



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

**ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ**



## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Τίτλος**

**«Ανακουφιστική – Υποστηρικτική φροντίδα σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία.  
Αντιμετώπιση πόνου, ναυτίας – εμέτων και στοματικής βλεννογονίτιδας.»**

**Όνοματεπώνυμο Φοιτήτριας  
Μακράκη Ειρήνη**

**Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc**

*Ηράκλειο, Ιούνιος 2021*

### **Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή**

**1. Στειακάκη Ευτυχία**, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Κρήτης (Επιβλέπουσα)

**2. Αγγελάκη Σοφία**, Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

**3. Ποντίκογλου Χαράλαμπος**, Αν. Καθηγητής Αιματολογίας της Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

© 2021  
Μακράκη Ειρήνη  
ALL RIGHTS RESERVED

## **Πρόλογος - Ευχαριστίες**

Ένα δύσκολο μα συνάμα όμορφο «ταξίδι» έφτασε στο τέλος του. Τα εφόδια που κέρδισα για το μέλλον πολλά! Η γνώση που απέκτησα πολύτιμη και σημαντική...

Θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς την κα Στειακάκη Ευτυχία, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας – Ογκολογίας, που με περισσή αγάπη προσπάθησε να μεταλαμπαδεύσει τις γνώσεις της μα και τις αξίες της σε όλους εμάς του φοιτητές της, αποδεικνύοντας με την παρουσία της, πως η Αξία, το Ήθος και η Αξιοπρέπεια μπορούν να συνυπάρχουν με την βαθιά Γνώση και την Επιστημονικότητα.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Αγγελάκη Σοφία, Αν. Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας και τον κο Ποντίκογλου Χαράλαμπο, Αν. Καθηγητή Αιματολογίας, για την αρωγή τους σε αυτήν μου την προσπάθεια.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ ανήκει στην οικογένεια μου για την πολύτιμη στήριξη και σε αυτό μου το εγχείρημα!

Αμέτρητα ευχαριστώ στο σύζυγο μου Γιώργο, τον συνοδοιπόρο μου σε κάθε μου «ταξίδι», για την υποστήριξη, την υπομονή και την αγάπη του!

Στην κόρη μου Ευαγγελία, το Φως της ζωής μου!

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
<b>Περίληψη</b>	1
<b>Abstract</b>	3
<b>Συνοτομογραφίες</b>	5
<b>1. Εισαγωγή</b>	6
<b>2. Καρκίνος παιδιών και εφήβων</b>	10
2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία - Συχνότερες μορφές νεοπλασιών σε παιδιά και εφήβους	12
2.2. Θεραπευτικές προσεγγίσεις	14
<b>3. Ανακουφιστική – Υποστηρικτική Φροντίδα στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας</b>	
3.1. Εννοιολογική προσέγγιση	15
3.2. Αντικείμενο και περιεχόμενο ανακουφιστικής – υποστηρικτικής φροντίδας στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας	17
<b>4. Μεθοδολογία της έρευνας</b>	
4.1. Σκοπός της εργασίας	23
4.2. Ερευνητικοί στόχοι	23
4.3. Σχεδιασμός της έρευνας	24
<b>5. Αποτελέσματα</b>	
5.1. Ανακουφιστική – υποστηρικτική φροντίδα σε παιδιά με καρκίνο	24
5.2. Αντιμετώπιση του πόνου στα παιδιά και τους εφήβους με νεοπλασία	25
5.2.1. Εννοιολογική προσέγγιση του πόνου – ταξινόμηση πόνου- καρκινικός πόνος	26
5.2.2. Φαρμακευτική αντιμετώπιση του πόνου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο	31
5.2.2.1. Μη οπιοειδή αναλγητικά	32
5.2.2.2. Οπιοειδή	33
5.2.2.3. Επικουρικά/Συνοδά φάρμακα για την επίτευξη της αναλγησίας	35
5.2.2.4. Η χρήση της φαρμακευτικής κάνναβης στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου	37
5.2.3. Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του πόνου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο	37
5.2.3.1. Γνωστικές και Συμπεριφορικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του πόνου	37
5.2.3.2. Βελονισμός ως μέσο αντιμετώπισης του πόνου	40

5.2.3.3	Ηλεκτροδιέγερση(TENS) και πόνος	40
5.3.	Αντιμετώπιση ναυτίας/ έμετου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο	41
5.3.1.	Εννοιολογικοί προσδιορισμοί: ναυτίας και έμετος, επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία ναυτία και έμετος(CINV): Κατάταξη - παθοφυσιολογικός μηχανισμός της CINV.	41
5.3.2.	Αντιμετώπιση ναυτίας και έμετου που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία (CINV) σε παιδιά με καρκίνο	44
5.3.3	Φαρμακευτική αντιμετώπιση ναυτίας και έμετου σε παιδιά με νεοπλασία	47
5.3.3.1	Ανταγωνιστές ντοπαμίνης	48
5.3.3.2.	Κορτικοστεροειδή	49
5.3.3.3	Ανταγωνιστές υποδοχέων 5- υδροξυτραπραμίνης-3(5-HT3)	50
5.3.3.4.	Ανταγωνιστές υποδοχέων NK1	52
5.3.3.5.	Άλλοι αντιεμετικοί παράγοντες-Βοηθητικά φάρμακα	53
5.3.4.	Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση ναυτίας και έμετου σε παιδιά με νεοπλασία	56
5.3.4.1.	Βελονισμός/ Συμπιέσεις	56
5.3.4.2.	Θεραπεία με μαλάξεις(massage)/ Αρωματοθεραπεία	57
5.3.4.3.	Συμπεριφορικές παρεμβάσεις / Ύπνωση / Προοδευτική χαλάρωση μυών / Απόσπαση προσοχής	59
5.3.4.4.	Φυτικά εκχυλίσματα	61
5.3.4.5.	Μουσικοθεραπεία	61
5.3.4.6.	Διατροφικές/ Διαιτητικές παρεμβάσεις	62
5.3.4.7.	Συμπερασματικά για τη CINV	62
5.4.	Αντιμετώπιση στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά με καρκίνο	63
5.4.1.	Εννοιολογικός προσδιορισμός στοματικής βλεννογονίτιδας – Παθοφυσιολογικός μηχανισμός - Ταξινόμηση	64
5.4.2.	Αντιμετώπιση στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο	65
5.4.2.1.	Κρυοθεραπεία	66
5.4.2.2.	Φωτοβιοδιαμόρφωση(PBM)-LLLT/LED	67
5.4.2.3.	KGF (Αυξητικοί Παράγοντες Κερατινοκυττάρων)	70
5.4.2.4.	Άλλοι παράγοντες	71
<b>6.</b>	<b>Συζήτηση – Συμπεράσματα</b>	<b>74</b>
<b>7.</b>	<b>Βιβλιογραφικές αναφορές</b>	<b>79</b>

---

## Περίληψη

Τίτλος εργασίας: " Ανακουφιστική-Υποστηρικτική φροντίδα σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία. Αντιμετώπιση πόνου, ναυτίας- εμέτων και στοματικής βλεννογονίτιδας”

Της: Μακράκη Ειρήνης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Στειακάκη Ευτυχία (Επιβλέπουσα)

2. Αγγελάκη Σοφία

3. Ποντίκογλου Χαράλαμπος

Ημερομηνία: Ιούνιος 2021

**Εισαγωγή:** Πολλές έρευνες υποστηρίζουν την αξία της ανακουφιστικής - υποστηρικτικής φροντίδας στην βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της ποιότητας ζωής των παιδιών και εφήβων με νεοπλασία.

**Σκοπός:** Σκοπός της εργασίας είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων παραγόντων που σχετίζονται με την αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και του εμέτου και της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία κατά την παροχή ανακουφιστικής – υποστηρικτικής φροντίδας.

**Υλικό και Μέθοδος:** Διενεργήθηκε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση. Χρησιμοποιήθηκαν οι δημοσιευμένες μελέτες και άρθρα της διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορούν την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων παραγόντων που σχετίζονται με την αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και του εμέτου και της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία. Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας διεξήχθη χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων Medline/ Pubmed, Google Scholar, Embase και ηλεκτρονικές «πύλες». Ως κριτήρια αποκλεισμού τέθηκαν η μη χρήση της αγγλικής ή της ελληνικής γλώσσας στη δημοσίευση αλλά και όσες από αυτές δεν αφορούσαν τα παιδιά και τους εφήβους.

**Αποτελέσματα:** Η ανακουφιστική και υποστηρικτική φροντίδα μπορεί να επιφέρει σημαντικά οφέλη στο σύνολο των παιδιών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο.

Η αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου βασίζεται στην αναλγητική σκάλα του Π.Ο.Υ. Η παρακεταμόλη αποτελεί το αρχικό φάρμακο εκλογής για τον ήπιο πόνο ενώ τα ήπια οπιοειδή όπως η κωδεΐνη προηγούνται της χορήγησης των ισχυρών οπιοειδών όπως η μορφίνη. Διάφορες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις φάνηκαν αποτελεσματικές στη διαχείριση του πόνου στα παιδιά με καρκίνο.

Η βάση για την αντιεμετική θεραπεία είναι ο νευροχημικός έλεγχος του εμέτου. Οι ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub> αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο των αντιεμετικών σχημάτων προφύλαξης για μέτρια έως υψηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία. Προτείνεται για την πρόληψη της οξείας CINV σε παιδιατρικούς καρκίνους η παλονοσετρόνη σε συνδυασμό με την δεξαμεθαζόνη για μέτριας εμετογένειας χημειοθεραπεία και ο συνδυασμός δεξαμεθαζόνης και απρεπιτάντης για εξαιρετικά εμετογόνο χημειοθεραπεία, επιτρέποντας στην παλονοσετρόνη να γίνει μέρος της «τριπλής θεραπείας» για την πρόληψη της CINV στα παιδιά.

Η σοβαρή στοματική βλεννογονίτιδα είναι μια κοινή αιτία νοσηρότητας σε παιδιατρικούς και εφήβους ασθενείς με νεοπλασία που υποβάλλονται σε θεραπεία. Η κρυοθεραπεία, οι αυξητικοί παράγοντες των κερατινοκυττάρων, η φωτοβιοδιαμόρφωση και η αναλγησία αποτελούν μηχανισμούς πρόληψης και αντιμετώπισης της στοματίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. Επιπλέον, διάφοροι φυσικοί παράγοντες δείχνουν αποτελεσματικότητα στην διαχείριση της.

**Συμπεράσματα:** Τα οπιοειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αναλγητικής θεραπείας στα παιδιά με καρκίνο. Οι ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub> αποτελούν την βάση των αντιεμετικών σχημάτων προφύλαξης για μέτρια έως υψηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία. Η φωτοβιοδιαμόρφωση και η χρήση παλιφερμίνης δείχνουν αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά με καρκίνο.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος, ανακουφιστική φροντίδα, υποστηρικτική φροντίδα, παιδιατρικοί ασθενείς, έφηβοι, πόνος, ναυτία, έμετος, στοματική βλεννογονίτιδα



## Abstract

Title: "Palliative-Supportive care in children and adolescents with cancer. Management of pain, nausea - vomiting and oral mucositis"

By: Makraki Eirini

Three Member Evaluating Committee

1. Stiakaki Eftichia (Supervisor)

2. Agelaki Sofia

3. Pontikoglou Charalampos

Date: June 2021

**Introduction:** Many studies support the impact of palliative care in improving the therapeutic effect and quality of life of children and adolescents with cancer.

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the effectiveness of various factors related to the treatment of pain, nausea and vomiting and oral mucositis in children and adolescents with cancer on the provision of palliative - supportive care.

**Method:** A literature review was conducted. Published studies and articles in the international literature have been used to evaluate the effectiveness of various factors associated with the treatment of pain, nausea and vomiting and oral mucositis in children and adolescents with cancer. The bibliography was searched using the Medline / Pubmed, Google Scholar, Embase databases and electronic "portals" mainly after year 2015. The exclusion criteria were the non-use of English or Greek language in the publication but also those that did not concern the children and adolescents.

**Results:** Palliative and supportive care can bring significant benefits to all children who have been diagnosed with cancer. The management of cancer pain is based on the analgesic scale of the WHO Paracetamol is the primary drug of choice for mild pain while mild opioids such as codeine precede the administration of strong drugs such as morphine. Several non-pharmacological interventions have been shown to be effective of pediatric cancer treatment. The basis for antiemetic therapy is the neurochemical control of vomiting. 5-HT<sub>3</sub> antagonists are the cornerstone of antiemetic prophylaxis regimens for moderate to high emetogenic chemotherapy. For the prevention of acute CINV in pediatric cancer palonosetron is recommended in combination with dexamethasone for moderate emetogenic chemotherapy and the

combination of dexamethasone and aprepitant for highly emetogenic chemotherapy , allowing palonosetron to become part of the "triple therapy" for the prevention of CINV in children.

