

2021 版《儿童肿瘤及造血干细胞移植病人 口腔黏膜炎的预防指南》解读



张雅玲^{1,2}, 伍静^{1,2}, 魏华^{1,2}, 陈秋蓉^{1,2}, 马晶晶^{1,2}, 陆凤^{1,2*}

1. 四川大学华西第二医院, 四川 610000; 2. 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室

Interpretation of "the Guidelines for the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients" (2021 edition)

ZHANG Yaling, WU Jing, WEI Hua, CHEN Qiurong, MA Jingjing, LU Feng

West China Second University Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Sichuan 610000 China

Corresponding Author LU Feng, E-mail: 466343297@qq.com

Abstract This article interpreted "Guidelines for the Prevention of Oral Mucositis in Children with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients" (2021 edition) and introduced the definition, classification, and preventive measures of oral mucositis. It aimed to provide convenience for researchers in understanding the guidelines and better application in clinical practice.

Keywords childhood tumors; hematopoietic stem cell transplantation; oral mucositis; prevention; guidelines; interpretation

摘要 对 2021 版《儿童肿瘤及造血干细胞移植病人口腔黏膜炎的预防指南》进行解读, 介绍口腔黏膜炎的定义、分级以及预防措施, 以期医务人员理解指南并在临床实践中更好地应用提供便利。

关键词 儿童肿瘤; 造血干细胞移植; 口腔黏膜炎; 预防; 指南; 解读

doi: 10.12102/j.issn.2095-8668.2024.05.002

口腔黏膜炎(oral mucositis, OM)是抗肿瘤治疗的常见副作用^[1], 大多数接受造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的病人会出现一定程度的口腔黏膜炎, 常会引起病人说话和吞咽疼痛, 影响进食, 甚至增加感染的机会。口腔黏膜炎是患儿癌症治疗最痛苦的副作用^[2-4]。有研究显示, 化疗患儿口腔黏膜炎发生率为 52%~90%^[5-7], 口腔黏膜炎的预防逐渐受到人们重视。2015 年, 加拿大 安大略儿血液/肿瘤学专家联合口腔科、护理、药理学部、临床实践指南方法学专家共同制定了《儿童肿瘤及造血干细胞移植病人口腔黏膜炎的预防指南》, 并于 2021 年对其进行了更新。该指南目标人群是接受癌症化疗、放疗或 HSCT 的儿科患儿, 患儿有发生口腔黏膜炎的风险。目标使用者是医生、护士、药剂师、口腔医学专家, 便于对目标人群口腔黏膜炎进行管理。

该指南还提供了癌症治疗或 HSCT 的儿童口腔黏膜炎预防建议, 由于我国目前暂无针对儿童化疗相关性口腔黏膜炎预防指南, 故对其主要内容进行解读, 以期研究人员理解指南并在临床实践中更好地应用提供便利。该指南包括 7 个系统评价, 较 2015 年版本增加了对患儿不良反应和可行性的评估。其中 3 个系统评价分别为冷冻疗法、角化细胞生长因子和光生物调节疗法在儿童和成人中预防口腔黏膜炎的随机对照试验, 重点评估总体干预效果; 3 个系统评价包括对这 3 种干预措施的任何设计研究, 但仅限于儿科病人, 重点描述了干预措施的不良影响和可行性; 1 个系统评价为儿童病人进行的所有预防口腔黏膜炎的随机对照试验。采用建议分级评估、发展和评价方法对证据级别进行评级, 并制定建议。证据的水平反映了目标人群干预效果的确定性, 即接受癌症治疗或接受 HSCT 的儿童病人。证据等级分为高、中、低或极低级, 水平指定是基于研究设计的局限性、不一致性和间接性。建议分为强烈的和有条件的。在益处明显大于危害和负担的情况下, 提出了强烈的建议, 反之亦然。

1 口腔黏膜炎的定义

口腔黏膜炎是指口腔黏膜及口腔软组织的一类炎症和溃疡反应, 主要表现为口腔黏膜的红斑和溃

作者简介 张雅玲, 主管护师, 硕士

* 通讯作者 陆凤, E-mail: 466343297@qq.com

引用信息 张雅玲, 伍静, 魏华, 等. 2021 版《儿童肿瘤及造血干细胞移植病人口腔黏膜炎的预防指南》解读[J]. 循证护理, 2024, 10(5): 765-768.

