssa tai ilman (Lalla ym. 2014a).
4. Bentsydamiinia sisältävää suuvettä suositellaan potilaille, joilla pään ja kaulan alueen syöpää hoidetaan sädehoidolla keskinkertaisella säteilyannoksella (50 Gy:n annokseen saakka) ilman samanaikaista kemoterapiahoitoa.
5. Bentsydamiinihydrokloridi on steroideihin kuulumaton anti-inflammatorinen lääkeaine. Se voi inhiboida proinflammatoristen sytokiinien, kuten TNF- $\alpha$  ja IL-1 $\beta$ , tuotantoa. (Lalla ym. 2014a)

#### **2.4.2 Käytännön ehdotukset mukosiitin ehkäisyyn**

1. Hyvän suuhygienian ylläpidon ehdotetaan kuuluvan mukosiitin ehkäisyyn kaiken ikäisille syöpähoidon toteutuksesta riippumatta. Suuhygieniaa ylläpidetään harjaamalla hampaat, käyttämällä hammaslankaa ja suuvettä. (Lalla ym. 2014a)
2. Kylmähoitoa voidaan yllä olevan suosituksen lisäksi ehdottaa potilaille, joiden hematopoeettista kantasolusiirtoa edeltää kemoterapiahoito korkea-annoksisella melfalaanilla samanaikaisen koko kehon säteilytyksen kanssa tai ilman. Ohjeita kylmähoidon käyttöön ei voida antaa toteutettavaksi muiden syöpähoitojen yhteydessä, koska näyttö on riittämätöntä. (Lalla ym. 2014a)
3. Matala-asteista laserhoitoa voidaan käyttää potilailla, joilla pään ja kaulan alueen syöpää hoidetaan sädehoidolla ilman samanaikaista kemoterapiaa (Lalla ym. 2014a).

4. Systeeminen sinkkilisä oraalisesti annosteltuna voi auttaa mukosiitin ehkäisyssä suusyöpöpotilailla, joita hoidetaan sädehoidolla tai kemoterapian ja sädehoidon yhdistelmällä. Sinkki on hivenaine, jota tarvitaan joihinkin kudosten parantumisprosesseihin, ja lisäksi sillä on antioksidatiivinen vaikutus. Toisaalta on viitteitä myös siitä, että tupakoijalle annettu antioksidantti voisi heikentää pään ja kaulan alueen syöpään käytettävän sädehoidon tehoa. (Lalla ym. 2014a)

### **2.4.3 Käypä hoito -suositusten ohjeet mukosiitin ehkäisyyn**

Suomalaiseen Käypä hoito -suositukseen on listattu toimiviksi osoittautuneita menetelmiä mukosiitin ehkäisyyn sädehoitopotilailla. Jatkuva suun puhtaudesta huolehtiminen koko syöpähoidon ajan on tärkeää mukosiitin ehkäisyssä. Potilas itse ylläpitää puhtautta ammattilaisen tuen avulla. Suosituksen mukaan mukosiittia voidaan ehkäistä tiheällä seurannalla, minimoimalla limakalvovaurioita, tiheillä keittosuolapurskutteluilla, jotka poistavat limaa mekaanisesti, tarkkailemalla mahdollisten superinfektioiden kehittymistä ja käyttämällä pienienergistä laseria. Lisäksi hoidonsuunnittelulla voidaan minimoida mukosiitin kehittymisen riski, mikä vaatii tarkkuutta niin annossuunnittelu- kuin sädehoitotekniikassa. Huolellisen hoidonsuunnittelun avulla voidaan myös tarkkaan kohdistaa sädehoito haluttuun kohtaan, jolloin voidaan vähentää terveen limakalvon turhaa sädekuormaa. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019)

Suun limakalvojen käsittely pienienergisellä laserilla (LLLT) on havaittu tehokkaaksi menetelmäksi mukosiitin ehkäisyssä ja hoidossa. Sen on havaittu toimivan mukosiitin ehkäisyssä paremmin verrattuna esimerkiksi antimikrobilääkkeisiin, anti-inflammatorisiin aineisiin ja kylmähoitoon. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019)

## **2.5 Mukosiitin oireet ja löydökset suuontelossa**

Mukosiitin vaikeusaste vaihtelee lievistä oireista vakaviin ja kipulääkitystä vaativiin, eivätkä potilaan tuntemukset oireista aina korreloi kliinisen tutkimuksen tuloksiin (Sonis 2007, Elting ym. 2008). Limakalvolla esiintyvä eryteema aiheuttaa tyypillisesti lievempinä oireina epämukavaa polttavaa tunnetta, kun taas taudin edetessä laaja-alaiset ja syvät haavaumat voivat vaatia suuria annoksia opioideja kivunlievitykseen. (Sonis 2007) Kuitenkin mukosiitin aiheuttama kipu voi olla niin voimakasta, että edes opioidit eivät aina

pysty lievittämään sitä tehokkaasti. Kivun seurauksena voi aiheutua toimintojen menetys, jolloin esimerkiksi potilaan normaali syöminen voi vaarantua. (Vasconcelos ym. 2016) Lisäksi potilailla voi esiintyä makuaistin häiriöitä, limakalvon atrofiaa ja turvotusta mukosiitin seurauksena (Gholizadeh ym. 2016, Oronsky ym. 2018).

Bakteeriflooran ekologia muuttuu syöpähoitojen seurauksena (Al-Dasooqi ym. 2013). Esimerkiksi potilaan posken limakalvolta otetusta näytteestä yli 60 %:a lajeista ilmeni vasta hoitojen jälkeen. Muutoksen luonne riippuu sekä toteutettavan syöpähoidon laadusta että potilaaseen liittyvistä muuttujista. (Vasconcelos ym. 2016)

Sädehoitoa pään ja kaulan alueen syöpään saaneille potilaille voi mukosiitin myöhäisinä vaikutuksia kehittyä limakalvoatrofiaa ja telangiektasiaa. Lisäksi he voivat kokea limakalvon kroonista kipua tai herkkyyttä, joka kuvataan usein polttavaksi tunteeksi. Limakalvoherkkyys voi olla neuropaattista kipua. Kuuma, mausteinen ja hapan ruoka sekä kuiva ilma voivat vaikeuttaa oireita. Limakalvoherkkyys voi pysyvästi vaikuttaa näiden henkilöiden ruokavalintoihin. (Epstein ym. 2012)

## **2.6 Mukosiitin vaikutukset koko elimistöön**

Vaikea suun mukosiitti voi olla niin kivulias, että se johtaa potilaan vähentyneeseen syömiseen ja juomiseen. Nämä voivat edelleen aiheuttaa merkittävää aliravitsemusta ja painon laskua, dehydraatiota ja voimattomuutta. (Gussgard ym. 2014, Gholizadeh ym. 2016) Potilas voi joutua muuttamaan ruokailutottumuksiaan tai tarvita ravitsemuksellista tukea, kuten ruokintaletkun (Vera- Llonch ym. 2005, Epstein ym. 2012).