Severe oral mucositis is a common cause of morbidity in pediatric and adolescent cancer patients undergoing treatment. Cryotherapy, KGF, photomodulation and analgesia are mechanisms for preventing and treating stomatitis in children and adolescents with cancer. In addition, various natural factors show effectiveness in its management.

**Conclusions:** Opioids are the cornerstone of analgesic therapy in children with cancer. 5-HT<sub>3</sub> antagonists are the basis of antiemetic prophylaxis regimens for moderate to high emetogenic chemotherapy. Photomodulation and palifermin have been shown to be effective in the treatment of oral mucositis in children with cancer.

Key words: cancer, palliative care, supportive care, pediatric patients, adolescents, pain, nausea, vomiting, oral mucositis

### Συντομογραφίες

ΧΜΘ: Χημειοθεραπεία

Π.Ο.Υ.: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

AYA: Adolescents and Young Adults

ESMO: European Society for Medical Oncology

TRM: Treatment Related Mortality

ΟΜΛ/AML: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

ΟΛΛ/ALL: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

IASP: International Association for the Study of Pain

CIVN: Chemotherapy-induced nausea and vomiting

CIV: Chemotherapy-induced nausea

CTZ: Chemoreceptor trigger zone -εκλυτική ζώνη των χημειουποδοχέων

EC: Emetic Center- Κέντρο Εμέτου

HSCT: Hematopoietic stem-cell transplantation – Μεταμόσχευση Αρχέγονων

Αιμοποιητικών κυττάρων

LLLT: Low Level Light Laser – Φως laser χαμηλής έντασης

PBM: Photobiomodulation – Φωτοβιοδιαμόρφωση

KGF: Keratinocyte Growth Factor- Αυξητικός παράγοντας Κερατινοκυττάρων

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.Εισαγωγή

Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας είναι μια σπάνια, απειλητική για τη ζωή ασθένεια. Η εμφάνιση του αποτελεί μια μεγάλη πρόκληση για τους μικρούς ασθενείς και τις οικογένειες τους. Εμφανίζεται ξαφνικά και χωρίς κανέναν αιτιολογικό παράγοντα στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Κάθε χρόνο περίπου 400.000 παιδιά και έφηβοι 0-19 ετών διαγιγνώσκονται με καρκίνο (Steliarova-Foucher et al., 2017). Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου στα παιδιά. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου στην παιδική ηλικία είναι οι λευχαιμίες, ο καρκίνος του εγκεφάλου, τα λεμφώματα και οι συμπαγείς όγκοι όπως το νευροβλάστωμα και οι όγκοι Wilms (Ward, 2000). Στις αναπτυγμένες χώρες το ποσοστό ίασης κυμαίνεται γύρω στο 80%, ενώ στις χώρες με χαμηλό κατά κεφαλήν εισόδημα εκτιμάται ότι το 15%- 45% των παιδιών εντέλει θεραπεύεται (Lam et al., 2019). Ωστόσο, συνολικά τις τελευταίες δεκαετίες τα ποσοστά ίασης των νεοπλασιών σε παιδιά και εφήβους έχουν αυξηθεί σημαντικά. Αυτή η βελτίωση οφείλεται τόσο στην αποτελεσματικότερη δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων όσο και στην διεπιστημονική προσέγγιση που ακολουθείται με τη συμμετοχή διαφόρων ειδικοτήτων επιστημόνων στην θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου της παιδικής ηλικίας (Lissauer & Carroll, 2017).

Η πρόοδος αυτή στα ποσοστά ίασης του παιδικού καρκίνου σημειώθηκε παράλληλα με την πρόοδο στην υποστηρικτική και ανακουφιστική φροντίδα που αφορά αυτόν τον πληθυσμό. Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας διαφέρει βιολογικά από τον καρκίνο των ενηλίκων. Η πρόληψη του καρκίνου στα παιδιά δεν είναι εφικτή καθώς δε σχετίζεται με επιγενετικές αλλοιώσεις λόγω βλαπτικών παραγόντων ή με βλαπτικές συνήθειες και τρόπο ζωής. Επομένως η αποτελεσματικότερη στρατηγική για τη μείωση της επίπτωσης του καρκίνου στα παιδιά και τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας είναι εκείνη που εστιάζει στην έγκαιρη και ορθή διάγνωση, που ακολουθείται από την επιστημονικά τεκμηριωμένη θεραπεία που στηρίζεται στην υποστηρικτική φροντίδα (WHO, 2020). Η υποστηρικτική και ανακουφιστική φροντίδα παίζει σημαντικό ρόλο στην επιτυχημένη διαχείριση του παιδικού καρκίνου (Cantrell & Ruble, 2011). Η υποστηρικτική αγωγή και φροντίδα που

παρέχεται από εξειδικευμένο προσωπικό φαίνεται πως διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο τόσο στη μείωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας όσο και στη βελτιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της ποιότητας ζωής των παιδιών με καρκίνο (Loeffen et al., 2017; Seelich et al., 2019).

Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ.(2018), η ανακουφιστική φροντίδα είναι μια προσέγγιση η οποία βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών που αντιμετωπίζουν μια απειλητική για τη ζωή ασθένεια, και των οικογενειών τους, Περιλαμβάνει την πρόληψη και την ανακούφιση μέσω της έγκαιρης αναγνώρισης, της σωστής αξιολόγησης και της θεραπείας του πόνου και άλλων σωματικών, ψυχοκοινωνικών ή πνευματικών προβλημάτων. Είναι ένα σημαντικό κομμάτι μιας ολοκληρωμένης ασθενοκεντρικής παροχής υπηρεσιών ποιοτικής φροντίδας υγείας σε κάθε επίπεδο.

Η ανακουφιστική φροντίδα μειώνει την ένταση των συμπτωμάτων που προκαλεί ο καρκίνος και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των παιδιών και των οικογενειών τους.

Παρέχει ανακούφιση από τα συμπτώματα και ψυχοκοινωνική υποστήριξη. Η παιδιατρική ανακουφιστική φροντίδα αποτελεί ξεχωριστό πεδίο, θεωρείται βασικό συστατικό της ολοκληρωμένης αντιμετώπισης της νόσου, ξεκινάει τη στιγμή της διάγνωσης και συνεχίζεται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας έως το τέλος, ανεξάρτητα εάν η θεραπεία στοχεύει στην ίαση ή όχι (WHO, 2020). Ως ανακουφιστική φροντίδα στα παιδιά ορίζεται η «ενεργώς ολιστική φροντίδα του σώματος, του πνεύματος και της ψυχής του άρρωστου παιδιού και περιλαμβάνει επίσης τη στήριξη στην οικογένεια του»(WHO, 2018).

Σύμφωνα με τους Johnston & Vadeboncoeur (2012) η ανακουφιστική φροντίδα θα πρέπει να προσφέρεται σε όλα τα παιδιά με καρκίνο και να ξεκινά με την διάγνωση προκειμένου να αποφέρει ουσιαστικά οφέλη στην τελική έκβαση της νόσου. Η υποστηρικτική φροντίδα αναφέρεται στο πρότυπο φροντίδας για την υποστήριξη ενός παιδιού ή ενός εφήβου κατά τη διάρκεια της ενεργού διαδικασίας της θεραπείας (Feusner et al., 2015) και αποτελεί βασική συνιστώσα για τη θεραπεία των νεοπλασιών στα παιδιά και στους εφήβους( Loeffen et al., 2017; Johnston & Vadeboncoeur, 2012).

Η πορεία της φροντίδας για παιδιά με καρκίνο περιλαμβάνει τόσο τη διάγνωση και τη θεραπεία όσο και την επιτήρηση της νόσου, την αποκατάσταση, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη φροντίδα στο τέλος της ζωής(Cantrell & Ruble, 2011). Το ζητούμενο είναι το παιδί ή ο έφηβος να επιβιώσει και να έχει παράλληλα μια καλή ποιότητα ζωής. Μέσα σε αυτά τα πλαίσια ο πόνος, η ναυτία/έμετος και η στοματική

βλεννογονίτιδα αποτελούν τρεις τομείς στις οποίες η υποστηρικτική αγωγή και φροντίδα μέσω μιας διεπιστημονικής προσέγγισης έχει να επιδείξει σημαντική πρόοδο τα τελευταία χρόνια.

Ο έλεγχος του πόνου αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό στοιχείο της υποστηρικτικής φροντίδας στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας. Τα παιδιά μπορεί να βιώνουν τον πόνο καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας της θεραπείας. Μπορεί αν είναι το αρχικό σύμπτωμα της νόσου τους, μια παρενέργεια των διαδικασιών που σχετίζονται με τη θεραπεία τους ή και ένα σύμπτωμα του στο τέλος της ζωής εκείνων που δεν οδηγούνται σε ίαση. Ο πόνος αποτελεί ένα από τα πιο συχνά μα συνάμα πιο υποθεραπευόμενα και ατεκμηρίωτα συμπτώματα των παιδιών με καρκίνο (Wolfe et al., 2000). Η αναγνώριση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί σημαντική παράμετρο για την παροχή υψηλού επιπέδου ποιοτικής φροντίδας στους ασθενείς και απαιτεί μια διεπιστημονική προσέγγιση για την διαχείριση του.

Υπάρχει πλήθος φαρμακευτικών ή μη σκευασμάτων, αλλά και τεχνικών που έχουν δοκιμαστεί για την ανακούφιση του πόνου σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία. Ο έλεγχος και η αντιμετώπιση του πόνου πραγματοποιείται τόσο με τη χρήση αναλγητικών σκευασμάτων, αντιφλεγμονωδών και οπιοειδών ουσιών όσο και με την εφαρμογή διάφορων εναλλακτικών τεχνικών όπως το μασάζ, ο διαλογισμός, ο έλεγχος της αναπνοής κ.α. (Feusner et al., 2015; Ernst, 2009). Πολλές έρευνες διερευνούν τη χρήση της φαρμακευτικής κάνναβης για την αντιμετώπιση του πόνου στα παιδιά με νεοπλασία (Ananth et al., 2018).

Έχουν γίνει πολύ μεγάλες διεπιστημονικές πρόοδοι και σε άλλες περιοχές υποστηρικτικής φροντίδας των παιδιών και εφήβων με καρκίνο. Η ναυτία και ο έμετος είναι μια από αυτές. Αποτελούν τις πιο συχνές και δυσάρεστες παρενέργειες που βιώνουν οι ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Τα συμπτώματα αυτά δεν επιδρούν μόνο στην ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών και των οικογενειών τους αλλά επηρεάζουν και την έκβαση της θεραπείας καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος για τη διακοπή της όταν αυτά γίνουν πλέον ανυπόφορα (Adel, 2017). Η ανακούφιση από τη ναυτία και τον έμετο που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου είναι σημαντικό συστατικό της υποστηρικτικής φροντίδας για παιδιά με καρκίνο καθώς σχετίζεται άμεσα με την ποιότητα ζωής (Momani & Berry, 2017).

Αναφορικά με την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του εμέτου στα παιδιά τα περισσότερα ερευνητικά δεδομένα που υπάρχουν δεν αφορούν τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Και παρά την πληθώρα νέων φαρμακευτικών ή μη

σκευασμάτων που υπάρχουν στις μέρες μας για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών στους ενήλικες, έρευνες για την ασφαλή χρήση τους στα παιδιά υπολείπονται (Feusner et al., 2015). Ωστόσο, υπάρχουν έγκυρα εργαλεία μέτρησης της έντασης αυτών των συμπτωμάτων καθώς και ασφαλή αντιεμετικά σχήματα πολλαπλών παραγόντων που ελαχιστοποιούν τη ναυτία και τον έμετο και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των παιδιών και εφήβων με νεοπλασία (Linder, 2005; Phillips et al., 2010). Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων σεροτονίνης, τα κορτικοστεροειδή, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ντοπαμίνης και οι ανταγωνιστές νευροκινίνης έχουν αναμφίβολα αλλάξει τις επιδράσεις της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία (Walsh et al., 2020; Feusner et al., 2015) και έχουν θέση στη σύγχρονη προφυλακτική αντιεμετική θεραπεία στα παιδιά.

Επίσης, η στοματική βλεννογονίτιδα αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές και συχνές συνέπειες τόσο της κυταροτοξικής θεραπείας όσο και της μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή που αυξάνει τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα και το κόστος της περίθαλψης ενώ παράλληλα επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών (Cheng et al., 2012). Η στοματική βλεννογονίτιδα προκαλεί πόνο που μπορεί να οδηγήσει σε αδυναμία κατάποσης φαγητού ή νερού οδηγώντας συχνά σε υποθρεψία και αφυδάτωση (Sung et al., 2017). Επιπλέον, η λύση της συνέχειας του στοματικού βλεννογόνου αποτελεί πύλη εισόδου παθογόνων στην συστηματική κυκλοφορία οδηγώντας σε βακτηραιμία από κοινούς μικροοργανισμούς της στοματικής χλωρίδας (Yavuz et al., 2015). Τέλος, σημαντικός είναι ο ρόλος της στην αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας καθώς αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα αξιολόγησης της τοξικότητας των θεραπειών, που μπορεί τελικά να περιορίσει την χορηγούμενη δόση φαρμάκων και να επηρεάσει την τελική επιβίωση των ασθενών (Campos et al., 2014)).