疡^[1,5]。口腔黏膜为上皮细胞,抗肿瘤治疗过程中,药物和放射线可抑制上皮细胞更新,破坏口腔正常生理功能、微生物生态环境,从而引起口腔黏膜炎的发生。指南中所指的口腔黏膜炎包括口腔及咽部黏膜炎。

2 口腔黏膜炎的分级

2.1 世界卫生组织口腔黏膜炎分级量表(Oral Mucositis Grading Scale, OMGS)

该量表根据口腔黏膜的病变程度、症状和功能将口腔黏膜炎分为4级,口腔黏膜未见异常为0级;黏膜充血、水肿,伴有轻度疼痛为1级;黏膜充血、水肿,出现点状溃疡为2级;黏膜充血、水肿,出现片状溃疡,并有白膜覆盖,因疼痛加剧而影响进食为3级;黏膜出现大面积溃疡,剧烈疼痛,张口困难,不能进食,需肠内营养或肠外营养为4级。3、4级为重度口腔黏膜炎^[8]。

2.2 美国国家癌症研究所不良事件的通用术语标准

口腔黏膜炎量表范围为1~5级,1级为轻度,无症状或轻微;2级为无痛的溃疡、红斑或无黏膜损伤的中度疼痛;3级为疼痛的红斑、水肿或溃疡,但能进食;4级为疼痛的红斑、水肿或溃疡,需要静脉补液;5级为严重的溃疡,需要全部/部分胃肠外营养,或需要预防性气管插管。重度被定义为3~5级^[9]。

3 接受癌症治疗或 HSCT 的儿童口腔黏膜炎预防措施

该指南针对预防口腔黏膜炎共提出6点建议^[10]。

3.1 口腔冷冻疗法(oral cryotherapy, OC)

建议1:对于接受癌症治疗或接受 HSCT 的年长合作的儿科病人,在接受美法仑或5-氟尿嘧啶短期输注时使用冷冻疗法(强烈建议,高质量证据)。建议2:如果将接受与口腔黏膜炎相关的化疗药物短期输注,而不是美法仑或5-氟尿嘧啶,考虑使用冷冻疗法(有条件推荐,中等质量证据)

3.1.1 定义

口腔冷冻疗法是指在输注化疗药物期间,持续口含冰块/冰水的一种治疗方法,机制尚未明确,可能是通过冷刺激口腔黏膜血管收缩,进而减少口腔黏膜与细胞毒性药物的接触^[11]。1991年 Mahood 等^[12]首次证明冷冻疗法可以预防成人口腔黏膜炎。

3.1.2 可行性及不良反应

2项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)表明,年幼患儿的依从性较差,特别是7岁以下的患儿^[13-14],由于冰块的冷刺激性,年龄较小的患儿可能无法配合,甚至抗拒,在操作过程中要充分考虑患儿的配合度,并尽可能使用患儿能接受的方式。强调患儿在输注美法仑或5-氟尿嘧啶时使用冷冻疗法,该建