Vaikea mukosiitti voi johtaa suurentuneeseen terveydenhuollon resurssien käyttöön. Potilas voi tarvita enemmän tukea antavaa hoitoa tai jopa ylimääräisiä tai pidempiä sairaalajaksoja. (Gussgard ym. 2014, Oronsky ym. 2018) Myös diagnostiset testit sekä potilaan tarvitsema lääkitys lisääntyvät (Vasconcelos ym. 2016). Lisäksi syöpähoitoa voidaan joutua muokkaamaan, tai joissakin tapauksissa se myös keskeytetään. Mukosiitin kehittyminen voi siis rajoittaa syöpähoidon tehokkuutta. Arvioidaan, että 10-25%:a mukosiittipotilaista joutuu keskeyttämään syöpähoidon. (Gussgard ym. 2014) Lääkeannosten pienentäminen ja hoidon keskeyttäminen voivat johtaa huonompaan tulokseen syövän hoidossa ja lyhentää potilaan elinaikaa (Oronsky ym. 2018).

Haavaumien ilmestyminen suun limakalvoille tarjoaa infektoiville organismeille pääsyn elimistöön, erityisesti neutropenisillä potilailla. Mukosiitti on näin ollen riskitekijä esimerkiksi bakteremian ja sepsiksen synnylle. (Sonis 2007, Oronsky ym. 2018) Sekundaaristen infektioiden hoito vaatii edelleen lisää resursseja, sekä kasvattaa potilaan tarvitsemaa lääkemäärää muun lääkehoidon rinnalla (Lalla ym. 2014a, Oronsky ym. 2018). Lisähaasteena sekundaari-infektioiden, esimerkiksi *Candida*-suvun aiheuttamien sieni-infektioiden, diagnosointi voi olla haasteellista (Sroussi ym. 2017).

Fyysisten ongelmien lisäksi potilaat kärsivät mukosiitin myötä psykososiaalisista ongelmista. Mukosiitin seurauksena syöpähoitojen ohella lisääntyvä kipu sekä kykenemättömyys syödä ja puhua voivat johtaa potilaan sosiaaliseen eristäytymiseen, masennukseen ja ahdistuneisuuteen. Mukosiitti siis aiheuttaa lisääntyvää sairastavuutta, jolla on negatiivisia vaikutuksia laajalti potilaan fyysiseen, psyykkiseen ja sosiaaliseen elämänlaatuun. (Epstein ym. 2012, Gussgard ym. 2014, Oronsky ym. 2018)

### **3 DIAGNOOSIMENETELMÄT**

Mukosiitin kliiniset manifestaatiot ja potilaan tuntemukset voivat poiketa toisistaan. Esimerkiksi Elting ym. (2008) tutkimuksessa havaittiin, että sädehoidon rinnalla toteutettava kemoterapia ei aiheuttanut muutoksia mukosiitin kliinisesti havaittaviin ilmentymiin, mutta sillä oli vaikutusta potilaan kokemiin oireisiin. Myöskään korrelaatio haavaumien koon ja niiden aiheuttaman kivun välillä ei ole suora: pienet haavaumat voivat aiheuttaa voimakkaampaa kipua kuin suuret (Gussgard ym. 2014). Lisäksi harvemmin tehtävän kliinisen tutkimuksen herkkyyys potilaan tilan päivittäisen vaihtelun arvioimisessa voi olla heikko (Epstein ym. 2007). On siis selvää, että pelkkä kliininen tutkimus ei kerro kaikkea potilaan tilasta ja mukosiitin aiheuttamista ongelmista. Tämän seurauksena potilaan tilannetta arvioitaessa on hyvä keskittyä sekä kliiniseen tutkimukseen että potilaan itse raportoimiin oireisiin ja toimintakyvyn muutoksiin. (Elting ym. 2008)

### 3.1 Kliiniset diagnoosimenetelmät

Lukuisia kliinisiä diagnoosimenetelmiä on kehitetty mukosiitin laajuuden ja vakavuuden arviointiin, mutta ei ole olemassa sopivasta mistään tietystä, kaikille yhteisestä diagnoosimenetelmästä (Elting ym. 2008, Epstein ym. 2012). Käyttöön tulisivatkin kehittää standardoitu työkalu tai erilaisten työkalujen yhdistelmä. Tällaisen universaalisesti hyväksytyyn menetelmän puuttuessa on ollut haastavaa arvioida erilaisten mukosiitin hoitomuotojen tehokkuutta. (Gussgard ym. 2014) Esimerkkejä kliinisistä diagnoosimenetelmistä liitteessä 1.

### 3.2 Biomarkkerit diagnoosin apuna

Ennen syöpähoitojen aloittamista tehdyillä biomarkkeritutkimuksilla voidaan mahdollisesti ennustaa potilaan riskiä kehittää mukosiitti. Riskianalyysin avulla voidaan potilaille suunnitella tarvittavat yksilölliset hoitotoimenpiteet. Biomarkkerilla tarkoitetaan mitä tahansa rakennetta, kasvaimen erittämää ainetta, metabolista reittiä tai prosessia, jonka avulla päästään diagnoosiin, voidaan arvioida prognoosia ja vastetta terapeutisiin interventioihin. Erilaiset proteiinit ovat pääasiassa biomarkkereita. (Normando ym. 2017)

Normando ym. (2017) arvioivat systemaattisessa katsauksessaan ja meta-analyysissään biomarkkereiden kykyä ennustaa riskiä mukosiitin kehittymiseen. Lisäksi he määrittivät korrelaatiota biomarkkerien ja mukosiitin vaikeusasteen välillä. Potilaita oli hoidettu joko sädehoidolla tai yhdistämällä säde- ja sytostaattihoidot. Katsauksessa ja meta-analyysissä havaittiin seuraavaa:

1. Useissa tutkimuksissa epidermaalisen kasvutekijän (*epidermal growth factor* = *EGF*) pitoisuus oli laskenut potilailla, joiden mukosiitti oli vaikea-asteinen. Tämä vahvistaa sitä ajatusta, että potilailla, joilla EGF-taso on matala ennen hoitojen alkamista, on suurentunut riski limakalvojen vaurioille hoidon aikana. EGF-pitoisuuden mittaaminen ennen hoitojen aloitusta voi olla tehokas tapa identifioida korkean riskin potilaat. (Normando ym. 2017)
2. TGF- $\beta$ 1-tason (*transforming growth factor beta 1*) havaittiin olevan kohonnut, kun mukosiitti oli vaikea-asteinen. Toisaalta TGFB1-geenin variantit alleelit voivat

aiheuttaa seerumin kohoneen TGF- $\beta$ 1-pitoisuuden. Eri geenityyppien ei ole havaittu korreloivan mukosiitin vaikeusasteen kanssa. Tästä syystä TGF- $\beta$ 1:n ei ajatella olevan tehokas keino mukosiittiriskin arvioimiseen. (Normando ym. 2017).