Κατά καιρούς έχουν προταθεί και δοκιμασθεί διάφορες τεχνικές για την πρόληψη και αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας στα παιδιά με καρκίνο. Η εφαρμογή από του στόματος συνδυασμού πολλαπλών παραγόντων φαίνεται πως είναι ευεργετική για την πρόληψη και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της (Hong et al., 2019). Η χρήση αυξητικού παράγοντα κερατινοκυττάρων και η θεραπεία με χαμηλού επιπέδου λείζερ έχει αποδειχθεί πως ενισχύουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (He et al., 2018; Hong et al., 2019). Επιπλέον, η χρήση του μελιού για τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας φαίνεται πως υποστηρίζεται από αρκετές μελέτες που παρέχουν στοιχεία υπέρ της

αποτελεσματικότητας του μελιού στη πρόληψη και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας (Friend et al., 2018).

Η αποτελεσματική πρόληψη και αντιμετώπιση των παραπάνω συμπτωμάτων αποτελεί μια πρόκληση για την επιστημονική κοινότητα καθώς φαίνεται πως διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην πορεία και έκβαση του καρκίνου, καθώς επιδρούν τόσο στους δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας όσο και στην ποιότητα της ζωής των παιδιών και των εφήβων με νεοπλασία και των οικογενειών τους.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας διαφαίνεται η ανάγκη για επιπλέον διερεύνηση των παραγόντων ή των τεχνικών εκείνων που είναι αποτελεσματικοί για την αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και του εμέτου, και της στοματικής βλεννογονίτιδας στους ενήλικες, προκειμένου να αναδειχθούν όλοι εκείνοι οι παράγοντες ή οι τεχνικές που είναι εξίσου αποτελεσματικές αλλά και παράλληλα ασφαλείς για να εφαρμοσθούν στα παιδιά και τους εφήβους με νεοπλασία.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία γίνεται προσπάθεια να αποτυπωθούν οι αποτελεσματικότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις και τεχνικές κατά την παροχή ανακουφιστικής- υποστηρικτικής φροντίδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία για την αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και των εμμέτων και της στοματικής βλεννογονίτιδας. Καθένα από τα παραπάνω συμπτώματα θα εξετασθεί ξεχωριστά προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα ανά κλινική οντότητα.

Στο πρώτο μέρος της εργασίας (γενικό μέρος) θα γίνει μια προσπάθεια να αποτυπωθούν οι βασικοί ορισμοί που αφορούν τον καρκίνο της παιδικής ηλικίας και να προσδιορισθεί η έννοια και το περιεχόμενο της ανακουφιστικής/ υποστηρικτικής φροντίδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία.

Στο δεύτερο (ειδικό) μέρος της εργασίας θα αναλυθεί η μεθοδολογία της μελέτης μας και θα παρουσιασθούν ανά ενότητα η αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και του έμετου και της βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία.

Στην παρούσα εργασία όταν αναφερόμαστε στον όρο «παιδιά με καρκίνο» θα συμπεριλαμβάνονται και οι έφηβοι εκτός και εάν υπάρχει διαφοροποίηση η οποία θα επισημαίνεται από τη συγγραφέα.

## **2. Καρκίνος παιδιών και εφήβων**

Ο "καρκίνος της παιδικής ηλικίας" είναι ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια σειρά τύπων καρκίνου και μη καρκινικών όγκων που εμφανίζονται



στα παιδιά. Ο καρκίνος στα παιδιά αποτελεί μια σπάνια νόσο και μπορεί να εμφανιστεί οπουδήποτε στο σώμα, συμπεριλαμβανομένων του αίματος και του λεμφικού συστήματος, του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (κεντρικό νευρικό σύστημα, ΚΝΣ), των νεφρών καθώς και άλλων οργάνων και ιστών.

Ο καρκίνος ξεκινά όταν τα υγιή κύτταρα μεταλλάσσονται και αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται χωρίς τον απαραίτητο κυτταρικό έλεγχο. Στα περισσότερα είδη καρκίνου, αυτά τα κύτταρα σχηματίζουν μια μάζα που ονομάζεται όγκος, με εξαίρεση τον αιματολογικό καρκίνο. Τις περισσότερες φορές δεν υπάρχει γνωστή αιτιολογία για την εμφάνιση του και συνήθως οι καρκίνοι της παιδικής ηλικίας «συμπεριφέρονται» βιολογικά πολύ διαφορετικά από τους αντίστοιχους των ενηλίκων ακόμα και εάν πρωτοεμφανίζονται στο ίδιο σημείο του σώματος με αυτούς (<https://www.cancer.net/cancer-types/childhood-cancer/introduction>). Πρόκειται για μια σοβαρή και απειλητική για τη ζωή του παιδιού νόσο που χρήζει μακροχρόνιας και εξειδικευμένης θεραπείας και η εμφάνιση της δεν επιδέχεται δράσεις πρόληψης.

Αξίζει να σημειωθεί πως τα τελευταία χρόνια υπάρχει μια αυξημένη ερευνητική δραστηριότητα για τη θεραπεία του καρκίνου παιδιών που έχουν διαγνωστεί μετά την ηλικία των 14 ετών. Δεδομένου ότι αυτά τα παιδιά αρχίζουν να θεωρούνται νεαρά ενήλικα άτομα, φαίνεται πως έχουν μοναδικές ιατρικές, κοινωνικές και συναισθηματικές ανάγκες που διαφέρουν από τα μικρότερα παιδιά με καρκίνο (Tonorezos & Oeffinger, 2011). Είναι μέρος μιας ομάδας που ονομάζεται συχνά έφηβοι και νεαροί ενήλικες (AYA).

Τις περισσότερες φορές, οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες με καρκίνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία σε παιδιατρικό ογκολογικό κέντρο. Στην ιδανική περίπτωση, θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε ένα κέντρο όπου ιατροί ογκολόγοι ενηλίκων, και παιδιατρικοί ογκολόγοι, συνεργάζονται για να σχεδιάσουν ανάλογα τη θεραπεία τους. Αυτό θα διασφαλίσει ότι θα λάβουν τις πιο κατάλληλες και νεότερες θεραπείες και παράλληλα πως θα φροντίζονται από μια ομάδα γιατρών που είναι εξοικειωμένοι με αυτές τις ασθένειες (Bukowinski et al., 2015; Tonorezos & Oeffinger, 2011).

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους εφήβους που έχουν λέμφωμα, λευχαιμία ή όγκους οστών. Η θεραπεία από ειδικούς που είναι εξοικειωμένοι με αυτές τις ασθένειες έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τα ποσοστά της επιβίωσης τους.

Στην ομάδα αυτή των AYA, υπάρχουν επίσης ασθενείς που έχουν τύπους καρκίνου που απαντώνται συχνότερα σε ενήλικες, όπως μελάνωμα, καρκίνος των όρχεων ή

καρκίνος των ωοθηκών. Οι έφηβοι με αυτούς τους καρκίνους λαμβάνουν θεραπείες παρόμοιες με τους ενήλικες, αλλά χρειάζονται επίσης και την κατάλληλη για την ηλικία τους υποστήριξη για την κάλυψη των κοινωνικών και συναισθηματικών τους αναγκών (Bukowinski et al., 2015).

## **2.1. Επιδημιολογικά στοιχεία - Συχνότερες μορφές νεοπλασιών σε παιδιά και εφήβους**

Ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας αποτελεί μια σπάνια νόσο. Οι περισσότεροι καρκίνοι αναπτύσσονται στους ενήλικες και συχνότερα στους ηλικιωμένους(σε ποσοστό 99%). Περίπου 1 στους 3 ενήλικες αναμένεται να αναπτύξει καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής του, ενώ μόλις 1 στα 285 παιδιά θα αναπτύξει καρκίνο πριν από την ηλικία των 20 ετών (<https://www.cancer.net/cancer-types/childhood-cancer/introduction>). Ο καρκίνος στα παιδιά εμφανίζεται με συχνότητα 140-155 παιδιά ανά εκατομμύριο ανά έτος (ηλικία <15 ετών) (SEER Program,2013). Περίπου 1 στα 7.000 παιδιά διαγιγνώσκονται με καρκίνο κάθε χρόνο. Για την ηλικιακή ομάδα 15 έως 19 ετών, η επίπτωση είναι 210 ανά εκατομμύριο αλλά με διαφορετική κατανομή των μορφών του καρκίνου από τον οποίο προσβάλλονται. Εντούτοις, παρά τη σπανιότητα του καρκίνου, οι νεοπλασίες αποτελούν την πιο κοινή αιτία θανάτου μετά από τα ατυχήματα σε παιδιά ηλικίας 5 έως 14 ετών, και αντιπροσωπεύουν το 23% της θνησιμότητας σε αυτές τις ηλικίες (CDC, 2021).

Στην Ευρώπη καταγράφονται περισσότερες από 35.000 νέες περιπτώσεις ετησίως με πάνω από 6000 νεαρούς ασθενείς να καταλήγουν ανά έτος. Στην χώρα μας, 300 – 350 παιδιά και έφηβοι διαγιγνώσκονται με καρκίνο κάθε χρόνο. Ενδεικτικά, το έτος 2020 συνολικά 15.500 παιδιά και έφηβοι διαγνώστηκαν με καρκίνο από τα οποία τα 2000 έχασαν τη μάχη για τη ζωή τους (Kearns, 2020). Το ίδιο έτος στις ΗΠΑ καταγράφηκαν 11.000 νέες περιπτώσεις καρκίνου σε παιδιά και εφήβους(Siegel et al., 2020).

### **Καρκίνος σε παιδιά**

Όπως προαναφέρθηκε οι μορφές του καρκίνου που εμφανίζονται στα παιδιά συνήθως είναι διαφορετικές από αυτές των ενηλίκων. Είναι αποτέλεσμα μεταβολών στο DNA πολύ πρώιμα στη ζωή τους, συχνά και πριν τη γέννηση.

Οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου της παιδικής ηλικίας και τα ποσοστά τους παρουσιάζονται παρακάτω (Cancer Statistics 2019; Kumar, 2014):

- Λευχαιμία (αντιπροσωπεύει περίπου το 29% των περιπτώσεων καρκίνου της παιδικής ηλικίας). Περιλαμβάνει την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και την οξεία μυελογενή λευχαιμία.
- Όγκοι εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού (26%), που ονομάζονται επίσης όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)
- Νευροβλάστωμα (6%), ένας όγκος προερχόμενος από ανώριμα νευρικά κύτταρα
- Όγκος Wilms (5%), ένας τύπος όγκου των νεφρών
- Λέμφωμα non Hodgkin (5%) και λέμφωμα Hodgkin (3%)(νεοπλασία του λεμφικού συστήματος)
- Ραβδομυοσάρκωμα (3%), ένας τύπος όγκου που συνήθως ξεκινά στους ραβδωτούς σκελετικούς μύες. Άλλου τύπου σαρκώματα μαλακού ιστού μπορούν επίσης να εμφανιστούν και σε άλλα μέρη του σώματος.
- Ρετινοβλάστωμα (2%), όγκος των οφθαλμών
- Οστεοσάρκωμα (2%) και σάρκωμα Ewing (1%), όγκοι που συνήθως ξεκινούν μέσα ή κοντά στα οστά
- Όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων, σπάνιοι όγκοι που ξεκινούν από τους όρχεις ή τις ωοθήκες. Σπάνια, αυτοί οι όγκοι μπορούν να ξεκινήσουν σε άλλα μέρη του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου.
- Πνευμονικό βλάστωμα, ένα σπάνιο είδος καρκίνου του πνεύμονα
- Ηπατοβλάστωμα και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, τύποι όγκων του ήπατος

### **Καρκίνος σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες**

Παρακάτω παρουσιάζονται οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου σε εφήβους, ηλικίας 15 έως 19 ετών (Cancer Statistics 2019; Close et al., 2019):

- Λέμφωμα Hodgkin (15%) και λέμφωμα Non-Hodgkin (8%)
- Όγκοι εκγεννητικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου των όρχεων (8%) και του καρκίνου των ωοθηκών (2%)
- Όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (10%)
- Καρκίνος του θυρεοειδούς (11%)
- Μελάνωμα (6%)
- Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) (8%)
- Σάρκωμα μαλακών ιστών (7%)
- Όγκοι οστών (7%), συμπεριλαμβανομένων του οστεοσαρκώματος και του σαρκώματος Ewing
- Οξεία μυελογενής λευχαιμία (4%)

### **2.2. Θεραπευτικές προσεγγίσεις**

Από τη στιγμή που η συστηματική θεραπεία για τον καρκίνο της παιδικής ηλικίας έγινε διαθέσιμη για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1950, έχει γίνει το σημείο αναφοράς για την επίτευξη επιτυχημένων αποτελεσμάτων για τους ασθενείς. Σε χώρες με υψηλό εισόδημα, η 5ετής επιβίωση έχει αυξηθεί σημαντικά από 30% στη δεκαετία του 1960 σε 80% τη δεκαετία του 2000, με την προσδοκία ότι τα

περισσότερα παιδιά με καρκίνο μπορούν πλέον να θεραπευτούν (Pritchard-Jones et al., 2013)

Τα παιδιά, με ελάχιστες εξαιρέσεις, ανταποκρίνονται πολύ καλύτερα στη θεραπεία και ανέχονται καλύτερα την εντατικοποίηση των χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Χρειάζονται όμως μακροχρόνια παρακολούθηση για τις απώτερες επιπλοκές.