议是基于纳入研究中大都采用美法仑或5-氟尿嘧啶化疗方案,且尚未发现不良反应以及其低成本的特点^[15]。

3.1.3 形式

通常在患儿输注化疗药物治疗期间以方块、片状或调味冰棒的形式吸吮冰块,冰棒可能更适合儿科病人。

3.1.4 持续时间

理想的开始和结束时间尚不明确,目前较为合理的策略是在化疗药物输注前5 min开始,并在输注后继续冷冻治疗5~30 min^[16-19]。国外一项RCT证实,2 h的口腔内冷冻疗法与6 h方案一样有效^[15]。另一项RCT也指出,2 h与7 h的口腔内冷冻疗法在预防口腔黏膜炎方面一样有效^[19]。Lu等^[20]在145例接受异基因 HSCT 的病人中进行了一项前瞻性随机研究,发现冷冻疗法可以降低严重口腔黏膜炎的发生率和持续时间,接受全疗程和半疗程治疗的两组病人的结果具有可比性。患儿对冷冻疗法的依从性决定了措施是否有效,持续时间短则依从性可能更高。国内对于冷冻时长尚缺乏大样本RCT支持,有待进一步研究。可将冷冻疗法的疗效推广到其他与黏膜炎相关短期输注的化疗药,但数据的间接性将证据的质量降低到中等,成为有条件的建议。冷冻疗法的效果也可能因使用的化疗方案不同而异,因此,在使用冷冻疗法前要告知家属和病人,即使使用冷冻疗法,口腔黏膜炎也可能发生。

3.2 光生物调节(photobiomodulation, PBM)

建议3:对于接受自体或异体 HSCT 以及将接受头颈部癌症放疗的儿科病人,使用红光光谱(620~750 nm)的口腔内 PBM 疗法(强烈建议,高质量证据)。建议4:对于将接受头颈部癌症放疗以外癌症治疗的儿科病人,考虑使用红光光谱(620~750 nm)的口腔内 PBM 疗法(有条件推荐,中等质量证据)。

3.2.1 定义

PBM 疗法是一种通过光子能量改变生物活性的治疗方式,包括范围广泛的非电离光源,如激光器、发光二极管和红外光谱,可刺激和促进积极的组织过程,如伤口愈合、再生和免疫反应,控制炎症,缓解疼痛。

3.2.2 适宜波长及使用疗程

结合研究中所使用的波长及效果考虑,建议采用620~750 nm波长的红光光谱进行PBM疗法,从化疗的第1天开始,每天1次,持续时间为5 d^[21-23]。

3.2.3 可行性及不良反应

评估PBM疗法效果最常见的研究对象是接受自

体或异体 HSCT 和头颈部癌症放疗的病人。在采用 PBM 疗法的儿科研究中,暂未发现不良反应。患儿耐受性好,激光仪器携带方便,操作简单^[23]。研究中最小的病人年龄范围为 0~7 岁,但依从性尚可。一项纳入了 1 岁以下婴儿的研究指出,口腔内 PBM 疗法可在所有病人中使用,对于婴儿和幼儿,可能需要等待孩子入睡后进行或用娱乐方式分散其注意力,需要家庭成员的帮助和支持^[24]。与无预防措施相比,PBM 可降低任何程度黏膜炎尤其重度黏膜炎的发生率,减少阿片类药物使用,但对于减轻疼痛程度或减少肠内营养使用作用不显著。

3.3 角化细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)

建议 5:不要对接受癌症治疗或 HSCT 的儿科病人常规给予帕利夫明预防口腔黏膜炎(强烈建议,高质量证据)。建议 6:不要对接受癌症治疗或 HSCT 的患儿常规给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, GCSF)(强烈推荐,高质量证据)。2015 年版指南中,基于成人研究中的证据建议, KGF 作为接受 HSCT 儿科病人预防口腔黏膜炎的措施(弱推荐)。此指南中纳入了儿科研究,并综合考虑其不良反应及成本效应后, KGF 不再作为常规推荐,主要涉及帕利夫明和 GCSF 两种。帕利夫明可刺激上皮细胞增殖和分化,并有直接的细胞保护作用,用于癌症病人口腔黏膜炎的预防和治疗,对于预防严重口腔黏膜炎有一定的效果,但其相关的不良反应有皮疹、红斑及舌或口腔的白色薄膜等^[25-26]。有研究在慢性口腔移植植物抗宿主病病人中发现了口腔上皮鳞状细胞癌恶性肿瘤^[27]。除了短期不良反应,其对癌症结果产生长期负面影响的可能性、高成本使得该措施不作为推荐使用。只有在极少数情况下,可以考虑应用帕利夫明,如反复发作的衰弱性口腔黏膜炎。在 6 项 RCT 中,研究对象年龄为 0~18 岁,与无预防措施相比, GCSF 没有显著降低口腔黏膜炎的发生率。受缺乏益处、不良反应和成本的影响,导致其不作为推荐。