3. Akuuttiin tulehdusvaiheeseen liittyvien markkerien, C-reaktiivisen proteiinin (*C-reactive protein* = *CRP*) ja erytrosyyttien sedimentaatioasteen (*erythrocyte sedimentation rate* = *ESR*), pitoisuuksien havaittiin kasvavan huomattavasti sädehoidon loppupuolella. Pitoisuudet korreloivat lisäksi mukosiitin vaikeusasteen kanssa. (Normando ym. 2017)
4. Tiettyjen geenien polymorfismit saattavat ennustaa mukosiitin kehittymistä. Erityisesti geenien XRCC1, XRCC3 ja RAD51 polymorfismit voivat assosioitua suureen riskiin. (Normando ym. 2017) Nanda ym. (2018) havaitsivat tutkimuksessaan XRCC1-geenivariantin olevan yhteydessä suurentuneeseen riskiin. Näyttö polymorfismien vaikutuksesta mukosiitin kehittymiseen on kuitenkin vielä heikko ja tutkimustulokset heterogeenisiä. (Normando ym. 2017)
5. Sytokiini IL-6, IL-8, IL-10 ja IL-1 $\beta$  pitoisuudet nousivat sädeannoksen kasvaessa. Kyseisistä sytokiineista vain IL-8 ei assosioitunut vaikea-asteiseen mukosiittiin. (Normando ym. 2017)
6. Tuumorinekroositekijä alfan (TNF- $\alpha$ ) suhteen tutkimukset ovat ristiriitaisia. Toisissa tutkimuksista havaitaan kohonneita, ja toisissa päinvastoin laskevia pitoisuuksia. Tutkimuksissa TNF- $\alpha$ :n pitoisuuksia oli mitattu vaihtelevasti seerumista ja syljestä, joissa konsentraatio voi vaihdella. Tarkempia tutkimuksia tarvitaan TNF- $\alpha$ :n käyttäytymisestä mukosiittiin liittyen. (Normando ym. 2017)

González-Arriagada ym. (2015) tutkivat syljen BPIFA-proteiinien (= SPLUNC, *short palate, lung and nasal epithelium clone*) erittymisen muutoksia sädehoitopotilailla, ja edelleen näiden muutosten vaikutuksia akuutteihin sädehoidon haittavaikutuksiin, kuten mukosiittiin. BPIFA-proteiinit voidaan jakaa ryhmiin BPIFA1 ja BPIFA2. Tutkimuksessa havaittiin, että sädehoito voi muuttaa syljen BPIFA:n konsentraatiota: sädehoidon seurauksena BPIFA1:n pitoisuus nousi, kun taas BPIFA2:n (glykosyloitu muoto) laski. BPIFA1:n pitoisuus kasvoi jatkuvasti sädehoidon aikana, ja pitoisuuden havaittiin

korreloivan sekä mukosiitin esiintymiseen, että sen vaikeusasteeseen. Sätehoidon aikana ja sen jälkeen havaituilla BPIFA2:n pitoisuuden laskuilla voi olla vakavia seurauksia potilaan suun terveyteen: alentuneet pitoisuudet saattavat assosioitua sädehoidon sekundäärisiin vaikutuksiin, kuten mukosiittiin ja sen vaikeusasteeseen, hyposalivaatioon ja dysgeusiaan. (González-Arriagada ym. 2015) Tutkimuksessa ei oteta kantaa kyseisten proteiinien käytöstä mukosiittiriskin biomarkkereina, mutta siinä kuitenkin havaittiin yhteys proteiinipitoisuuksien ja mukosiitin välillä.

### **3.3 Potilaskohtaiset kyselykaavakkeet**

Kun mukosiitti suussa on vaikeimmillaan, potilas voi olla kykenemätön tai haluton avaamaan suutaan kliiniseen tilan arviointiin. Tämän seurauksena kliininen tilan tarkkailu ei ole mahdollista. Lisäksi kliinisten interventioiden tehon seuraaminen on mahdotonta. Potilaan tilan ja interventioiden seuraamiseen on siis kehitettävä kliinisen tutkimuksen rinnalle työkalu, jolla nämä arvioinnit onnistuvat myös potilaan kriittisessä tilanteessa. (Gussgard ym. 2014)

*Patient-reported outcomes* (PROs) -kyselyiden avulla voidaan arvioida potilaan näkökulmasta oireiden aiheuttamaa kuormaa ja potilaan toimintakykyä. Potilas täyttää kyselylomakkeen itse, jolloin vältetään muiden havaitsijoiden aiheuttama vaikutus tilanteen modifiointiin, tulokseen ja tulkintaan. (Epstein ym. 2012) Kyselylomakkeita on erilaisia, ja käytettävä kysely on hyvä valita potilaalle annettava hoidon luonteen ja kyselyn avulla selvitettävän aiheen perusteella (Sroussi ym. 2017). Potilaan oman raportoinnin ja kliinisen tutkimuksen välillä on havaittu yhtäpitävyyttä arvioitaessa mukosiitin vaikeusastetta. Toisaalta on osoitettu myös ristiriitaa näiden kahden menetelmän välillä. Ristiriitaa voi esiintyä erityisesti silloin, kun mukosiitti sijaitsee paikassa, jonne kliininen tutkimus on haasteellista tehdä, esimerkiksi alemmassa suunielussa, alanelussa tai kurkunpäässä. (Elting ym. 2008)

#### **3.3.1 Käytettyjä kyselylomakkeita**

*The Oral Mucositis Weekly Questionnaire – Head and Neck patients* (OMWQ-HN) -kysely on lupaava työkalu mukosiitin vaikutusten arvioimiseksi potilailla, jotka ovat saaneet sädehoitoa samanaikaisen kemoterapian kanssa tai ilman (Epstein ym. 2007,

Gussgard ym. 2014). Se on järkevä, luotettava ja toteuttamiskelpoinen arviointimenetelmä, jonka avulla voidaan havaita mukosiittiin liittyviä dramaattisia muutoksia koko sädehoidon ajalta. Tutkimuksen mukaan kysely reagoi kliinisen tilan vaihteluun. Kyselyn avulla on mahdollista erotella potilaat kivun tason muutosten mukaan sekä sen perusteella, pystyykö potilas syömään normaalia ravintoa. (Epstein ym. 2007)

*The Vanderbilt Head and Neck Symptom Survey* (VHNSS) versio 2.0 on laaja-alainen kysely, jonka avulla voidaan selvittää sädehoitoon perustuvan syöpähoidon aiheuttamia akuutteja ja myöhäisiä vaikutuksia suun alueella pään ja kaulan alueen syöpää sairastavilla potilailla. Toinen versio on laajennettu versiosta yksi. Laajennuksen myötä kysymyskohtien määrä lisääntyi ensimmäisen version 28 kysymyksestä toisen version 50:een. Laajennuksen mukana kyselyssä keskitytään laajempaan joukkoon erilaisia syöpähoidon aiheuttamia seurauksia suun terveydelle, ja niiden vaikutuksiin potilaan toimintakykyyn. Tutkimuksen mukaan suurin osa potilaista käytti kyselyyn vastaamiseen alle kymmenen minuuttia ja kysymykset olivat ymmärrettäviä. Kyselyn ensimmäisessä versiossa on yksi suora kysymys liittyen mukosiittiin, kun taas toisessa versiossa niitä on kolme. (Cooperstein ym. 2011)