Σκοπός της θεραπείας του καρκίνου της παιδικής ηλικίας δεν είναι μόνο η ίαση, αλλά και η διατήρηση της ποιότητας ζωής και της ψυχικής και κοινωνικής ευεξίας των νεαρών ασθενών.

Η πρόληψη και η διαχείριση επιπλοκών και τοξικότητας που σχετίζονται με τη θεραπεία ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με την ατομική εμπειρία αλλά και τη θεσμική πρακτική που ακολουθείται από κάθε Οργανισμό (Feusner et al., 2015).

Η συνεχιζόμενη ερευνητική δραστηριότητα στον τομέα της θεραπείας του παιδικού καρκίνου αλλά και οι ήδη υπάρχουσες θεραπευτικές επιλογές έχουν αυξήσει σημαντικά τη συνολική πιθανότητα επιβίωσης των νεαρών ασθενών με νεοπλασίες (Alcoser & Rodgers, 2003).

Οι στρατηγικές για τη θεραπεία του καρκίνου της παιδικής ηλικίας έχουν εξελιχθεί σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Πριν από χρόνια, η χειρουργική επέμβαση ήταν η μόνη επιλογή για τη θεραπεία του καρκίνου σε παιδιά. Πλέον, η θεραπευτική «φαρέτρα» περιλαμβάνει πληθώρα επιλογών ανάλογα τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου και συχνά οι θεραπείες χρησιμοποιούνται συνδυαστικά ή συμπληρωματικά η μια προς την άλλη και περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπεία, την ακτινοβολία, τις χειρουργικές επεμβάσεις, τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, την ανοσοθεραπεία και άλλες γονιδιακές θεραπείες (Alcoser & Rodgers, 2003).

### **3. Ανακουφιστική – Υποστηρικτική Φροντίδα στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας**

#### **3.1. Εννοιολογική προσέγγιση**

Η ανακουφιστική και υποστηρικτική φροντίδα αποτελούν δυο πεδία με μεγάλη σπουδαιότητα για την ογκολογία. Σαν υποστηρικτική φροντίδα ορίζεται η φροντίδα που στοχεύει στη βελτιστοποίηση της άνεσης, της λειτουργικότητας και της κοινωνικής υποστήριξης των ασθενών και των οικογενειών τους, σε κάθε στάδιο της

ασθένειας ανεξάρτητα εάν ο καρκίνος είναι ιάσιμος ή μη, ενώ αντίθετα η ανακουφιστική φροντίδα σαν τη φροντίδα που παρέχεται από την αρχή της θεραπείας, έχει τους ίδιους στόχους με την υποστηρικτική αλλά παρέχεται σε ανίατες μορφές καρκίνου (Fadul et al., 2009).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) πρότεινε τον ακόλουθο ορισμό για την ανακουφιστική φροντίδα: «Η ανακουφιστική φροντίδα είναι μια προσέγγιση που βελτιώνει την Ποιότητα ζωής των ασθενών (ενηλίκων και παιδιών) καθώς και των οικογενειών τους, που αντιμετωπίζουν προβλήματα που σχετίζονται με απειλητικές για τη ζωή ασθένειες. Προλαμβάνει και ανακουφίζει τον πόνο μέσω της έγκαιρης αναγνώρισης, της σωστής αξιολόγησης και της θεραπείας του καθώς και άλλων προβλημάτων, σωματικών, ψυχοκοινωνικών ή πνευματικών. Η αντιμετώπιση του «υποφέρειν» περιλαμβάνει τη φροντίδα ζητημάτων πέραν των σωματικών συμπτωμάτων. Η ανακουφιστική φροντίδα χρησιμοποιεί μια ομαδική προσέγγιση για την υποστήριξη των ασθενών και των φροντιστών τους. Αυτή περιλαμβάνει τόσο την αντιμετώπιση των πρακτικών αναγκών τους όσο και τη συμβουλευτική και τη στήριξη σε θέματα πένθους. Ουσιαστικά, προσφέρει ένα σύστημα υποστήριξης για να βοηθήσει τους ασθενείς να ζήσουν όσο το δυνατόν πιο ενεργά μέχρι το θάνατο » (WHO, 2020).

Η MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) ορίζει την υποστηρικτική φροντίδα ως «την πρόληψη και τη διαχείριση των δυσμενών επιπτώσεων του καρκίνου και της θεραπείας του. Αυτή η διαδικασία περιλαμβάνει τη διαχείριση των σωματικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων και των παρενεργειών της θεραπείας καθ' όλη την πορεία της εμπειρίας του καρκίνου, από τη διάγνωση έως την θεραπεία. Η ενίσχυση της αποκατάστασης, η πρόληψη δευτερογενούς καρκίνου, η επιβίωση και η φροντίδα στο τέλος της ζωής αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της υποστηρικτικής φροντίδας » (MASCC, 2021).

Σύμφωνα με τον Feusner και τους συνεργάτες του (2015) η υποστηρικτική φροντίδα αναφέρεται στο πρότυπο φροντίδας για την υποστήριξη ενός παιδιού ή ενός εφήβου κατά τη διάρκεια της ενεργού διαδικασίας της θεραπείας

Παρόλο που οι ορισμοί είναι σημαντικοί γιατί μας βοηθούν να οριοθετήσουμε τις έννοιες, μελέτες έχουν δείξει ότι η λέξη «ανακουφιστική» μπορεί να έχει αρνητική επιρροή στους ασθενείς και μπορεί να τους οδηγήσει ακόμη και σε καθυστέρηση στο να την αναζητήσουν και να δεχθούν τις απαραίτητες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που βιώνουν (Zimmermann et al., 2016).

Η χρήση του όρου υποστηρικτική φροντίδα προκαλεί λιγότερο άγχος σε σχέση με τον όρο ανακουφιστική φροντίδα τόσο στους ασθενείς όσο και στους ιατρούς, καθώς η έννοια της ανακουφιστικής φροντίδας είναι συνυφασμένη με την έννοια της παρηγορητικής φροντίδας (Fadul et al., 2009).

Ειδικά στην περίπτωση του καρκίνου, επειδή οι προσπάθειες πρέπει να επικεντρωθούν στην ανακούφιση των σωματικών συμπτωμάτων και των ψυχολογικών προβλημάτων των ασθενών και όχι στη συζήτηση περί ορισμών, ο ESMO (European Society For Medical Oncology) προτείνει τη χρήση του όρου «φροντίδα με επίκεντρο τον ασθενή» (Frampton et al., 2008) ο οποίος εμπερικλείει τόσο την υποστηρικτική όσο και την ανακουφιστική φροντίδα. Η παροχή βέλτιστης φροντίδας με επίκεντρο τον ασθενή συνεπάγεται παροχή εξατομικευμένης ανακουφιστικής και υποστηρικτικής φροντίδας σύμφωνα με τις μοναδικές ανάγκες του κάθε ασθενούς ξεχωριστά.

### **3.2. Αντικείμενο και περιεχόμενο ανακουφιστικής – υποστηρικτικής φροντίδας στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας**

Η έλευση των νέων θεραπειών για τον καρκίνο, τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης και το κόστος της φροντίδας, αναδεικνύει την ανάγκη να καθοριστούν και να ενσωματωθούν με μεγαλύτερη σαφήνεια υποστηρικτικές υπηρεσίες σε ολόκληρο το εύρος της νόσου (Berman et al., 2020). Προς το παρόν, η υποστηρικτική φροντίδα του καρκίνου βρίσκει εφαρμογές και εστιάζει στην αρχική διάγνωση και θεραπεία, καθώς και στο τέλος της ζωής. Όπως προαναφέραμε η MASCC ορίζει την υποστηρικτική φροντίδα ως «την πρόληψη και διαχείριση των αρνητικών επιπτώσεων του καρκίνου και της θεραπείας του». Πρόκειται για μια διαδικασία που περιλαμβάνει ολόκληρη την πορεία διαχείρισης του καρκίνου και απαιτεί την διεπιστημονική συμμετοχή πολλών ειδικοτήτων. Η βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα μπορεί να βοηθήσει στην ακριβή διάγνωση και διαχείριση και τελικά να βελτιώσει τα θεραπευτικά αποτελέσματα (Berman et al., 2020).

Τα ποσοστά θεραπείας των παιδιών με καρκίνο όπως προαναφέρθηκε έχουν αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Ωστόσο, αυτές οι θεραπευτικές αγωγές σχετίζονται με πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως πόνο, εμπύρετος ουδετεροπενία, ναυτία/έμμετος και βλεννογονίτιδα. Όλα αυτά μειώνουν την ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών και μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στη θεραπεία, όπως

καθυστέρηση ή μείωση των δόσεων επηρεάζοντας άμεσα την αποτελεσματικότητα του σχήματος. Επιπλέον, είναι γεγονός πως ορισμένα παιδιά με καρκίνο πεθαίνουν ως αποτέλεσμα αυτών των εντατικών θεραπειών. Καθώς τα ποσοστά θεραπείας συνεχίζουν να βελτιώνονται και λιγότερα παιδιά πεθαίνουν από την ίδια τη νόσο, η θνησιμότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία (TRM) γίνεται ολοένα και πιο σημαντική περιοχή για την περαιτέρω βελτίωση της συνολικής επιβίωσης μέσω της παροχής κατάλληλης ανακουφιστικής και υποστηρικτικής φροντίδας (Loeffen et al., 2019).

Η ανακουφιστική-υποστηρικτική φροντίδα προλαμβάνει ή ανακουφίζει από συμπτώματα δυσφορίας που προκαλούνται από απειλητικές για τη ζωή ιατρικές καταστάσεις και συγχρόνως βοηθάει τα παιδιά και τις οικογένειες να ζουν στο μέγιστο των δυνατοτήτων τους την καθημερινότητα τους ενώ παράλληλα αντιμετωπίζουν τόσο πολύπλοκα ιατρικά θέματα (Field & Behrman, 2003; Himmelstein, 2005).

Ο σημαντικός ρόλος που διαδραματίζει η υποστηρικτική φροντίδα στην επίτευξη των υψηλών ποσοστών ίασης και επιβίωσης των παιδιών και εφήβων από καρκίνο είναι αδιαπραγμάτευτος (Feusner, 2015). Έρευνες έχουν δείξει πως οι παιδιατρικοί ασθενείς είναι σε θέση να ανταπεξέλθουν καλύτερα στην εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας τους και στις υψηλές τοξικότητες που προκαλούνται από αυτήν σε σχέση με τους ενήλικες, γεγονός που καταδεικνύει την ανάγκη της ενίσχυσης των δράσεων της υποστηρικτικής φροντίδας που παρέχεται μέσα σε ένα θεραπευτικό περιβάλλον (Adamson, 2015).

Η υποστηρικτική και ανακουφιστική φροντίδα παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιτυχημένη διαχείριση του παιδικού καρκίνου. Οι λοιμώξεις, η ναυτία / έμετος και ο πόνος αποτελούν τρία μόνο παραδείγματα τομέων στους οποίους η υποστηρικτική φροντίδα έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο εξαιτίας της διεπιστημονικής προσέγγισης που ακολουθείται για την παροχή της (Cantrell & Ruble, 2011).

Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα που σχετίζονται με τις λοιμώξεις και τις μολύνσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας του παιδικού καρκίνου παραμένουν σοβαρά εμπόδια για την αποτελεσματικότητα της. Σχεδόν το 3% των παιδιών με πυρετό και ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους αναμένεται να πεθάνουν από σήψη, παρά την πρόοδο στον έλεγχο των λοιμώξεων (Basu et al., 2005).