4 小结

儿童肿瘤及 HSCT 病人口腔黏膜炎的预防指南提出,预防口腔黏膜炎,在特定的临床情况下可使用冷冻疗法(接受美法仑或 5-氟尿嘧啶短期输注的年长合作患儿)和 PBM 疗法(接受 HSCT 的患儿以及接受放疗的头颈部癌患儿),以及两个强烈的建议反对常规使用帕利夫明和 GCSF。冷冻疗法可降低病人口腔黏膜炎的发生率,减轻口腔黏膜炎严重程度、口腔黏膜疼痛,对全肠外营养支持需要无明显影响^[28]。除该指南

所提出的建议外,基本的口腔护理也非常必要,及时对病人及家属进行口腔健康教育指导,维护日常口腔卫生,坚持漱口,及时评估口腔状况,保持充分的营养支持^[29]。该指南的限制为:没有对预防成人病人口腔黏膜炎的所有干预措施进行系统回顾;对于冷冻疗法的使用不能提供一个较低的年龄限制,这个年龄可能因认知能力和合作程度而变化。今后的研究方向包括:探讨除美法仑和 5-氟尿嘧啶以外的化疗相关的冷冻疗法的疗效;探讨提高年幼患儿冷冻疗法可行性的方法;探讨在 HSCT 以及接受头颈部癌症放疗以外的患儿中使用口内 PBM 的疗效;探讨口腔外 PBM 治疗在儿科病人中的疗效;探讨预防儿科病人口腔黏膜炎新的有效方法;探讨增加严重黏膜炎风险的病人相关因素和治疗相关因素。

参考文献:

- [1] NEMES J, JENEI Á, MÁRTON I. Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature[J]. *Orvosi Hetilap*, 2018, 159(13): 495-502.
- [2] CHENG K K, LEE V, LI C H, *et al*. Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2012, 20(10): 2335-2342.
- [3] KAMSVÅG-MAGNUSSON T, THORSELL-CEDERBERG J, SVANBERG A, *et al*. Parents and children's perceptions of distress related to oral mucositis during haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Acta Paediatrica*, 2014, 103(6): 630-636.
- [4] LJUNGMAN G, GORDH T, SORENSEN S, *et al*. Pain variations during cancer treatment in children: a descriptive survey [J]. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2000, 17(3): 211-221.
- [5] PULITO C, CRISTAUDO A, PORTA C, *et al*. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy [J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2020, 39(1): 210.
- [6] CHENG K K, LEE V, LI C H, *et al*. Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy[J]. *Oral Oncology*, 2011, 47(3): 153-162.
- [7] CURRA M, GABRIEL A F, FERREIRA M B C, *et al*. Incidence and risk factors for oral mucositis in pediatric patients receiving chemotherapy[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2021, 29(11): 6243-6251.
- [8] Oral Mucositis Assessment Workshop, World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment[M]. Geneva: WHO Off set Publication, 1979: 15-22.
- [9] MALLICK S, BENSON R, RATH G K. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management[J]. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 2016, 273(9): 2285-2293.
- [10] PATEL P, ROBINSON P D, BAGGOTT C, *et al*. Clinical practice guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in

- pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplant patients:2021 update[J].*European Journal of Cancer*,2021,154:92-101.
- [11] BAYDAR M, DIKILITAS M, SEVINC A, *et al.* Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy[J].*Journal of the National Medical Association*, 2005,97(8):1161-1164.
- [12] MAHOOD D J, DOSE A M, LOPRINZI C L, *et al.* Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 1991,9(3):449-452.
- [13] KAMSVÅG T, SVANBERG A, LEGERT K G, *et al.* Prevention of oral mucositis with cryotherapy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantations—a feasibility study and randomized controlled trial[J].*Supportive Care in Cancer*, 2020, 28(10):4869-4879.
- [14] KAWAGUCHI K, UMEDA K, TAKACHI T, *et al.* Effects of cryotherapy on high-dose melphalan-induced oral mucositis in pediatric patients undergoing autologous stem cell transplantation[J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2020,67(9):e28495.
- [15] CHO Y K, SBOROV D W, LAMPRECHT M, *et al.* Associations of high-dose melphalan pharmacokinetics and outcomes in the setting of a randomized cryotherapy trial [J]. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2017,102(3):511-519.
- [16] KATRANC N, OVAYOLU N, OVAYOLU O, *et al.* Evaluation of the effect of cryotherapy in preventing oral mucositis associated with chemotherapy—a randomized controlled trial[J]. *European Journal of Oncology Nursing*, 2012,16(4):339-344.
- [17] MISHRA L, NAYAK G. Effect of flavored (Honey and Tuls) ice chips on reduction of oral mucositis among children receiving chemotherapy [J]. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 2017, 43(1):25-28.
- [18] DOS R P E D, CIOL M A, DE MELO N S, *et al.* Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study[J].*Supportive Care in Cancer*, 2016, 24(10):4393-4398.
- [19] JOHANSSON J E, BRATEL J, HARDLING M, *et al.* Cryotherapy as prophylaxis against oral mucositis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation for myeloma: a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial[J].*Bone Marrow Transplantation*, 2019,54(9):1482-1488.
- [20] LU Y, ZHU X M, MA Q, *et al.* Oral cryotherapy for oral mucositis management in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective randomized study[J].*Supportive Care in Cancer*, 2020,28(4):1747-1754.
- [21] CRUZ L B, RIBEIRO A S, RECH A, *et al.* Influence of low-energy laser in the prevention of oral mucositis in children with cancer receiving chemotherapy [J].*Pediatric Blood & Cancer*, 2007,48(4):435-440.
- [22] DE CASTRO J F, ABREU E G, CORREIA A V, *et al.* Low-level laser in prevention and treatment of oral mucositis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [J].*Photomedicine and Laser Surgery*, 2013,31(12):613-618.
- [23] NUNES L F M, DE ARRUDA J A A, SOUZA A F, *et al.* Prophylactic photobiomodulation therapy using 660 nm diode laser for oral mucositis in paediatric patients under chemotherapy: 5-year experience from a Brazilian referral service [J].*Lasers in Medical Science*, 2020,13:13.
- [24] DE PAULA EDUARDO F, BEZINELLI L M, DE CARVALHO D L C, *et al.* Oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: clinical outcomes in a context of specialized oral care using low-level laser therapy [J].*Pediatric Transplantation*, 2015,19(3):316-325.
- [25] LUCCHESI A, MATARESE G, MANUELLI M, *et al.* Reliability and efficacy of palifermin in prevention and management of oral mucositis in patients with acute lymphoblastic leukemia: a randomized, double-blind controlled clinical trial [J]. *Minerva Stomatologica*, 2016,65(1):43-50.
- [26] NARGES G, MASOUMEH M, HASAN S, *et al.* Palifermin and chlorhexidine mouthwashes in prevention of chemotherapy-induced mucositis in children with acute lymphocytic leukemia: a randomized controlled trial [J]. *Journal of Dentistry (Shiraz, Iran)*, 2016,17(4):343-347.
- [27] MORRIS J, RUDEBECK M, NEUDORF S, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and efficacy of palifermin in children and adolescents with acute leukemias undergoing myeloablative therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium trial [J]. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2016, 22(7):1247-1256.
- [28] 裴露斯, 杨雪梅, 翟田田, 等. 冷冻疗法降低化疗患者口腔黏膜炎发生的 Meta 分析[J]. *护理学报*, 2020, 27(6):23-28.
- [29] 常芝晨, 周金阳, 付菊芳, 等. 成人造血干细胞移植后口腔黏膜炎护理最佳证据总结[J]. *护理学杂志*, 2022, 37(4):45-49.

(收稿日期:2023-03-30;修回日期:2024-02-28)

(本文编辑 张建华)