#### **4 MUKOSIITIN HOITO**

Suun mukosiitin hoitoon ei ole olemassa yhtä tiettyä, tehokasta ja kaikille sopivaa hoitokeinoa, ja vain harvat interventiomenetelmät ovat ylipäättään osoittautuneet tehokkaiksi joko mukosiitin keston lyhentämisessä tai vaikeusasteen lievityksessä (Gholizadeh ym. 2016). Hoito on usein oireenmukaista: esimerkiksi kivunlievityksellä ja mahdollisella ravinnollisella tuella on mukosiittipotilaiden hoidossa tärkeät roolit (Lalla ym. 2014a, Sroussi ym. 2017). Hoidon tulisi perustua tutkittuun näyttöön, jonka avulla saavutetaan kliinisesti onnistuneita tuloksia. Tutkimukset erilaisten interventioiden tehosta eivät ole kuitenkaan aina antaneet yksiselitteisiä tuloksia, vaan ristiriitaa esiintyy. (Lalla ym. 2014a)

Mukosiitin patogeneesin monimuotoisuuden ymmärtäminen auttaa uusien hoitomenetelmien kehityksessä ja kehitys suuntaakin kohti tarkkaan kohdennettuja lääkkeitä. Mukosiitin kehitystä kuvaavaan viisiosaiseen malliin kuuluu lukuisia signaalireittejä, ja näitä eri reittejä voidaan käyttää uusien interventioiden mahdollisina kohteina. Esimerkiksi kehittymisen estäminen ja paranemisprosessin nopeuttaminen ovat kiinnostaneet tutkijoita. Lisätutkimuksia mukosiitin interventiomenetelmistä tarvitaan. (Gholizadeh ym. 2016)

#### 4.1 Hoitomenetelmiä

MASCC/ISOO (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology*) on vuonna 2014 kehittänyt ohjenuoran mukosiitin hoitamista varten. Näistä hoito-ohjeista on jätetty pois suosituksia, joiden näyttö ei ole riittävää tai se on tutkimusten perusteella ristiriitaista. (Lalla ym. 2014a) Toisaalta uudemman tutkimustiedon valossa erilaisia hoitomenetelmiä suositellaan mukosiitin hoitoon, vaikka niiden käytöstä ei ole ohjenuoraan voitu tehdä suosituksia. Esimerkiksi tiettyjen luonnosta peräisin olevien aineiden käytön suosituksissa on ristiriitaa MASCC/ISOO:n tekemän linjauksen (2014) ja Gholizadeh ym. (2016) tekemän kirjallisuuskatsauksen välillä. (Gholizadeh ym. 2016) Suusyöpä: Käypä hoito -suositukseen (2019) on koottu Suomessa käytössä olevia hoitomenetelmiä, jotka on havaittu tehokkaiksi mukosiitin hoitamisessa (katso otsikko 4.1.1). Hoitomenetelmiä:

1. Hunajan avulla voidaan lievittää mukosiittia lyhytaikaisesti (Gholizadeh ym. 2016). MASCC/ISOO ei ole vuonna 2014 kehitettyihin mukosiitin hoito-ohjeisiin sisällyttänyt hunajan käyttöä, koska tutkimustulokset hunajan tehosta interventiomenetelmänä ovat olleet riittämättömiä (Lalla ym. 2014a). Gholizadeh ym. (2016) puolestaan suosittelevat hunajan käyttöä mukosiitin hoitoon. Hunajan tarkka toimintamekanismi interventiossa on vielä epäselvä, mutta sen pääasiallisten vaikutusten uskotaan perustuvan sen happopitoisuuteen, osmolaliteettiin ja vetyperoksidin tuottoon. Hunaja vähentää prostaglandiinisynteesiä mukosiitin vahingoittamalla alueella, jolloin prostaglandiinien määrä veressä vähenee. Lisäksi sillä on anti-inflammatorisia ja antioksidatiivisia vaikutuksia, ja se lisää typpioksidin määrää leesiassa. (Gholizadeh ym. 2016)

2. Propolisipitoinen suuvesi vähentää haavaumien muodostumista ja pienentää kehittyvien haavaumien kokoa potilailla. Interventiomenetelmästä on apua sekä sädehoidolla että kemoterapialla hoidettaville potilaille. Propoliksella on anti-inflammatorisia, antioksidatiivisia ja haavojen parantumista edistäviä vaikutuksia. Propolissuuvesi auttaa granulaatiokudoksen muodostuksessa ja edistää mukosiitin parantumisprosessia. (Akhavan-Karbassi ym. 2016)
3. Gholizadeh ym. (2016) raportoivat kylmähoidon toimivan mukosiitin interventiossa kemoterapialla hoidettavilla potilailla, joiden lääkeinfuusio annostellaan lyhyinä boluksina. Sen kerrotaan lyhentävän mukosiitin kestoa, vähentävän sen aiheuttamaa kipua ja lievittävän mukosiitin vakavuusastetta WHO:n luokitusjärjestelmällä arvioituna. (Gholizadeh ym. 2016) Risteävän tuloksen antavat MASCC/ISOO:n kehittämät mukosiitin hoito-ohjeet, joiden mukaan kylmähoitoa suositellaan tietyissä syöpähoidon muodoissa mukosiitin kehittymisen ehkäisyyn, mutta todisteet kylmähoidon tehosta mukosiitin hoidossa ovat olleet riittämättömiä (Lalla ym. 2014a).
4. Matala-asteista laserhoitoa voidaan useiden tutkimusten mukaan käyttää mukosiitin oireiden lievittämiseen. Menetelmän on osoitettu lievittävän myös mukosiitin aiheuttamaa kipua. Ajatellaan, että laserhoito vähentää mukosiitin patogeneesiä edistävien tekijöiden, proinflammatoristen sytokiinien ja/tai reaktiivisten happiradikaalien määrää, mutta toimintamekanismi ei ole vielä täysin selvä. Interventiomenetelmä on noninvasiivinen, atraumaattinen ja hyvin siedetty potilaiden keskuudessa. (Gholizadeh ym. 2016) MASCC/ISOO:n hoito ohjeiden mukaan matala-asteista laserhoitoa suositellaan vain mukosiitin preventioon (Lalla ym. 2014a).
5. Otsonoidun veden käytön raportoidaan lievittävän mukosiitin aiheuttamaa kipua ja se mahdollistaa nopeamman toipumisen. Tutkimuksia otsonoidusta vedestä mukosiitin interventiossa on kuitenkin vielä vähän. (Gholizadeh ym. 2016)
6. Palifermiinin (*recombinant human keratinocyte growth factor-1 eli KGF-1*) käytön on osoitettu pienentävän mukosiitin insidenssiä ja vähentävän sen kestoa. Palifermiinillä on moniulotteinen toimintamekanismi: se vaimentaa

proinflammatoristen sytokiinien tuottoa, sekä stimuloi epiteelisolujen proliferaatiota, kasvua, erilaistumista ja migraatiota. (Gholizadeh ym. 2016) MASCC/ISOO:n mukaan palifermiinin käyttöä suositellaan ainoastaan mukosiitin preventioon (Lalla ym. 2014a).