Η αναγνώριση παιδιών με υψηλότερο κίνδυνο για σήψη υπήρξε σημαντική εξέλιξη κατά την παροχή της υποστηρικτικής φροντίδας και οδήγησε σε έγκαιρη και πιο



επιθετική θεραπεία για τους πιο ευάλωτους ασθενείς μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο τη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Santolaya, 2010).

Πολλές έρευνες υποστηρίζουν την αξία της ανακουφιστικής - υποστηρικτικής φροντίδας στην βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος και της ποιότητας ζωής των παιδιών και εφήβων με νεοπλασία. Σύμφωνα με την έρευνα του Sung και των συνεργατών του (2013) η αποτελεσματική παροχή υποστηρικτικής φροντίδας είχε ως μετρήσιμο αποτέλεσμα τη μείωση των λοιμώξεων σε παιδιά με ΟΜΛ. Άλλη μελέτη έδειξε πως το ποσοστό των παιδιών με καρκίνο που υπέφεραν από δύσπνοια και πόνο στο τελικό στάδιο της νόσου τους μειώθηκε σημαντικά όταν ελάμβαναν υποστηρικτική φροντίδα (Johnston & Vadeboncoeur, 2012).

Προκειμένου να διασφαλίσουμε πως οι ασθενείς με καρκίνο στην παιδική ηλικία λαμβάνουν τη βέλτιστη φροντίδα, οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες κρίνονται απαραίτητες καθώς διασφαλίζουν τη μέγιστη ποιότητα της παρεχόμενης φροντίδας υγείας και παράλληλα αξιολογούν τις ωφέλειες ή τις βλάβες από τη χρήση καθημερινών πρακτικών φροντίδας (Woolf et al., 1999).

Με την αύξηση της επιβίωσης, η υποστηρικτική φροντίδα έχει γίνει πολύ σημαντική για τη βελτίωση τόσο της βραχυπρόθεσμης όσο και της μακροπρόθεσμης νοσηρότητας και θνησιμότητας στα παιδιά με καρκίνο. Η ανάπτυξη και χρήση κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών υποστηρικτικής φροντίδας είναι επιτακτική για τη γεφύρωση του χάσματος ανάμεσα στις τρέχουσες ενδείξεις και στην καθημερινή πρακτική. Αν και σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί υπάρχουν ακόμα πολλά κεφάλαια της ανακουφιστικής - υποστηρικτικής φροντίδας που αφορούν τον καρκίνο της παιδικής ηλικίας και πρέπει να καλυφθούν (Loeffen et al., 2015).

Η ανακουφιστική - υποστηρικτική φροντίδα περιλαμβάνει πληθώρα τομέων στους οποίους μπορεί παρασχεθεί. Ενδεικτικά αναφέρονται οι παρακάτω (Feusner et al., 2015; Israels et al., 2013):

α) Εμπύρετος ουδετεροπενία - Η εμπύρετος ουδετεροπενία (FN) είναι μια συχνή, εν δυνάμει απειλητική για τη ζωή επιπλοκή στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας και συνήθως ως απόρροια της θεραπείας της υποκείμενης νεοπλασίας. Παρά τη συχνότητα εμφάνισής της, εκλείπουν οι έρευνες εκείνες στον παιδιατρικό πληθυσμό που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στον καθόρισμο κατάλληλων στρατηγικών διαχείρισης και έτσι η υποστηρικτική φροντίδα βασίζεται στις κατευθυντήριες γραμμές και τα πρωτόκολλα των ενηλίκων.

β) Υποστήριξη με μεταγγίσεις - Η μετάγγιση ως μέσον θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη νοσηρότητας σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Οι πάροχοι της υποστηρικτικής φροντίδας πρέπει να γνωρίζουν τους κινδύνους και τα οφέλη της μετάγγισης καθώς και τις κατάλληλες πρακτικές μετάγγισης σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς.

γ) Σύνδρομο Λύσης Όγκου - Το σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) αποτελεί μια μεταβολική επιπλοκή που προκαλείται εξαιτίας της ταχείας λύσης των καρκινικών κυττάρων και ως εκ τούτου παρατηρείται συχνότερα σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς με μεγάλους όγκους ή/και εξαιρετικά ευαίσθητους στην κυτταροτοξική θεραπεία όπως η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) και το μη Hodgkin λέμφωμα (NHL). Το TLS μπορεί να περιλαμβάνει μεταβολικές επιπλοκές που σχετίζονται με υπερκαλιαιμία, υπερφωσφαταιμία(με επακόλουθη υποκαλιαιμία) και υπερουριχαιμία.

δ) Νευρολογικές επείγουσες καταστάσεις και νευροτοξικότητα - Οι νευρολογικές επιπλοκές του καρκίνου και της θεραπείας του είναι συχνές και μπορεί να προκύψουν εξαιρετικά γρήγορα σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς. Μερικές από αυτές τις επιπλοκές μπορούν να εμφανιστούν ως αναδυόμενες καταστάσεις που απαιτούν ταχεία διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση. Έκτακτες καταστάσεις όπως συμπίεση του νωτιαίου μυελού, οξεία μεταβολή στην ψυχική κατάσταση, η αυξημένη ενδοκράνια πίεση και το εγκεφαλικό επεισόδιο περιλαμβάνονται σε αυτές. Ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην οξείες νευροτοξικές δράσεις κοινών χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

ε) Υπερλευκοκυττάρωση - Η υπερλευκοκυττάρωση (HL) ορίζεται ως ο αριθμός των λευκοκυττάρων του αίματος(WBC) σε συγκέντρωση  $> 100 \times 10^9 / L$  και στους παιδιατρικούς ασθενείς εμφανίζεται συνήθως σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL), οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML) και χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML). Αν και σημαντική πρόοδος έχει γίνει στη θεραπεία παιδιατρικής λευχαιμίας, η HL συνεχίζει να αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρο θάνατο και για μειωμένη συνολική επιβίωση. Ασθενείς με HL κινδυνεύουν από οξείες επιπλοκές που οφείλονται στον γρήγορο πολλαπλασιασμό των λευκαϊκών βλαστών Είναι σημαντικό να εξεταστούν τα πιθανά κατώτατα όρια WBC στα οποία απαιτούν οι μικροί ασθενείς συμπληρωματικά μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας σε μια προσπάθεια να μειωθούν οι δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας.

στ) Θρομβωτικές διαταραχές - Ο θρομβοεμβολισμός αποτελεί μια εύκολα αναγνωρίσιμη επιπλοκή του καρκίνου στα παιδιά, με σημαντικές κλινικές και θεραπευτικές συνέπειες. Η ακριβής επίπτωση δεν είναι γνωστή και υπάρχει μεγάλη διακύμανση στις αναφερόμενες τιμές. Ο θρομβοεμβολισμός μελετήθηκε εκτενέστερα στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία αλλά επίσης επηρεάζει παιδιά με άλλους τύπους καρκίνου. Οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την παρουσία ή δυσλειτουργία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, την κληρονομική θρομβοφιλία, τη χρήση ασπαραγινάσης και στεροειδών, τη μεγαλύτερη ηλικία και ενδοθωρακική ή μεταστατική ασθένεια. Οι ανατομικές περιοχές που επηρεάζονται συχνότερα είναι το κεντρικό νευρικό σύστημα στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και οι φλέβες του άνω άκρου που συνδέονται συχνά με ένα κεντρικό φλεβικό καθετήρα. Τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν έλεγχο των ασυμπτωματικών ασθενών ή χορήγηση προφυλακτικής αντιπηκτικής αγωγής στους παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο. Επιπροσθέτως, απαιτείται έρευνα για την καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας της θρόμβωσης στον παιδικό καρκίνο και για τη βελτιστοποίηση τόσο της θεραπείας όσο και της πρόληψης.

ζ) Διαχείριση πόνου - Ο πόνος αποτελεί το πιο κοινό και συχνά αναφερόμενο σύμπτωμα σε παιδιά με καρκίνο. Η αναγνώριση και αντιμετώπιση του πόνου αποτελούν βασικές πτυχές της υψηλής ποιοτικής φροντίδας των μικρών ασθενών. Η ικανότητα αξιολόγησης του πόνου στα παιδιά όλων των ηλικιών και η αναγνώριση και διάγνωση των διαφορετικών τύπων πόνου είναι μια επιτακτική ανάγκη για την παροχή ανακουφιστικής/υποστηρικτικής φροντίδας, και πολλά εργαλεία και κλίμακες αξιολόγησης για τον πόνο χρησιμοποιούνται προς αυτήν την κατεύθυνση.

η) Ναυτία και έμετος - Η ναυτία και ο έμετος που προκαλείται από τη δράση της αντινεοπλασματικής θεραπείας μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής και αποτελεί ένα διαδεδομένο και ενοχλητικό σύμπτωμα που σχετίζεται με τη θεραπεία που λαμβάνουν τα παιδιά με καρκίνο. Η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει ναυτία και έμετο (CINV) ως αποτέλεσμα μεταβολικών διαταραχών, διατροφικής εξάντλησης και ανορεξίας, διαταραχή της ψυχικής κατάστασης και της παρατεταμένης νοσηλείας και της δυνητικά φτωχής συμμόρφωσης ή απόσυρσης από την θεραπευτική αγωγή. Παρά τις εξελίξεις στη φαρμακευτική και μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου, η πρόληψη του CINV παραμένει ένα ιδιαίτερα σημαντικό ζήτημα στον παιδιατρικό πληθυσμό όπου οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες περιορίζονται από την έλλειψη ισχυρών στοιχείων. Λίγες

μελέτες έχουν διενεργηθεί σε παιδιά και τα αποτελέσματα λαμβάνονται από κλινικές μελέτες ενηλίκων δεν μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα σε μικρά παιδιά, καθώς ο μεταβολισμός και οι παρενέργειες των φαρμάκων διαφέρουν.

θ) Στοματίτιδα/Βλεννογονίτιδα - Η στοματική βλεννογονίτιδα αποτελεί μία από τις πιο συχνές και ενοχλητικές παρενέργειες της θεραπείας με καρκίνο και είναι αποτέλεσμα βλάβης του βλεννογόνου του γαστρεντερικού σωλήνα λόγω της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας. Η βλεννογονίτιδα χαρακτηρίζεται από στοματικό ερύθημα, έλκος και πόνο. Η ογκολογική ομάδα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να αξιολογήσει προληπτικά και να διαχειριστεί την στοματική υγεία των παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών πριν και κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία του καρκίνου.

ι) Διατροφή - Η αξιολόγηση της διατροφής και οι διατροφικές παρεμβάσεις είναι σημαντικό συστατικό της υποστηρικτικής φροντίδας που συχνά παραβλέπεται ως μέρος των προτύπων της φροντίδας του καρκίνου. Πολλές έρευνες έδειξαν ότι έως και το 50% των παιδιών και των εφήβων με καρκίνο παρουσιάζουν υποσιτισμό.

Η κακή διατροφική κατάσταση έχει συσχετιστεί με μειωμένη επιβίωση και αύξηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών από τη θεραπεία σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, οξεία μυελογενή λευχαιμία, ραβδομυοσάρκωμα και οστεοσάρκωμα.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες τονίζουν την σημασία της προληπτικής διατροφικής παρέμβασης έτσι ώστε να αποφευχθεί η εμφάνιση υποσιτισμού, η οποία μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στην ανάγκη χορήγησης φαγητού μέσω εντερικού σωλήνα σίτισης. Η αξιολόγηση της διατροφής και η διατροφική παρέμβαση αποτελούν ένα συστατικό της υποστηρικτικής φροντίδας που θα πρέπει να προσφέρεται σε όλο το φάσμα της φροντίδας του καρκίνου για τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων καθώς και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των μικρών ασθενών.

κ) Πρόληψη λοιμώξεων - Παρά το ότι η σημαντική πρόοδος στα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας για την αντιμετώπιση πολλών παιδικών καρκίνων έχει οδηγήσει σε βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης, οι ευκαιριακές λοιμώξεις συνεχίζουν να μαστίζουν αυτόν τον ευάλωτο πληθυσμό, ειδικά με την εντατικοποίηση της θεραπείας. Η έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής και αντιμυκητιασικής αγωγής σε ασθενείς με υποψία λοίμωξης βοήθησαν στον περιορισμό της συνεπειών αυτής. Ωστόσο, οι λοιμώξεις παραμένουν η κύρια αιτία θνησιμότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία. Οι

προληπτικές παρεμβάσεις αποτελούν μια δράση με στόχο να μειωθεί η επίπτωση των λοιμώξεων και έτσι να οδηγήσει σε μείωση της θνησιμότητας.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα προσπαθήσουμε να προσεγγίσουμε την παροχή ανακουφιστικής – υποστηρικτικής φροντίδας για την αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και του έμετου και της βλεννογονίτιδας/στοματίτιδας σε παιδιά με καρκίνο.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **4. Μεθοδολογία της έρευνας**

#### **4.1. Σκοπός της εργασίας**

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διενέργεια μιας επικαιροποιημένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης από δημοσιευμένα διεθνή επιστημονικά άρθρα και μελέτες για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων παραγόντων που σχετίζονται με την αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και του εμέτου και της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία κατά την παροχή ανακουφιστικής – υποστηρικτικής φροντίδας.

