

Ljestvice za procjenu oralnoga mukozitisa

Božana Lončar Brzak, Marinka Mravak Stipetić

Zavod za Oralnu medicinu Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK Oralni je mukozitis upala sluznice usta i ždrijela, a nastaje kao komplikacija kemoterapije i radioterapije. Zbog oštećenja sluznice, mukozitis dovodi do povećane opasnosti od lokalne i sustavne infekcije, narušava funkciju usne šupljine i ždrijela, pogoršava kvalitetu života te je često ograničavajući čimbenik u doziranju zračenja, provođenju terapije i brzini liječenja bolesnika. Dosad je objavljen velik broj ljestvica za procjenu mukozitisa, koje se mogu podijeliti u dvije skupine: opće ljestvice i ljestvice koje uključuju više varijabli, no svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke. Prilikom odabira ljestvice za procjenjivanje mukozitisa bitno je znati u koje će se svrhe primjenjivati. Različite ljestvice međusobno imaju visok stupanj korelacije i može se reći da je svaka za sebe točan alat za procjenu mukozitisa, no s obzirom na velike sličnosti među pojedinim ljestvicama, učinkovitije bi bilo uskladiti ljestvice međusobno, prema namjeni za koju se primjenjuju. U ovome radu prikazane su najčešće ljestvice koje se primjenjuju u kliničkoj praksi.

KLJUČNE RIJEČI ljestvice za procjenu mukozitisa; oralni mukozitis

Oralni je mukozitis ulcerozna, bolna upala sluznice usta i ždrijela, koja nastaje kao komplikacija kemoterapije i radioterapije. S obzirom na etiopatogenezu, mukozitis se mora razlikovati od stomatitisa koji je upala sluznice uzrokovana drugim čimbenicima pa stomatitis i mukozitis, unatoč sličnosti u kliničkoj slici, nisu sinonimi, već različite bolesti oralne sluznice. Mukozitis se razvija u svih bolesnika na terapiji zračenjem glave i vrata, koji prime dozu zračenja veću od 5000 cGy, u 30–75% bolesnika na kemoterapiji te u do 90% bolesnika koji idu na transplantaciju matičnih koštanih stanica.^{1–3} Pojavljuje se već od 7. do 14. dana od početka terapije i traje dva do četiri tjedna po završetku terapije.^{1,4} Zbog oštećenja sluznice, mukozitis dovodi do povećane opasnosti od lokalne i sustavne infekcije, narušava funkciju usne šupljine i ždrijela, pogoršava kvalitetu života te je često i ograničavajući čimbenik u doziranju zračenja, provođenju terapije i brzini liječenja bolesnika (slika 1 i 2).^{1,4,5}

DIJAGNOZA MUKOZITISA

Za postavljanje dijagnoze mukozitisa nisu potrebne specifične pretrage, već je dovoljan klinički oralni pregled i anamneza. Prvi pregled usne šupljine potrebno je napraviti prije početka radioterapije ili kemoterapije kako bi se procijenilo stanje usne šupljine, a pregledi se trebaju nastaviti cijelo vrijeme primanja protutumorske terapije i sve dok ne završi razdoblje rizično za pojavu mukozitisa. U bolesnika koji su zračeni u području glave i vrata, kao i u bolesnika na kemoterapiji, na sluznici usne šupljine i ždrijela pojavljuje se najprije crvenilo i upala, a ubrzo

potom i ulceracije. Teži oblik upale sluznice uzrokuju češće doze zračenja i kombinirana kemoterapija i radioterapija, a dodatno ju otežavaju loša oralna higijena i loše navike, kao što su pušenje duhana i konzumacija alkohola te suhoća usta. Ulceracije i upala na sluznici praćene su jakim bolovima što dovodi do primjene opioidnih analgetika.¹ Zbog toga je bolesnicima s teškim oblikom mukozitisa potrebna parenteralna prehrana, antibiotska profilaksa i hospitalizacija.¹ Mukozitisu i njegovim posljedicama pridaje se sve više pozornosti, jer osim što znatno utječe na psihofizičko zdravlje bolesnika na kemoterapiji i/ili radioterapiji, to stanje zbog komplikacija povećava i troškove liječenja. Glavni razlozi za procjenu prisutnosti i intenziteta mukozitisa su: određivanje toksičnosti određene terapije raka na sluznicu usne šupljine; pomoć u praćenju liječenja bolesnika i procjena učinka potencijalne terapije mukozitisa.