7. Repifermiinin (*keratinocyte growth factor-2 eli KGF-2*) käyttöä on tutkittu faasin II kliinisissä tutkimuksissa. Interventiomenetelmän avulla on onnistuttu vähentämään vaikea-asteisten mukosiittien esiintymistä potilailla, joita hoidetaan kemoterapialla ennen autologista hematopoeettista kantasolusiirtoa. (Gholizadeh ym. 2016)
8. Siankärsämöuutteen (*Achillea millefolium*) on havaittu edistävän mukosiitin parantumisprosessia, ja sitä suositellaan kemoterapiaindusoituvan mukosiitin hoitoon. Siankärsämön käytön pitkät perinteet erilaisten sairauksien hoidossa perustuvat esimerkiksi sen antiallergisiin, antibakteerisiin, verenhyytymistä estäviin, anti-inflammatorisiin ja kouristuksia estäviin vaikutuksiin. (Gholizadeh ym. 2016)
9. Episil-suihkeen käyttö lievittää mukosiitin aiheuttamaa kipua. Episil annostellaan suihkeena suuhun, jossa se muodostaa kestävästä mekaanisten suojan, joka kiinnittyy voimakkaasti suun limakalvoon. Suihkeella ei ole haitallisia systeemisiä vaikutuksia, eikä interaktioita muiden hoitojen kanssa. (Gholizadeh ym. 2016)
10. Hyaluronihappoa sisältävää geeliä voidaan käyttää kivunlievitykseen. Hyaluronihappo muodostaa haavaumien päälle suojaavan kalvon, jonka ansiosta potilaan syöminen ei aiheuta yhtä voimakasta kipua. (Gholizadeh ym. 2016)
11. Matriksin metalloproteiinaasien estäjien on havaittu vähentävän mukosiitin aiheuttamaa kipua ja polttavaa tunnetta suun limakalvoilla. Lisäksi estäjien avulla tulehdustila on heikentynyt ja haavaumien koko pienentynyt. Uusien haavaumien muodostumiseen ei estäjien käyttö kuitenkaan vaikuta. Estäjät inhiboivat metalloproteiinaasien aiheuttamaa matriksin proteolyysiä, jolloin mukosiitin parantumisprosessi helpottuu. (Gholizadeh ym. 2016)

12. Dioktahedraalisen smektiittipitoisen suuveden on havaittu lievittävän mukosiittia ja lyhentävän sen kestoja. Dioktahedraalinen smektiitti on tehokas suojaamaan ruoansulkauskanavan limakalvoa, ja sillä on antimikrobiaalisia ominaisuuksia. (Gholizadeh ym. 2016)
  
13. Morfiinin käyttöä suositellaan mukosiitin aiheuttaman kivun hoitoon potilailla, jotka käyvät läpi hematopoeettista kantasolusiirtoa. Morfiinin käyttö on ainut MASCC/ISOO:n listaama suositus, jolla on vahva näyttö menetelmän toimivuudesta. Lisäksi kivun hoitoon käytettävät transdermaalinen fentanyyli kemoterapiaa saavilla potilailla, morfiinipitoinen (2%) suuvesi potilailla, joiden hoito toteutetaan kemoterapian ja sädehoidon yhdistelmänä sekä doksepiinipitoinen (0,5%) suuvesi saattavat olla tehokkaita. Näyttö näiden menetelmien taustalla on kuitenkin heikompi verrattuna näyttöön morfiinin tehosta kivunlievittäjänä. (Lalla ym. 2014a)

#### ***4.1.1 Käypä hoito -suosituksen mukaiset hoitolinjat***

Suomalaiseen Käypä hoito -suositukseen on kerätty tehokkaiksi osoittautuneita menetelmiä mukosiitin hoitoon sädehoitopotilailla. Jatkuva suun puhtaudesta huolehtiminen koko syöpähoidon ajan on tärkeässä roolissa mukosiitin hoidossa. Potilas itse ylläpitää puhtautta ammattilaisen avustuksella. Suosituksen mukaan mukosiitin tehokas hoito perustuu tiheisiin seurantakäynteihin, limakalvovaurioiden minimoimiseen, tiheisiin keittosuolapurskutteluihin, jotka poistavat limaa mekaanisesti, mahdollisten superinfektioiden kehittymisen tarkkailuun ja pienienergiaisen laserin käyttöön. Mukosiitin aiheuttamat oireet lievittyvät, kun hampaisto on hyvässä kunnossa, suun huolellinen puhdistaminen onnistuu, potilaan ravitsemus on kunnossa ja kun mahdolliset samanaikaiset mikrobitulehdukset on hoidettu. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019)

Pienienergiaisen laserhoidon on havaittu toimivan mukosiitin hoidossa tehokkaasti. Hoidon tuloksena mukosiitin vaikeusaste pienenee, kokonaiskesto vähenee ja kipuoireet lievittyvät. Nämä positiiviset hoitovaikutukset vaikuttavat edelleen siihen, että potilaiden tarvitsemat kipulääkemäärät laskevat, ravinnollista tukea tarvitaan vähemmän ja syöpähoidot voivat enenevässä määrin jatkua suunnitellulla tavalla, kun hoitoa ei tarvitse keskeyttää tai lopettaa mukosiitin takia. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019)

Mukosiitin hoitoon markkinoilla olevaa kalsium-fosfaattiliuosta ei voida suositella käytettäväksi, sillä sen ei ole todettu ehkäisevän mukosiitin kehittymistä tai tehoavan mukosiitin hoidossa. Liuoksen käytöllä ei ole saatu hyötyä mukosiitin vaikeusasteeseen, kokonaiskeston tai sen aiheuttamiin oireisiin. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019)

Klooriheksidiinipitoisten suuvesien käytön on havaittu pään ja kaulan alueen syöpää sairastavien potilaiden sädehoidon aikana vaikeuttavan hoidon aikaansaamia sivuvaikutuksia. Näin ollen kyseisiä suuvesiä tulee välttää hoidon aikana. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019)