#### **4.2. Ερευνητικοί στόχοι**

Οι επιμέρους στόχοι της μελέτης είναι:

α) Να διερευνήσει το ρόλο της ανακουφιστικής φροντίδας και της υποστηρικτικής αγωγής στην αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και του εμέτου και της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία.

β) Να αναδείξει τους παράγοντες εκείνους –χημικούς ή φυσικούς- που οδηγούν στα βέλτιστα θεραπευτικά αποτελέσματα(καταστολή ή ύφεση) κατά την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του πόνου, της ναυτίας και του εμέτου και της στοματικής βλεννογονίτιδας στον καρκίνο της παιδικής ηλικίας

γ) Να αναδείξει τους παράγοντες εκείνους που εμπλέκονται στην πρόληψη του πόνου, της ναυτίας και του εμέτου και της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία.

#### **4.3 Σχεδιασμός της έρευνας**

Διενεργήθηκε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση. Χρησιμοποιήθηκαν οι δημοσιευμένες μελέτες και άρθρα της διεθνούς και εγχώριας βιβλιογραφίας που αφορούν την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων παραγόντων που σχετίζονται με την αντιμετώπιση του πόνου, της ναυτίας και του εμέτου και της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία, κατά την παροχή ανακουφιστικής-υποστηρικτικής φροντίδας.

Χρησιμοποιήθηκαν «λέξεις-κλειδιά» και όροι όπως “child or children or pediatric or paediatric or adolescent or childhood”, “mucositis or stomatitis or oromucositis or oral mucositis”, “nausea and vomiting or emesis”, “management or relief or treatment”, “palliative and supportive care” και συνδυασμοί αυτών και φράσεις όπως “childhood cancer and treatment of pain” “ childhood cancer and treatment of mucositis”, childhood cancer and treatment of nausea/vomiting”, “palliative and supporting care in children with cancer” κ.τ.λ.για τον εντοπισμό της συναφούς βιβλιογραφίας.

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας διεξήχθη χρησιμοποιώντας τις βάσεις δεδομένων Medline/ Pubmed, Google Scholar, Embase, ηλεκτρονικές «πύλες» όπως Sciencedirect, Researchgate, , αλλά και αναζήτηση σε γραπτές εργασίες, διδακτορικές διατριβές και σε παραπομπές που προέκυψαν μέσα από τις υπό μελέτη δημοσιεύσεις, κυρίως μετά το 2015. Προγενέστερες δημοσιεύσεις χρησιμοποιήθηκαν για να ενισχύσουν επιστημονικά τα αποτελέσματα καθώς και για να προσδιορίσουν το εννοιολογικό πλαίσιο της εργασίας.

Εξετάσθηκαν οι δημοσιεύσεις μέχρι και 15/5/2021. Ως κριτήρια αποκλεισμού τέθηκαν η μη χρήση της αγγλικής ή της ελληνικής γλώσσας στη δημοσίευση αλλά και όσες από αυτές δεν αφορούσαν τα παιδιά και τους εφήβους καθώς και το ανθρώπινο είδος συνολικά.

Η συνάφεια των μελετών και των άρθρων πραγματοποιήθηκε από την συγγραφέα χρησιμοποιώντας μια ιεραρχική προσέγγιση βασισμένη στον τίτλο, την περίληψη και το πλήρες περιεχόμενο. Στη συνέχεια προβήκαμε σε εκτίμηση της ετερογένειας των μελετών και έγινε σύγκριση και εκτίμηση του βαθμού ομοιότητας. Τέλος, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανασκόπησης καθώς και τα κύρια ευρήματα της εργασίας.

## **5. Αποτελέσματα**

## **5.1. Ανακουφιστική – υποστηρικτική φροντίδα σε παιδιά με καρκίνο**

Η θεραπεία του καρκίνου στην παιδική ηλικία είναι μακρά και τραυματική για όλους τους εμπλεκόμενους: παιδιά, μέλη της οικογένειας και επαγγελματίες υγείας. Παρά τη χρήση όλων των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, η σωματική, ψυχολογική, κοινωνική και πνευματική καταπόνηση των παιδιών είναι σίγουρη κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ωστόσο, όλα τα παιδιά που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο μπορεί να επωφεληθούν από την ανακουφιστική και υποστηρικτική φροντίδα κατά τη διάρκεια της νόσου (Silva et al., 2018).

Είναι πολύ σημαντικό να κατανοήσουμε τη σημασία του πρώιμου σχεδιασμού και της εφαρμογής του πλάνου της ανακουφιστικής- υποστηρικτικής φροντίδας, σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο προκειμένου να επιτύχουμε έναν αποτελεσματικό έλεγχο των συμπτωμάτων καθώς και για να κατανοήσουμε το πότε πρέπει να αναζητήσουμε διαφορετικές ή εναλλακτικές παρεμβάσεις βάσει τεκμηρίωσης (Silva e Sousa et al., 2019).

Πολλοί παιδιατρικοί ογκολογικοί ασθενείς αντιμετωπίζουν μη ικανοποιητική διαχείριση σωματικών και ψυχοκοινωνικών συμπτωμάτων και υποστήριξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Οι έρευνες δείχνουν ότι αυτές οι ανεπάρκειες θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με την έγκαιρη έναρξη της παροχής ανακουφιστικής – υποστηρικτικής φροντίδας (Farooki et al., 2020; Wolfe et al., 2008).

Η ανακουφιστική φροντίδα περιλαμβάνει όλες εκείνες τις διαδικασίες κατά τις οποίες παρέχεται φροντίδα σε όλες τις πιθανές της διαστάσεις στους μικρούς ασθενείς. Ξεκινούν με τη διάγνωση του καρκίνου και τελειώνουν με την ίαση ή τη φροντίδα στο τέλος της ζωής (Mojen et al., 2017).

Η υποστηρικτική και ανακουφιστική φροντίδα παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιτυχημένη διαχείριση του παιδικού καρκίνου. Η στοματίτιδα, η ναυτία / έμετος και ο πόνος αποτελούν τρία παραδείγματα τομέων στους οποίους η ανακουφιστική - υποστηρικτική φροντίδα έχει σημειώσει σημαντική πρόοδο εξαιτίας της διεπιστημονικής προσέγγισης που ακολουθείται για την παροχή της (Cantrell & Ruble, 2011) και αποτελεί μια βασική συνιστώσα της θεραπευτικής αντιμετώπισης των συμπτωμάτων του καρκίνου σε παιδιά και εφήβους.

## **5.2. Αντιμετώπιση του πόνου στα παιδιά και τους εφήβους με νεοπλασία**

Ο πόνος μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στη φροντίδα των παιδιών με καρκίνο. Οι μικροί ασθενείς δεν πρέπει να υποφέρουν από τον πόνο δίχως να γίνεται ότι είναι δυνατόν για την ανακούφιση του. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση του πόνου συνιστά μαζί με την πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και τη θεραπεία τις βασικές προτεραιότητες του Π.Ο.Υ. για τα παιδιά με καρκίνο (WHO, 1998). Ο πόνος είναι ένα κοινό και σοβαρό σύμπτωμα του παιδιατρικού καρκίνου και ως τέτοιο αναγνωρίζεται τόσο από τα παιδιά όσο και από τους γονείς τους. Ο τύπος και η βαρύτητα του πόνου που αντιμετωπίζουν τα παιδιά παρουσιάζει διαφορετικές μορφές και ποικίλλει από οξύ, σχετιζόμενο με τη διαδικασία, πόνο έως προοδευτικό, χρόνιο πόνο που σχετίζεται με την εξέλιξη της νόσου ή τα επακόλουθα της θεραπείας (Mercadante, 2004). Τα φαρμακευτικά σκευάσματα αποτελούν το βασικό παράγοντα για την ανακούφιση από τον πόνο. Τα αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι παρά τη χρήση στρατηγικών διαχείρισης του πόνου που σχετίζεται με τον καρκίνο, η αντιμετώπιση του εξακολουθεί να αποτελεί ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα για τα παιδιά κατά τη διάρκεια της θεραπείας αλλά και κατά την περίοδο της ανάρρωσης (Tutelman et al., 2018). Παρά την αυξανόμενη ευαισθητοποίηση της επιστημονικής κοινότητας και των διαφόρων Οργανισμών σχετικά με τις αιτίες και τη θεραπεία του πόνου σε παιδιά με καρκίνο, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αποτελεσματική διαχείριση του (Friedrichsdorf & Nugent, 2013).

Η παροχής ανακουφιστικής – υποστηρικτικής φροντίδας για την αντιμετώπιση του πόνου αποτελεί μια προσέγγιση με στόχο να διασφαλίσει την ποιότητα ζωής των παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών μέσω της πρόληψης και της ανακούφισης από τον πόνο που βιώνουν.

### **5.2.1. Εννοιολογική προσέγγιση του πόνου – ταξινόμηση πόνου- καρκινικός πόνος**

Ο πόνος σύμφωνα με τον νέο ορισμό της η IASP (International Association for the Study of Pain) του 2020 αποτελεί «μια δυσάρεστη αισθητηριακή και συναισθηματική εμπειρία που σχετίζεται ή μοιάζει να σχετίζεται με πραγματική ή δυνητική καταστροφή των ιστών». Ο ορισμός αυτός επεκτείνεται με την προσθήκη έξι βασικών σημείων προκειμένου να οριοθετηθεί καλύτερα το πλαίσιο του πόνου (Raza et al., 2020). Πιο συγκεκριμένα, ο πόνος αποτελεί μια προσωπική εμπειρία που επηρεάζεται από βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Τα άτομα



μαθαίνουν την έννοια του πόνου μέσα από τις εμπειρίες της ζωής τους. Ο πόνος και η συνήθεια είναι δυο διαφορετικά φαινόμενα. Ο πόνος δεν μπορεί να συναχθεί μόνο από τη δραστηριότητα στους αισθητήριους νευρώνες. Η αναφορά ενός ατόμου για μια εμπειρία του ως πόνος πρέπει να γίνεται σεβαστή. Αν και ο πόνος συνήθως εξυπηρετεί έναν προσαρμοστικό ρόλο, μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία και την κοινωνική και ψυχολογική ευημερία. Η λεκτική περιγραφή είναι μόνο μία από τις πολλές συμπεριφορές που εκφράζουν πόνο και τέλος, η αδυναμία επικοινωνίας δεν αναιρεί την πιθανότητα ότι ένας άνθρωπος ή ένα μη ανθρώπινο όν βιώνει πόνο (Raza et al., 2020).

Ο πόνος ταξινομείται με βάση τη διάρκεια του ως οξύς πόνος, χρόνιος πόνος, παροξυσμικός και ανθεκτικός πόνος. Ο οξύς πόνος έχει γρήγορη έναρξη και συνήθως διαρκεί λιγότερο από 3 έως 6 μήνες ενώ ο χρόνιος πόνος διαρκεί περισσότερο από 3 έως 6 μήνες και είναι επίμονος. Ο παροξυσμικός πόνος ορίζεται ως « η παροδική επιδείνωση του πόνου που συμβαίνει σε συνδυασμό με καλά ελεγχόμενο πόνο στο παρασκήνιο» (Brant et al., 2017). Είναι η έντονη αύξηση του πόνου που έχει ξαφνική έναρξη. Με τη σειρά του ταξινομείται σε περιστασιακό, αυτόματο ή πόνο «μετά το τέλος της δόσης». Ο ανθεκτικός πόνος είναι αυτός που δεν ανακουφίζεται με τις διαθέσιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις (Russo & Sundaramurth, 2019).

Με βάση τη φυσιολογία, ο πόνος μπορεί να είναι αλγαισθητικός, νευροπαθητικός ή συνδυασμός αυτών των δυο. Ο αλγαισθητικός πόνος με τη σειρά του χωρίζεται σε σωματικό και σπλαχνικό πόνο (Russo & Sundaramurth, 2019).