NAJČEŠĆE PRIMJENJIVANE LJESTVICE ZA PROCJENU ORALNOGA MUKOZITISA

Dosad je objavljen veći broj ljestvica za procjenu mukozitisa, premda niti jedna nije univerzalno prihvaćena.^{1,5} Razlog je tome to, što svaka od njih pridaje veću pozornost određenim parametrima (objektivnim, subjektivnim ili kombiniranim)⁶ i ima svoja ograničenja, zbog čega različiti autori prilagođavaju postojeće ili razvijaju nove ljestvice. Posljedica toga je otežana i često zbujujuća primjena smjernica za mjerenje i zbrinjavanje mukozitisa. Postojeće ljestvice mogu se podijeliti u dvije skupine: opće ljestvice i ljestvice koje uključuju više varijabli.



SLIKA 1. Bolesnik s mukozitisom stupnja 3, vrednovanim prema različitim ljestvicama (WHO, NCI-CTC, RTOG)



SLIKA 2. Bolesnik s mukozitisom stupnja 1, vrednovanim prema različitim ljestvicama (WHO, NCI-CTC, RTOG)

Opće ljestvice unutar iste kategorije promatraju oralne simptome, znakove i funkcionalne tegobe i obično imaju četiri ili pet stupnjeva. Neke od najpoznatijih i najčešće primjenjivanih jesu: klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije (*World Health Organisation*; WHO), klasifikacija Nacionalnog instituta za karcinom (*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI-CTCAE, nekadašnja *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*; NCI-CTC), klasifikacija Onkološke skupine za terapiju zračenjem (*Radiation Therapy Oncology Group*; RTOG) itd.

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) razvila je sustav ocjenjivanja mukozitisa na temelju kliničke slike i funkcionalnog statusa. Ljestvica WHO-a zasniva se na objektivnim i subjektivnim kriterijima i mjeri anatomske, simptomatske, kao i funkcionalne komponente oralnoga mukozitisa.⁷

Nacionalni institut za karcinom (*The National Cancer Institute*; NCI) prvotno je razvio kriterije opće toksičnosti (*Common Toxicity Criteria*; CTC) kao pomoć u prepoznavanju i stupnjevanju štetnih učinaka kemoterapije.⁷ Kriteriji su kasnije preimenovani u *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI-CTCAE. Mogu se primjenjivati i za mukozitis izazvan radioterapijom.⁸ Onkološka skupina za terapiju zračenjem (*Radiation Therapy Oncology Group*; RTOG) razvila je kriterije za vrednovanje akutnoga morbiditeta liječenja radioterapijom. Kriteriji RTOG-a oslanjaju se na kliničarevu sposobnost prosudbe promjena kod oralnoga mukozitisa (veličina i karakteristike ulceracija).^{7,8}

Opće ljestvice jednostavne su za primjenu i zato se više primjenjuju u kliničkom radu. Nedostaci su im što: a) izostaju čvrsti kriteriji za pojedini stadij; b) procjena intenziteta mukozitisa ovisi o subjektivnom dojmu kliničara; c) procjena opsega lezija je neprecizna i d) rabe se različite terminologije pa je primjena tih klasifikacija komplicirana, osobito kad stupanj mukozitisa ne korelira s prisutnim simptomima.⁹ Sličnosti među pojedinim općim ljestvicama za procjenu mukozitisa vidljive su u tablici 1.

Ljestvice koje uključuju više varijabli preciznije su u smislu opsega i vrste lezija, često kombiniraju klinički nalaz i subjektivno stanje bolesnika, te su stoga prikladnije u klinički kontroliranim studijama oralnoga mukozitisa.¹⁰ Uz klinički nalaz oralne sluznice, te ljestvice obično bilježe i funkciju slinovnica, protok i kvalitetu sline, mogućnost gutanja, kvalitetu glasa i nalaz oralne higijene, a ukupan stupanj mukozitisa dobiva se zbrajanjem bodova. Najpoznatije u toj skupini klasifikacija jesu: OMAS (*Oral Mucositis Assessment Scale*) (tablica 2), OAG (*Oral Assessment Guide*) i OMI (*Oral Mucositis Index*). Ta je skupina klasifikacija složenija i vremenski zahtjevnija za primjenu, a potrebno je i kliničko iskustvo.⁹

USPOREDBE RAZLIČITIH LJESTVICA ZA PROCJENU MUKOZITISA

Parulekar¹¹ smatra da različita terminologija i stupnjevanje lezija ili simptoma otežavaju usporedbu između klasifikacija. Spijkervet¹² je uspoređivao mjerenje mukozitisa u 15 bolesnika ozračenih u području glave i vrata primjenjujući četiri ljestvice – ljestvicu WHO-a, ljestvice prema Lindquist-Hickeyu, van der Scheurenu i Spijkervetu. Mjerenje mukozitisa provodilo se tri puta tjedno, a bolesnike je pregledavao samo jedan ispitivač. Pokazalo se da se stupanj mukozitisa mijenjao prema istom obrascu neovisno o ljestvici, dosežući maksimalne vrijednosti između 4. i 5. tjedna od početka terapije.