## **4.2 Hoidon haasteet**

Suun mukosiitin hoitaminen on haastavaa, koska ei ole olemassa yhtä tiettyä hoitomenetelmää, jonka avulla mukosiitti saataisiin parannettua (Gholizadeh ym. 2016). Mukosiitin hoitaminen on kuitenkin tärkeää, koska vaikea-asteinen tila voi johtaa syöpähoidon tauottamiseen tai jopa lopettamiseen (Gussgard ym. 2014). Tauot esimerkiksi sädehoidossa johtavat edelleen kokonaisuudeltaan pidempiin hoitoaikoihin ja voivat huonontaa syöpähoidon tulosta. Tauot assosioituvat myös potilaiden lyhyempään elinaikaan. (Russo ym. 2008) Onnistunut syöpähoito onkin potilaaseen liittyvien tekijöiden, hoidon toteutuksen ja hoitavan lääkärin monitahoinen kokonaisuus. Mukosiitin tilan arvioiminen on keskeistä, kun pyritään saavuttamaan tehokas, syöpähoidon rinnalla toteutettava tukea antava hoito. (Chaitanya ym. 2018)

Interventiotarpeen arvioiminen ei ole yksiselitteistä mukosiittipotilasta hoidettaessa, sillä limakalvolla kliinisessä tutkimuksessa havaittavien haavaumien koko ei ole suoraan yhteydessä niiden aiheuttamaan kipuun. Lisäksi mukosiitin tapauksessa erityyppisiä kivun muotoja, esimerkiksi neurobiologista kipua, ei voida unohtaa. Potilasta hoidettaessa tuleekin kiinnittää huomiota kliinisen kuvan lisäksi potilaan kokemuksiin oireista. (Gussgard ym. 2014)

## **4.3 Ekonomiset vaikutukset**

Syöpähoitojen indusoiman suun mukosiitin hoito voi aiheuttaa merkittävän suuruisia suoria kustannuksia ja vaatia huomattavan määrän resursseja (Gussgard ym. 2014). Tukea

antavan hoidon kustannukset syöpähoidon rinnalla kasvavat kivunlievityksen, ravinnollisen tuen, sekundaari-infektioiden hoidon ja sairaalaan sijoittamisten seurauksina. Mukosiitin vaikeusaste vaikuttaa siihen, miten voimakkaasti kustannukset lisääntyvät. (Lalla ym. 2014b)

## 5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli perehtyä suun mukosiittiin liittyvään kirjallisuuteen ja suomentaa *Patient- Reported Oral Mucositis Symptoms* (PROMS) -kysely, katso otsikko 5.1. Tarkoituksena oli tutkia suomennoksen toimivuutta ja ymmärrettävyyttä OYS:ssa Hammas- ja suusairauksien poliklinikalla haastatteleamalla kyselyn täyttäneitä mukosiittipotilaita sekä kuunnella hoitohenkilökunnan arvioita kyselylomakkeen käytettävyydestä ja hyödyllisyydestä potilaiden hoidon tukena.

### 5.1 PROMS-kysely

*Patient- Reported Oral Mucositis Symptoms* (PROMS) -kyselyn (liite 2) tulosten havaittiin korreloivan Gussgard ym. (2014) tutkimuksessa hyvin kliinisen tutkimuksen antamiin tuloksiin. Korrelaatio oli samantasoista koko hoitajakson aikana, myös mukosiitin kriittisessä vaiheessa. Kysely voisi näin ollen olla hyödyllinen työkalu kliinisen tutkimuksen lisänä potilaan tilan arvioimiseen, tai se voisi korvata kliinisen tutkimuksen niissä tilanteissa, joissa potilas ei siedä oraalista tutkimusta. Onkin ehdotettu, että vajaat tiedot potilaan mukosiitin tilanteesta puuttuvien kliinisten tutkimusten vuoksi voitaisiin korvata PROMS-kyselyn antamilla tuloksilla. Tarpeen mukaan kysely voidaan mahdollisesti suorittaa myös tietoliikenteen, esimerkiksi Internetin, välityksellä. (Gussgard ym. 2014)

Kyselyssä keskitytään arvioimaan sellaisten yksinkertaisten ja jokapäiväisten toimintojen sujuvuutta, joiden on kokemuksen perusteella huomattu heikentyvän sädehoidon seurauksena. Kyselyn avulla ei näin ollen voida mitata potilaan elämänlaatua, eikä siinä

keskityä mukosiitin aiheuttamiin psyykkisiin ongelmiin. Sen sijaan sen avulla voidaan havaita mahdollisten terapeuttien interventioiden teho. (Gussgard ym. 2014)

Kyselyn käyttömukavuuden lisäämiseksi kysymysten määrä on rajattu kymmeneen (10). Kysymysten lisääminen voisi olla vahingollista, sillä kyselyn täyttämistä saattaisi tulla potilaille hankalaa. Gussgard ym. (2014) tutkimuksessa PROMS-kyselyn kysymyksenasettelujen havaittiin olevan potilaille helposti ymmärrettäviä. Lisäksi kysely oli nopeasti ja helposti täytettävä, eli kyselyn täyttämistä ei koettu raskaaksi syöpähoitojen aiheuttaman kuorman rinnalla. (Gussgard ym. 2014)

## **6 TUTKIMUSMENETELMÄT**

PROMS-kyselylomake suomennettiin yhteistyössä auktorisoidun englanti-suomi-kääntäjän kanssa. Potilaiden haastatteluajankohtia selvitettiin syksyn 2019 aikana.

## **7 TULOKSET**

Suomennettu kyselykaavake liitteessä 3. Kysymyksiä mukailtiin niin, että ne sopivat paremmin suomalaiseen kulttuuriin.

Kyselyn toimivuuden ja ymmärrettävyyden tutkimisesta jouduttiin luopumaan aikatauluongelmien vuoksi. Suomennettu kysely on muutoin käyttövalmis tarpeen tullen joko jatkotutkimuksiin tai potilaiden hoidon tueksi.

## **8 POHDINTA**

Syöpähoitojen haittavaikutuksilla on suuri merkitys potilaan sietokykyyn hoitoa kohtaan. On erittäin tärkeää, että näitä haittavaikutuksia tunnistetaan ja hoitomenetelmiä niihin

tutkitaan, sillä ylimääräisillä hoitokatkoilla puhumattakaan hoidon lopettamisella voi olla potilaan kannalta hyvin haitallisia vaikutuksia. Suun mukosiitti on yksi niistä syöpähoitojen haittavaikutuksista, jotka voivat johtaa huomattaviin ongelmiin niin syöpähoidon toteutuksen kanssa kuin potilaan arkielämässä ja elämänlaadussa. (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019) Mukosiittiin liittyvää tutkimusta on tehty monista eri näkökulmista. Tähän lukeutuvat tutkimukset esimerkiksi diagnoosimenetelmistä ja hoitolinjauksista.

Mukosiitin hoitoon ei ole olemassa mitään tiettyä, kaikille toimivaa hoitomenetelmää, joten jatkotutkimuksia aihepiiristä tarvitaan (Gholizadeh ym. 2016). Kuitenkin tehokkaaksi menetelmäksi ehkäistä ja hoitaa mukosiittia on osoittautunut limakalvojen käsittely pienienergisellä laserilla. Menetelmällä on vahva näyttö sen toimivuudesta ja sen käyttöä suositellaan myös suomalaisessa Käypä hoito -suosituksessa (Suusyöpä: Käypä hoito -suositus, 2019). Tehokkaiden hoitomuotojen kehittäminen on tärkeää, jotta mahdollisimman pieni osa syöpähoidoista joudutaan keskeyttämään tai lopettamaan mukosiitin takia.