Ο αλγαισθητικός πόνος προκαλείται από τον τραυματισμό των ιστών ως αποτέλεσμα μηχανικής, θερμικής ή χημικής επίδρασης. Ο τραυματισμός του ιστού ενεργοποιεί τους αλγοϋποδοχείς στο δέρμα, στους μαλακούς ιστούς, στους σκελετικούς μύες, στα οστά και σε ορισμένα σπλάχνα ως προειδοποιητικό σήμα για τον οργανισμό. Τα σήματα αυτά ταξιδεύουν μέσω περιφερειακών αισθητικών νευρώνων και φτάνουν στο ΚΝΣ. Η πρώτη επεξεργασία του σήματος γίνεται στο νωτιαίο μυελό ή στο στέλεχος του εγκεφάλου, πριν από τη μεταβίβαση σε υπερνωτιαίες δομές, όπου τελικά αυτά ερμηνεύονται από τον σωματοαισθητικό φλοιό. Η διαδικασία αποτελεί τη λεγόμενη ανιούσα οδό του πόνου, η οποία αποτελεί τον θεραπευτικό στόχο των οπιοειδών (Malhotra & Maurer, 2015; Brant et al., 2017; Russo & Sundaramurthi, 2019). Από άποψη φυσιολογίας του πόνου, τώρα, ο αλγαισθητικός (nociceptive) έχει διαπιστωθεί ότι οφείλεται, όπως προαναφέρθηκε, στον χημικό, μηχανικό ή και θερμικό ερεθισμό των ιστών με αποτέλεσμα την

ενεργοποίηση εξειδικευμένων ενδοκυττάρων μεταβολικών μονοπατιών στα οποία εμπλέκονται οι υποδοχείς του N-μέθυλ-d-ασπαρτικού (N-Methyl-d-aspartate receptors, NMDA receptors) οι οποίοι προωθούν τη συνέχιση του αλγαισθητικού πόνου (μειώνοντας την φυσιολογική κεντρικού τύπου αναστολή του πόνου) μέσω μοριακών μηχανισμών που περιλαμβάνουν θετική ανατροφοδότηση. Για τον λόγο αυτόν, όπως θα δούμε αναλυτικότερα και παρακάτω στην παρούσα εργασία, τα φάρμακα που δρουν ως ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την ανάγκη χρήσης οπιοειδών φαρμάκων στο παιδί, διότι μειώνουν το κατώφλι ανοχής κι έτσι προωθούν την κεντρικού τύπου αναστολή του πόνου που φυσιολογικά ενεργοποιεί ο οργανισμός σε συνθήκες οξέος stress από πόνο (Collins & Walker, 2006).

Στον αντίποδα του αλγαισθητικού πόνου βρίσκεται ο νευροπαθητικός (neuropathic) πόνος. Κάθε διαδικασία που προκαλεί βλάβη στα νεύρα, όμως μεταβολικές, τραυματικές, λοιμώδεις, ισχαιμικές, τοξικές ή ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες παθολογικές καταστάσεις, μπορεί να οδηγήσει σε νευροπαθητικό πόνο (Βρυώνης, n.d.). Ο νευροπαθητικός πόνος έχει τη φυσιολογική αιτιολογία του στη διακοπή των διαφόρων μονοπατιών νευρωνικής σηματοδότησης στο περιφερικό, αυτόνομο και κεντρικό νευρικό σύστημα (ανάλογα με το πού βρίσκεται κάθε φορά ο όγκος ή ανάλογα με την γεωγραφική εντόπιση του νευρικού τραυματισμού (σε περίπτωση που ο πόνος οφείλεται σε τραυματισμό κάποιου νεύρου)- οφειλόμενο είτε σε μηχανική βλάβη είτε σε νευροτοξική βλάβη συγκεκριμένων φαρμακολογικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων όπως είναι η βινκριστίνη (vincristine) (Baron et al., 2010; Nama et al., 2020; Gomber et al., 2010). Η βλάβη αυτή των νευρικών απολήξεων ή και του σώματος των νεύρων έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση φλεγμονωδών σηματοδοτικών μονοπατιών μέσα στα νευρικά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης διαύλων νατρίου πάνω στους τραυματισμένους νευρώνες. Έτσι, το κατώφλι ενεργοποίησης των διαύλων νατρίου χαμηλώνει (μειώνεται) και η ενεργοποίηση των αλγαισθητικών υποδοχέων (NMDA υποδοχέων) προάγεται, ταυτόχρονα με την (ευκολότερη πλέον) ενεργοποίηση των νευροπαθητικών. Το γεγονός αυτό σημαίνει ότι η ενεργοποίηση του νευροπαθητικού πόνου είναι ίσως περιπλοκότερη από αυτήν του αλγαισθητικού, γιατί περιλαμβάνει και τον ίδιο τον αλγαισθητικό πόνο με σωρεία νευρικών, χημικών και μοριακών ερεθισμάτων. Παράλληλα, η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι στη φυσιολογία του νευροπαθητικού πόνου συμμετέχει και η δράση ορισμένων νευροδιαβιβαστών όπως

είναι η σεροτονίνη και ορμονών όπως η νορεπινεφρίνη, έτσι ώστε, στην κλινική πράξη, μέσω της δράσης των αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή και νορεπινεφρίνης (που χορηγούνται στα παιδιά αυτά μέσω φαρμακευτικής αγωγής, π.χ. ντουλοξετίνη, βενλαφαξίνη κ.α.), η ένταση του πόνου μετριάζεται σημαντικά. (Portenoy et al., 2005 ). Να αναφερθεί επιπλέον ότι ο νευροπαθητικός πόνος έχει κλινική έκφραση διαφορετική του αλγαισθητικού, γιατί μπορεί να εκδηλωθεί στο παιδί ως αίσθηση μυρμηγκιάσματος, κνησμού (φαγούρας), καψίματος, τρυπήματος με πολλές βελόνες, καθώς και ενός βαθέως πόνου μεγάλης οξύτητας, συνοδευόμενος από αλλωδυνία, αλλαγές στην αίσθηση της θερμοκρασίας και μείωση του κατωφλίου του πόνου (με αποτέλεσμα την υπερβολική αίσθηση πόνου, ακόμα και με το παραμικρό άγγιγμα) (Chong & Bajwa, 2003 ).

Ο καρκινικός πόνος μπορεί να είναι είτε αλγαισθητικός, είτε νευροπαθητικός ή συνδυασμός και των δύο. Αυτό συμβαίνει διότι στον μεν αλγαισθητικό πόνο, η αιτιολογία μπορεί να είναι χημική (λόγω της υπερσυσσώρευσης διαφόρων χημικών διαμεσολαβητών, προφλεγμονωδών και φλεγμονωδών κυτταροκινών κ.α. στο σημείο του πόνου), μηχανική (λόγω συμπίεσης ή στραγγαλισμού κάποιου οργάνου από τον πρωτοπαθή όγκο ή τις μεταστάσεις αυτού) ή και θερμική (λόγω ακτινοθεραπείας στην οποία το παιδί μπορεί να υποβάλλεται) διέγερση των ιστών, ενώ στον νευροπαθητικό, η αιτιολογία αφορά συνήθως την παρουσία του πρωτοπαθούς όγκου ή κάποιων μεταστατικών συμπαγών μαζών εντός του νευρικού συστήματος που πιέζουν τα μεγάλα νεύρα και αγγεία πολλές φορές συνθλίβοντάς τα ή φτάνοντας μέχρι και τα οστά (Feusner et al., 2015). Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη καρκινικού πόνου είναι περίπλοκοι και περιλαμβάνουν μια σειρά αλλαγών στα επίπεδα των κυττάρων, των ιστών και των συστημάτων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του πολλαπλασιασμού και της ανάπτυξης των όγκων (Russo & Sundaramurthi, 2019). Είναι σημαντικό να γνωρίζουμε πως κάθε πόνος που εμφανίζεται σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο δε θεωρείται καρκινικός και για αυτόν τον λόγο είναι σημαντικό να προσδιοριστεί εάν ο πόνος που αισθάνεται ο ασθενής προκαλείται από τον όγκο, σχετίζεται με τις θεραπείες ή σε άλλες συνυπάρχουσες καταστάσεις, προκειμένου να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία (Caraceni & Shkodra, 2019).

Η αξιολόγηση και η διαχείριση του πόνου στα παιδιά που πάσχουν από κάποια μορφή νεοπλασία αποτελεί σημαντική ευθύνη κάθε επαγγελματία υγείας. Οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η διαβάθμιση

(ένταση) του πόνου που βιώνει ένα παιδί που πάσχει από καρκίνο έχει άμεση σχέση με την κλινική του εικόνα, τη σταδιοποίηση της νόσου, το αν λαμβάνει ή όχι σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας ή άλλου τύπου συστηματική αγωγή η οποία μπορεί να επιδρά στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (Plummer et al, 2017), καθώς και άλλους παράγοντες γενικότερης αιτιολογίας όπως είναι η φυσική εξέλιξη της νόσου (το αν εξελίσσεται ή όχι ραγδαία), ο εντοπισμός του πρωτοπαθούς όγκου (κατά πόσον βρίσκεται ή όχι σε σημείο που παρεμποδίζεται η κινητικότητα ή η κατάκλιση του παιδιού) και η γενικότερη ψυχολογική κατάσταση του παιδιού -σε περίπτωση που ο πόνος έχει αίτια ψυχογενή (Tutelman et al., 2018; Cleve et al., 2012). Ενδεικτικά μάλιστα, σε ό,τι αφορά την τοπολογία του πόνου, μία πρόσφατη μελέτη υποστήριξε ότι από το σύνολο των παιδιών με καρκίνο, περίπου το 31% υπέφερε από πονοκεφάλους, και το 20% με 30% από πόνους στην κοιλιακή χώρα, το κάτω μέρος της μέσης, τους μηρούς, τις κνήμες και τον άκρο πόδα (Van Cleve, 2012).

Επίσης, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και ο χαρακτήρας του πόνου, δηλαδή το αν είναι συνεχής ή διακοπτόμενος και το αν σχετίζεται με ιατρικές παρεμβάσεις στον οργανισμό του παιδιού (Patterson, 1992), αλλά και η ηλικία στην οποία βρίσκεται το παιδί, αφού μελέτες έχουν δείξει ότι τα βρέφη αναγνωρίζουν τον πόνο ως μια επιφανειακού τύπου παρόρμηση (Fitzgerald, 2000), τα νήπια ανιχνεύουν την αίσθηση του πόνου από την ηλικία των 18 μηνών, είναι σε θέση να δείξουν σε ποιο σημείο πονούν στην ηλικία περίπου των 4 ετών, και στις σχολικές ηλικίες 6-11 ετών όχι μόνο αναγνωρίζουν τον ακριβή εντοπισμό του, αλλά εσωτερικεύουν κιόλας συναισθηματικά την αιτιολογία του, υποστηρίζοντας ότι τα ίδια είναι υπεύθυνα για τον πόνο τους, που τους έχει επιβληθεί από άτομα του στενού τους οικογενειακού περιβάλλοντος ως μορφή τιμωρίας (Esteve & Marquina-Aponte, 2012). Οι έφηβοι είναι σε θέση να κατανοήσουν την πολυδιάστατη φύση του πόνου και το γεγονός ότι μπορεί να οφείλεται τόσο σε σωματικούς όσο και ψυχολογικούς παράγοντες και επομένως συχνά μπορούν να διδαχθούν στρατηγικές αντιμετώπισης του ευκολότερα (Malhotra & Maurer, 2015).

Από την ηλικία του παιδιού εξαρτάται και η επιλογή μεθόδου κλινικής αξιολόγησης της έντασης του πόνου- στα αποτελέσματα της οποίας κατά κανόνα βασίζεται και το είδος της αναλγητικής αγωγής που θα χορηγηθεί στο παιδί (φαρμακευτική ή συντηρητική). Για την κλινική αυτή αξιολόγηση, υπάρχουν καταρτισμένες ειδικές σταθμισμένες κλίμακες(σχεδιασμένες κατάλληλα για κάθε ηλικία), ωστόσο μια

πλήρης κλινική αξιολόγηση του παιδιού (του βρέφους) που πονάει περιλαμβάνει τυπικά την εκτίμηση των εκφράσεων του προσώπου (ιδιαίτερα κατά τη βρεφική ηλικία, που η σηματοδότηση του πόνου εκφράζεται μέσω της σύσπασης των μυών του προσώπου) (Izard et al., 1987) π.χ. μέσω της κλίμακας πόνου Wong-Baker (Wong-Baker Faces Pain Scale), μέσω των έκτακτων κινήσεων των ποδιών (κλωτσιές στον αέρα), της καμπύλωσης της πλάτης, του κλάματος που δεν ανακουφίζεται με τα συνήθη παρηγορητικά μέσα (Krechel & Bildner 1995; Merkel et al., 1997), αλλά και της κλινικής παρατήρησης φυσιολογικών αλλαγών όπως είναι η αύξηση του καρδιακού ρυθμού και της αρτηριακής πίεσης (Sweet & McGrath, 1998). Εκτός φυσικά από την κλίμακα του Wong-Baker, υπάρχει σήμερα διαθέσιμη μια πληθώρα από κλινικά εργαλεία αξιολόγησης του πόνου, τα οποία ταξινομούνται ανάλογα με την ηλικία αλλά και ανάλογα με τη μέθοδο αξιολόγησης σε: (α) κλίμακες πόνου, (β) ημερολόγια και ερωτηματολόγια καταγραφής του πόνου και (γ) εργαλεία που στηρίζονται στην αλλαγή της συμπεριφοράς των παιδιών όταν πονούν (Cohen et al, 2008).