Etiz i suradnici¹³ vrednovali su mukozitis u 43 bolesnika prema pet različitim ljestvicama (WHO, RTOG, prema Lindquist-Hickeyu, van der Scheurenu i Makkonenu). Zaključili su da su dnevne procjene mukozitisa pokazale visok stupanj korelacije ($P < 0,05$, koeficijent korelacije kapa = 0,5–0,95), odnosno sve su se ljestvice pokazale jednako vrijednima, a najtočnija procjena dobivena je kombinacijom bilježenja boli, mogućnosti uzimanja hrane i kliničkoga nalaza oralne sluznice.

Quinn i suradnici¹⁴ su pretraživanjem literature na engleskom jeziku od 1990. do 2006. godine, izdvojili ukupno 57 kliničkih istraživanja od kojih su u 11 radova autori primjenjivali vlastite ili modificirane ljestvice. Željeli su pokazati učestalost primjene pojedinih ljestvica.

TABLICA 1. Usporedbe pojedinih općih ljestvica za procjenu mukozitisa								
Ljestvica	Nuspojava	Stupanj 0	Stupanj 1 (blagi)	Stupanj 2 (umjereni)	Stupanj 3 (teški)	Stupanj 4 (životno ugrožavajući)	Stupanj 5 (smrt)	Referenca
NCI-CTC	Mukozitis izazvan zračenjem	Bez promjena	Eritem sluznice	Mrljasta, pseudo-membranozna reakcija (mrljaste promjene manje od 1,5 cm u promjeru)	Pseudomembranozna reakcija (konfluirajuće mrlje promjera većeg od 1,5 cm)	Ulceracije i povremeno krvarenje koje nije inducirano manjom traumom ili abrazijom	Smrt zbog toksičnosti	Sonis et al. ²
NCI-CTC	Kemoterapijom izazvan stomatitis/faringitis (oralni/faringealni mukozitis)	Bez promjena	Bezbolni eritem, ulceracije, ili blaga bolnost u odsustvu lezija	Bolni eritem, edem ili ulceracije, no žvakanje i gutanje je moguće	Bolni eritem, edem ili ulceracije koji zahtijevaju i.v.hidraciju	Teške ulceracije ili potreba za enteralnom ili parenteralnom nutritivnom potporom ili preventivnom intubacijom	Smrt zbog toksičnosti	Sonis et al. ²
NCI-CTC	Povezan s transplantacijom matičnih koštanih stanica (stomatitis/faringitis, oralni/faringealni mukozitis)	Bez promjena	Bezbolni eritem, ulceracije, ili blaga bolnost u odsustvu lezija	Bolni eritem, edem ili ulceracije, no gutanje je moguće	Bolni eritem, edem ili ulceracije, gutanje onemogućeno, potrebna hidracija ili parenteralna (ili enteralna) nutritivna potpora	Teške ulceracije koje zahtijevaju profilaktičku intubaciju ili uzrokuju dokumentiranu aspiracijsku pneumoniju	Smrt zbog toksičnosti	Sonis et al. ²
RTOG	Akutno oštećenje sluznice uzrokovano zračenjem	Bez promjena	Iritacija, moguća blaga bol koja ne zahtijeva analgetike	Mjestimični mukozitis koji potiče upalni serozno-krvavi iscjedak, umjeren bol koja zahtijeva analgetike	Konfluirajući fibrinozni mukozitis, moguće uz jaku bol koja zahtijeva narkotičke analgetike	Ulceracija, krvarenje ili nekroza	-	Sonis et al. ²
WHO	Oralni mukozitis (stomatitis)	Bez promjena	Bolnost usne šupljine, eritem	Eritem, ulceracije; moguće uzimanje krute hrane	Oralne ulceracije, moguće uzimanje tekuće hrane	Prehrana na usta nije moguća	-	Epstein J, Schubert M ³

NCI-CTC = National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria; RTOG = Radiation Therapy Oncology Group; WHO = World Health Organisation

Najčešće primjenjivane ljestvice bile su ona Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) te Vodič za procjenu oralnoga stanja (*Oral Assessment Guide*) uz koje su Quinn i suradnici preporučili i primjenu vizualno analogne ljestvice (VAS) za točnije mjerenje intenziteta boli. Najčešće procjenjivani parametri u istraživanjima mukozitisa prema primjenjivanim ljestvicama, bili su bol, eritem i ulceracije.