Suun terveydenhuollon tekemällä mukosiittidiagnoosilla saadaan selville tilanteen kliininen kuva, joka ei kuitenkaan edusta koko totuutta potilaan tilanteesta: kliininen kuva ei kaikissa tapauksissa korreloi niihin oireisiin, joita mukosiitti potilaalle aiheuttaa. On siis mahdollista, että pienet kliinisesti havaittavat haavaumat aiheuttavat enemmän kipua suurempiin verrattuna. (Elting ym. 2008, Gussgard ym. 2014) Näissä tapauksissa on tarpeellista kuunnella potilaan omaa käsitystä tilanteestaan. Apukeinona potilaan kokemien oireiden selvittämiseen on erilaiset kyselykaavakkeet. Niiden avulla saatava tieto on hyödyllistä yhdistää kliinisen tutkimuksen avulla saatavaan kuvaan potilaan tilanteesta. Ottamalla huomioon sekä kliininen tilanne että potilaan oirekuva on hoitoon mahdollista kohdistaa tarvittavat interventiomenetelmät. (Elting ym. 2008, Epstein ym. 2012, Gussgard ym. 2014)

Tämän tutkielman yhteydessä suomennetun PROMS-kyselykaavakkeen on havaittu englanninkielisenä versiona korreloivan hyvin kliiniseen tutkimukseen. Lisäksi kysely on helposti ymmärrettävä ja vaivaton täyttää. (Gussgard ym. 2014) Tarkoituksena oli tutkia suomennoksen toimivuutta, jotta olisi mahdollista tehdä vastaavanlaisia johtopäätöksiä suomenkielisestä kyselystä. Kyselyyn kohdistuvista tutkimuksista jouduttiin luopumaan,

mutta mahdollisimman selkeän kyselyn aikaansaamiseksi suomennos tehtiin yhteistyössä auktorisoidun englanti-suomi-kääntäjän kanssa. Tällä voidaan varmistaa, että käännös on kirjoitettu laadukkaasti, vaikka jatkotutkimuksista jouduttiinkin luopumaan.

## 9 LÄHDELUETTELO

- Akhavan-Karbassi MH, Yazdi MF, Ahadian H & Sadr-Abad MJ (2016). Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Propolis for Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy for Head and Neck Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 17(7): 3611-3614.
- Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ ym. (2013). Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Supportive Care in Cancer* 21(7): 2075-2083.
- Chaitanya NC, Muthukrishnan A, Karunakar P, Himani M, Jyothi Allam NS & Jain N (2018). Assessment of oral mucositis during concurrent chemoradiation of head and neck cancers using patient-reported measurement scale. *South Asian Journal of Cancer* 7(1): 46–48.
- Cooperstein E, Gilbert J, Epstein JB, Dietrich MS, Bond SM, Ridner SH ym. (2011). Vanderbilt head and neck symptom survey version 2.0: Report of the development and initial testing of a subscale for assessment of oral health. *Head & Neck* 34(6): 797-804.
- Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A ym. (2008). Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 113(10): 2704-2713
- Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, Murphy B, Garden AS, Meredith R ym. (2007). Longitudinal Evaluation of the Oral Mucositis Weekly Questionnaire-Head and Neck Cancer, a Patient-reported Outcomes Questionnaire. *Cancer* 109(9): 1914-1922.
- Epstein JB, Thariat J, Bensadoun R-J, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L ym. (2012) Oral complications of cancer and cancer therapy: From cancer treatment to survivorship. *A Cancer Journal for Clinicians* 62(6): 400-422.
- Gholizadeh N, Sheykhbahaei N & Sadrzadeh-Afshar M-S (2016). New Treatment Approaches of Oral Mucositis: A Review of Literature. *Advances in Human Biology* 6(2):66-72.
- González-Arriagada WA, Ramos LM, Silva AA, Vargas PA, Coletta RD, Bingle L ym. (2015). Salivary BPIFA1 (SPLUNC1) and BPIFA2 (SPLUNC2 A) are modified by head and neck cancer radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology* 119(1):48-58.
- Gussgard AM, Hope AJ, Jokstad A, Tenenbaum H & Wood R (2014). Assessment of Cancer Therapy-Induced Oral Mucositis Using a Patient-Reported Oral Mucositis Experience Questionnaire. *PLoS One* 9(3).
- Hayakawa T, Kawakami S, Soda I, Kainuma T, Nozawa M, Sekiguchi A, ym. (2019). Dosimetric factors associated with long-term patient-reported outcomes after definitive radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Radiation Oncology* 14(1): 221.

- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM ym. (2014a). MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 120(10): 1453-1461.
- Lalla RV, Saunders DP & Peterson DE (2014b). Chemotherapy or Radiation-Induced Oral Mucositis. *Dental Clinics of North America* 58(2): 341-349.
- Montero PH & Patel SG (2015). Cancer of the oral cavity. *Surgical oncology clinics of North America* 24(3): 491–508.
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (2018a). <https://www.mascc.org/about-mascc>. Luettu 7.8.2018.
- Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (2018b). <https://www.mascc.org/isoo>. Luettu 7.8.2018.
- Nanda SS, Gandhi AK, Rastogi M, Khurana R, Hadi R, Sahni K, ym. (2018). Evaluation of XRCC1 Gene Polymorphism as a Biomarker in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Chemoradiation Therapy. *International Journal of Radiation* 101(3): 593-601.
- Normando AGC, Rocha CL, de Toledo IP, de Souza Figueiredo PT, dos Reis PED, De Luca Canto G, ym. (2017). Biomarkers in the assessment of oral mucositis in head and neck cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 25(9): 2969–2988.
- Oronsky B, Goyal S, Kim MM, Cabrales P, Lybeck M, Caroen S ym. (2018). A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. *Translational Oncology* 11(3): 771–778.
- Russo G, Haddad R, Posner M & Machtay M (2008). Radiation Treatment Breaks and Ulcerative Mucositis in Head and Neck Cancer. *The Oncologist* 13(8): 886-898.
- Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano J, Bossi P, van de Wetering MD ym. (2013). Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer* 21(11): 3191–3207.
- Sonis ST (2004). The pathobiology of mucositis. *Nature Reviews Cancer* 4(4):277-284.
- Sonis ST (2007). Pathobiology of Oral Mucositis: Novel Insights and Opportunities. *The Journal of Supportive Oncology* 5(9 liite 4): 3-11.
- Sonis ST (2010). New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Diseases* 16(7): 597-600.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer- Jensen M ym. (2004). Perspectives on cancer therapy- induced mucosal injury. *Cancer* 100(9): 1995-2025.
- Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA ym. (2017). Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine* 6(12): 2918–2931.
- Suusyöpä. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Hammaslääkäriseura Apollonian asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2019 (julkaistu 22.05.2019). [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi). Luettu 31.3.2020.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK ym. (2003). Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy & Oncology* 66(3): 253-262.
- Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, Kerr AR, Li Y, Ramalho L ym. (2016). Host-Microbiome Cross-talk in Oral Mucositis. *Journal of Dental Research* 95(7): 725-733.