ZAKLJUČAK

Da bi se izbjegla dvojba prilikom odabira odgovarajuće ljestvice za procjenu mukozitisa, bitno je znati u koje će se svrhe ista primjenjivati s obzirom na to da niti jedna od dostupnih ljestvica nije istodobno primjerena za kliničke i istraživačke svrhe. Uz to, svi članovi tima (kliničari i/ili istraživači) trebali bi primjenjivati istu ljestvicu i bilježiti sve potrebne i iste podatke. Zdravstveni djelatnici koji pregledavaju bolesnike i procjenjuju intenzitet mukozitisa, morali bi se redovito educirati kroz kliničke prezentacije ili fotografije mukozitisa.

TABLICA 2. Ljestvica *Oral mucositis assessment scale* (OMAS)

Lokalizacija	Ulceracija ^a	Eritem ^b
Usnica		
• Gornja	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2
• Donja	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2
Obrazna sluznica		
• Desna	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2
• Lijeva	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2
Jezik (ventrolateralno)		
• Desno	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2
• Lijevo	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2
Dno usne šupljine	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2
Nepce		
• Meko	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2
• Tvrd	0, 1, 2 ili 3	0, 1 ili 2

^a 0 = odsutna; 1 = <1 cm²; 2 = 1-3 cm²; 3 = >3 cm²

^b 0 = bez lezija; 1 = nije jako izražen; 2 = jako izražen

Ako bolesnike pregledava više ispitivača, trebalo bi u određenim intervalima provjeravati pouzdanost i sukladnost njihove procjene. Većina ljestvica ima visoki stupanj korelacije i može se reći da je svaka točan alat za procjenu mukozitisa. Međutim, učinkovitije bi bilo od postojećih ljestvica dogovorno odabrati onu koja bi ušla u širu primjenu, ili izraditi novu koja bi objedinila kriterije za kliničku i istraživačku primjenu.

Scales for the assessment of oral mucositis

SUMMARY Oral mucositis is an inflammation of the oral mucosa and throat, and occurs as a complication of chemotherapy and radiotherapy. Due to mucosal lesions, mucositis leads to an increased risk of local and systemic infections, impairs the function of the oral cavity and pharynx, deteriorates quality of life and is often a limiting factor in radiation dosing, therapy implementation and speed of treating patients. So far, a large number of scales for the assessment of mucositis have been published, which can be divided into two groups: general scales and scales that include multiple variables, but each has its advantages and disadvantages. When choosing a scale for assessing mucositis it is important to know what the scale is attempting to measure. There is a high degree of correlation between different scales, and it can be said that each is an accurate tool in assessing mucositis, but given the great similarities between the individual scales it would be more efficient to coordinate the scales according to the purpose for which they are applied. In this paper, the most common scales used in clinical practice are presented.

KEY WORDS oral mucositis; scales for the assessment of mucositis

LITERATURA

1. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. Management of oral mucositis in patients who have cancer. Dent Clin North Am. 2008;52(1):61-77, viii.
2. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis Study Group. Cancer. 1999; 85(10):2103-13.
3. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. Oncology (Williston Park). 2003;17(12):1767-79.
4. D'Hondt L, Lonchay C, André M, Canon J-L. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. Ther Clin Risk Manag. 2006;2(2):159-68.
5. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. Clin J Oncol Nurs. 2005;9(5):584-92.
6. Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. Oral Oncol. 2010;46(6):452-6.
7. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. Cancer. 2004;100(9 Suppl):1995-2025.
8. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(1):13-47.
9. Schubert MM. Measurement of oral tissue damage and mucositis pain. In: Chapman CR, Foley K, eds. Current and Emerging Issues in Cancer Pain: Research and Practice (chap. 15). Raven Pr;1993. Retrieved 24 Feb 2014. Available from: <http://www.painresearch.utah.edu/cancerpain/ch15.html>
10. Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2011;22(Suppl 6):78-84.
11. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RC. Scoring oral mucositis. Oral Oncol. 1998;34(1): 63-71.
12. Spijkervet FK, van Saene HK, Panders AK, Vermey A, Mehta DM. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. J Oral Pathol Med. 1989;18(3):167-71.
13. Etiz D, Orhan B, Demirüstü C, Ozdamar K, Cakmak A. Comparison of radiation-induced oral mucositis scoring systems. Tumori. 2002;88(5):379-84.
14. Quinn B, Potting CM, Stone R, et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. Eur J Cancer. 2008;44(1):61-72.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

prof. dr. sc. Marinka Mravak Stipetić, dr. med. dent.
Zavod za oralnu medicinu, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb
E-mail: mravak@sfzg.hr
Telefon: +385 1 4802 114