Vera- Llonch M, Oster G, Hagiwara M & Sonis S (2005). Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 106(2): 329-336.

## **10 LITTEET**

## KLINISIÄ DIAGNOOSIMENETELMIÄ

Maailman terveysjärjestö WHO on kehittänyt mukosiitin arvioimiseksi asteikon (**taulukko 1**), jossa yhdistyvät havaittavat limakalvomuutokset, potilaan kokema kipu ja toimintakyky. (Epstein ym. 2012)

### Taulukko 1.

WHO:n luokitusjärjestelmä mukosiitin arvioimiseksi. (Epstein ym. 2012)

luokka 0	ei merkkejä mukosiitista, ei oireita
luokka 1	limakalvon turvotusta, kivuttomia haavaumia tai lievää arkuutta
luokka 2	haavaumia ja kipua, mutta syöminen mahdollista
luokka 3	haavaumia, potilas ei pysty syömään mukosiitin seurauksena
luokka 4	haavaumia, potilas tarvitsee enteraalista tai parenteraalista tukea syömiseen

*The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) koostuu kahdesta eri luokituksesta, joista ensimmäisessä informaatiota limakalvon tilasta saadaan kliinisen tutkimuksen avulla, kun taas toinen luokitus keskittyy potilaan toimintakykyyn ja oireisiin (**taulukko 2**). Tämä kaksiosainen mukosiitin ominaisuuksien luokittelu tuottaa täsmällisempää tietoa, mutta sen lausumisen ja tulkinnan on havaittu olevan monimutkaista ja haastavaa. (Epstein ym. 2012)

### **Taulukko 2.**

Kaksiosainen NCI CTCAE -luokitusjärjestelmä mukosiitin arvioimiseksi. (Epstein ym. 2012)

#### Kliininen tutkimus

luokka 1	limakalvon eryteemaa
luokka 2	hajanaisia haavaumia tai pseudomembraaneja
luokka 3	toisiinsa yhtyviä haavaumia tai pseudomembraaneja, verenvuotoa pienen trauman seurauksena
luokka 4	kudosnekroosia, merkittävää spontaania verenvuotoa, henkeä uhkaavia seuraamuksia
luokka 5	kuolema

#### Potilaan toimintakyky ja oireet

luokka 1	minimaaliset oireet, normaali ruokavalio
luokka 2	oireellinen, mutta potilas voi syödä muokatun ruokavalion mukaan
luokka 3	oireellinen, potilas ei pysty syömään eikä juomaan riittävästi
luokka 4	oireisiin liittyy henkeä uhkaavia seuraamuksia
luokka 5	kuolema

*Radiation Therapy Oncology Groupin* (RTOG) kehittämässä arviointisysteemissä yhdistetään terveydenhuollon tekemä arvio potilaan tilasta sekä potilaan itse arvioima tilanne toimintakyvystään (**taulukko 3**) (Epstein ym. 2012).

### **Taulukko 3.**

RTOG:n luokitusjärjestelmän terveydenhuollon tekemä arvio, jonka lisäksi potilas arvioi toimintakyvyn. (Epstein ym. 2012)

luokka 1	limakalvon eryteemaa
luokka 2	mukosiittia esiintyy limakalvolla hajanaisesti
luokka 3	limakalvon pinta-alasta yli puolessa esiintyy fibrinoosia mukosiittia
luokka 4	kudosnekroosia ja verenvuotoa

*Oral Mucositis Assessment Scale* (OMAS) on semikvantitatiivinen arviointimenetelmä, jonka avulla voidaan määrittää eryteeman ja haavaumien tasoa vaurioituneilla alueilla. Arviointia tehdessä jokaiselle suun pinnalle, jolla on mukosiitin riski, määritetään eryteeman ja haavaumien vakavuus. (Epstein ym. 2012)

**PROMS-KYSELY**

*Patient- Reported Oral Mucositis Symptoms* -kysely, jossa keskitytään arvioimaan potilaan yksinkertaisten ja jokapäiväisten toimintojen sujuvuutta (Gussgard ym. 2014).

<b>1. Mouth pain</b> (Mouth encompass also lips, cheeks, tongue, gums, palate and throat)	
no pain _____	worst possible pain
<b>2. Difficulty speaking because of mouth* sores</b>	
no trouble _____	im possible to speak
speaking	
<b>3. Restriction of speech because of mouth* sores</b>	
no restriction _____	complete restriction
of speech	of speech
<b>4. Difficulty eating hard foods (hard bread, potato chips etc) because of mouth* sores</b>	
no trouble _____	im possible to eat
eating hard foods	hard foods
<b>5. Difficulty eating soft foods (Jello, pudding etc) because of mouth* sores</b>	
no trouble _____	im possible to eat soft
eating soft foods	foods
<b>6. Restriction of eating because of mouth* sores</b>	
no restriction _____	complete restriction of
eating	of eating
<b>7. Difficulty drinking because of mouth* sores</b>	
no trouble _____	im possible to drink
drinking	
<b>8. Restriction of drinking because of mouth* sores</b>	
no restriction _____	complete restriction of
drinking	of drinking
<b>9. Difficulty swallowing because of mouth* sores</b>	
not difficult to _____	im possible to swallow
swallow	
<b>10. Change in taste</b>	
no change in _____	complete change in
taste	taste

**SUOMENNETTU PROMS-KYSELY**

Alkuperäinen englanninkielinen PROMS-kysely (Gussgard ym. 2014) suomennettuna ja mukailtuna:

**1. Kuinka paljon suussa (mukaan lukien huulet, posket, kieli, ikenet, suulaki ja kurkku) on kipua?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ pahin mahdollinen kipu

**2. Kuinka paljon suun kipu vaikeuttaa puhumistasi?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ mahdotonta puhua

**3. Kuinka paljon suun kipu rajoittaa puhumistasi?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ täydellinen rajoitus

**4. Kuinka paljon suun kipu vaikeuttaa kovien ruokien syömistä (kuten kova leipä, porkkana)?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ mahdotonta syödä kovia ruokia

**5. Kuinka paljon suun kipu vaikeuttaa pehmeiden ruokien syömistä (kuten jogurtti, viili)?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ mahdotonta syödä pehmeitä ruokia

**6. Kuinka paljon suun kipu rajoittaa syömistäsi?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ täydellinen rajoitus

**7. Kuinka paljon suun kipu vaikeuttaa juomista?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ mahdotonta juoda

**8. Kuinka paljon suun kipu rajoittaa juomista?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ täydellinen rajoitus

**9. Kuinka paljon suun kipu vaikeuttaa nielemistäsi?**

ei ollenkaan \_\_\_\_\_ mahdotonta niellä

**10. Muutokset makuaistissa**

ei muutoksia \_\_\_\_\_ täydellinen muutos makuaistissa