### **5.2.2.Φαρμακευτική αντιμετώπιση του πόνου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο**

Η κλίμακα πόνου του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)(WHO,1998) αφορά τα τρία στάδια αναλγησίας και τον τρόπο με τον οποίο η φαρμακευτική αγωγή εξελίσσεται ανάλογα την ένταση του πόνου. σχετικά με τη διαχείριση του πόνου στα παιδιά με καρκίνο. Στην κλίμακα αυτή χρησιμοποιείται ως οπιοειδές φάρμακο αναφοράς η μορφίνη ως το πιο καλά μελετημένο και εύκολα διαθέσιμο οπιοειδές φάρμακο στα παιδιά με καρκίνο (Feusner et al., 2015): Η κλίμακα αυτή βασίζεται στις εξής τέσσερις θεμελιώδεις αρχές της φαρμακοθεραπείας που ισχύουν πάντα για τους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς (Feusner et al., 2015):

(α) Η δοσολογία του αναλγητικού είναι ανάλογη της έντασης του πόνου που βιώνει κάθε φορά το παιδί (“By the ladder”).

(β) Ο προγραμματισμός των δόσεων μέσα στο 24ωρο οφείλει να γίνεται κατά τρόπο τέτοιο, ώστε να εξασφαλίζονται οι σταθερές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα του παιδιού, για να επιτευχθεί το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα (“By the clock”).

(γ) Πρώτη επιλογή σε ό,τι αφορά την οδό χορήγησης, είναι πάντα από το στόμα. Από ‘κει και μετά, επιλέγεται η λιγότερο παρεμβατική μέθοδος χορήγησης, που να προκαλεί τη λιγότερη δυνατή δυσφορία στον μικρό ασθενή. (“By the mouth”), και

(δ) Κάθε αναλγητικό θεραπευτικό σχήμα θα πρέπει να εξατομικεύεται αναλόγως με την πορεία νόσου του παιδιού, την ανταποκρισιμότητά του στη θεραπεία και την πορεία της έντασης του πόνου (“By the child”).

Με βάση λοιπόν αυτές τις τέσσερις αρχές, αλλά και την πορεία της κλίμακας από τον ήπιο πόνο στον σοβαρό, στο πρώτο σκαλοπάτι (ήπιος πόνος), τυπικά χορηγείται κάποιο μη-οπιοειδές αναλγητικό (κυρίως η παρακεταμόλη και από ΜΣΑΦ η ιβουπροφαίνη), συνήθως για παιδιά ηλικίας άνω των 3 μηνών (Feusner et al., 2015).

Γενικότερα, η χορήγηση ΜΣΑΦ θα πρέπει να αποφεύγεται στα παιδιά με καρκίνο, κυρίως λόγω των επιπτώσεων που έχει η λήψη τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και της πήξης του αίματος, αλλά και της ικανότητας που έχουν να καλύπτουν τον πυρετό -ο οποίος από κλινικής απόψεως αποτελεί για τους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς οδηγό σημείο της εξέλιξης της νόσου (Feusner et al., 2015).

Στο δεύτερο σκαλοπάτι (μέτριος πόνος), τυπικά χορηγείται κάποιο ελαφρύ οπιοειδές φάρμακο(όπως η κωδεΐνη) ή συνδυασμός οπιοειδούς με ΜΣΑΦ ή συνδυασμός οπιοειδούς με μη-οπιοειδές και ΜΣΑΦ. Και στο τρίτο σκαλοπάτι (σοβαρός πόνος), επιλέγεται συνήθως να χορηγηθεί κάποιο ισχυρό οπιοειδές φάρμακο(κυρίως μορφίνη, σπάνια φεντανύλη,τραμαδόλη) ή συνδυασμός οπιοειδούς με ΜΣΑΦ ή συνδυασμός οπιοειδούς με μη-οπιοειδές και ΜΣΑΦ (όπως δηλαδή και στο δεύτερο σκαλοπάτι), με εξαίρεση ότι εδώ λόγω της αυξημένης έντασης του πόνου η δοσολογία (πιθανά και η συχνότητα) είναι κατά κανόνα μεγαλύτερη (Feusner et al., 2015; Zernikow et al., 2006). Να τονιστεί σε αυτό το σημείο πως τα οπιοειδή δεν έχουν δόση «οροφής». Και πάλι εδώ, αποφεύγονται κατά το δυνατόν περισσότερο τα ΜΣΑΦ, όχι μόνο της αιμορραγικής διάθεσης που προκαλούν στα παιδιά, αλλά και λόγω της μεγάλης πιθανότητας πρόκλησης καρδιοτοξικότητας ή νεφροτοξικότητας -ιδιαιτέρως μάλιστα όταν αυτά χορηγούνται στις υψηλές δοσολογίες που το τρίτο σκαλοπάτι της κλίμακας (σοβαρός πόνος) συνεπάγεται. Παρακάτω παρουσιάζονται μερικά από τα φαρμακευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου στα παιδιά και στους εφήβους με νεοπλασία.

### **5.2.2.1.Μη οπιοειδή αναλγητικά**

#### Παρακεταμόλη

Η παρακεταμόλη(ακεταμινοφαίνη) αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μη οπιοειδές αναλγητικό για την αντιμετώπιση του ήπιου πόνου στον καρκίνο των παιδιών(IASP,2009).Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία είτε σε

συνδυασμό με κάποιο ΜΣΑΦ ή στη συνέχεια με κάποιο οπιοειδές (Coluzzi et al., 2020; Wiffen et al., 2017; Friedrichsdorf & Postier, 2014) και φαίνεται αποτελεσματική σε παιδιά μεγαλύτερα των τριών μηνών (Berde & Sethna, 2002).

#### ΜΣΑΦ(Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα)

Η ομάδα αυτή των φαρμάκων μπορεί να είναι πολύ αποτελεσματική στη διαχείριση του πόνου στα παιδιά. Έχουν σημαντικό ρόλο στον νευροπαθητικό πόνο (Friedrichsdorf & Postier, 2014) αλλά και στη διαχείριση του πόνου σε παιδιά με οστικές μεταστάσεις (WHO, 1998). Η ιμπουπροφαίνη αποτελεί το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο ΜΣΑΦ στα παιδιά. Η χορήγηση των ΜΣΑΦ χρειάζεται μεγάλη προσοχή λόγω των επιπτώσεων που έχει η λήψη τους στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και της πήξης του αίματος, αλλά και της ικανότητας που έχουν να καλύπτουν τον πυρετό, την νεφροτοξικότητα και ηπατοτοξικότητα (Feusner et al., 2015).

#### **5.2.2.2.Οπιοειδή**

##### Μορφίνη

Η μορφίνη αποτελεί το πιο ευρέως συνταγογραφούμενο οπιοειδές, επιτρέπει εύελικτα δοσολογικά σχήματα και διατίθεται σε διαφορετικά σκευάσματα (Coluzzi et al., 2020). Είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα οπιοειδή για τον μέτριο έως σοβαρό πόνο στα παιδιά με καρκίνο και αποτελεί συνήθως την πρώτη επιλογή για χρήση από την ομάδα των οπιοειδών. (IASP, 2019). Είναι το οπιοειδές αναφοράς για τον υπολογισμό των δόσεων και της αποτελεσματικότητας των άλλων οπιοειδών. Τα νεογνά διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για καταστολή της κεντρικής αναπνευστικής οδού με τη χρήση οπιοειδών λόγω της ανωριμότητας των ηπατικών ενζύμων και της αναπνευστικής και νεφρικής λειτουργίας.

##### Κωδεΐνη

Η από του στόματος κωδεΐνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον μέτριο πόνο στον καρκίνο στα παιδιά καθώς αποτελεί ένα ήπιο οπιοειδές. Ωστόσο, η χρήση της παρουσιάζει περιορισμούς λόγω της μη ικανότητας μετατροπής της σε μορφίνη, που είναι ο ενεργός μεταβολίτης της με την αναλγητική δράση (Coluzzi et al., 2020).

##### Οξυκωδόνη

Η οξυκωδόνη χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού πόνου στον καρκίνο. Έχει σχετικά υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα (IASP, 2009). Η οξυκωδόνη εγκρίθηκε το 2016 από το FDA για παιδιά ηλικίας μεταξύ 11 και

16 ετών, όταν άλλα αναλγητικά φάρμακα δεν παρέχουν επαρκή διαχείριση του πόνου. Στην Ευρώπη, η οξυκωδόνη δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, δεδομένης της έλλειψης κλινικών δεδομένων σχετικά με τη χρήση της σε αυτήν τη ρύθμιση. Η οξυκωδόνη είναι απίθανο να είναι μια πιο ασφαλής εναλλακτική λύση από την κωδεΐνη ή την τραμαδόλη σε παιδιά, λόγω των φαρμακοδυναμικών της χαρακτηριστικών (Coluzzi et al., 2020) επομένως δεν αναμένεται αλλαγή οδηγιών από μελλοντικές μελέτες.

#### Τραμαδόλη

Η τραμαδόλη σε συνδυασμό με ή χωρίς παρακεταμόλη, είναι αρκετά φθηνή και διαθέσιμη σε διαφορετικά σκευάσματα, και γενικότερα θεωρείται καλά ανεκτή και αποτελεσματική (Friedrichsdorf, & Postier, 2014). Το FDA από το (2017) έχει περιορίσει τη χρήση της σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών λόγω πολλών ανεπιθύμητων ενεργειών ακόμα και θανάτων (Coluzzi et al., 2020; FDA, 2020). Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, ζάλη, δυσκοιλιότητα και καταστολή. Η τραμαδόλη δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ιδιοπαθών σπασμών, αλλά ασθενείς με τάση επιληπτικών κρίσεων ή φάρμακα που μειώνουν το κατώφλι επιληπτικών κρίσεων ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο (Friedrichsdorf, & Postier, 2014).

#### Φαιντανύλη

Η φαιντανύλη είναι ένα εναλλακτικό ισχυρό οπιοειδές που χρησιμοποιείται έναντι της μορφίνης όταν προκύπτουν παρενέργειες και περιορισμοί στις δόσεις από τη χορήγηση της (Feusner et al., 2015, IASP, 2009). Η φαιντανύλη έχει ταχεία έναρξη δράσης λόγω της υψηλής διαλυτότητας των λιπιδίων και του μικρότερου χρόνου ημιζωής (IASP 2009; Coombes et al., 2017). Είναι από τα συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα για την αντιμετώπιση του πολύ σοβαρού πόνου στα παιδιά με καρκίνο αλλά και του οξέος πόνου (Coombes et al., 2017).

#### Ταπενταδόλη

Η ταπενταδόλη είναι ένα καινοτόμο άτυπο οπιοειδές με διπλό μηχανισμό δράσης. Η ταπενταδόλη έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών με καρκινικό πόνο συμπεριλαμβανομένων ασθενών με πόνο λόγω αιματολογικού καρκίνου και ασθενείς με νευροπαθητικό πόνο εξαιτίας της χημειοθεραπείας (Coluzzi et al., 2020). Η ταπενταδόλη έχει ένα ευνοϊκό προφίλ ανοχής, όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού αλλά και τις ενδοκρινολογικές της παρενέργειες. Επιπλέον, αυτό το μόριο σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο



αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων (Coluzzi et al., 2020; Beuter et al., 2019). Γενικότερα, οι περισσότερες μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του σε παιδιά και εφήβους 2-18 ετών (Beuter et al., 2019; Coluzzi et al., 2020). Σύμφωνα με τον Finkel και τους συνεργάτες του (2018), η ταπενταδόλη μπορεί να προσφέρει μια νέα θεραπευτική επιλογή στη διαχείριση του μέτριου έως σοβαρού οξέος πόνου σε παιδιά και εφήβους επιδεικνύοντας ένα ασφαλές και αποτελεσματικό προφίλ. Επιπλέον, μπορεί να αποτελέσει μια εξαιρετική επιλογή για παιδιά < 2 ετών που χρειάζονται ισχυρά αναλγητικά (Eissa et al., 2021).

### Μεθαδόνη

Η μεθαδόνη είναι ένα συνθετικό οπιοειδές με μοναδικές φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία τόσο του αλγαισθητικού όσο και του νευροπαθητικού πόνου, που συνυπάρχουν συνήθως σε παιδιά με καρκίνο. Κατά την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Madden & Bruera, 2017; Habashy et al., 2018) που περιγράφει τη χρήση μεθαδόνης σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, οι δημοσιεύσεις είναι περιορισμένες σε αριθμό και χαμηλή ποιότητα αποδεικτικών στοιχείων. Ωστόσο, υπάρχει επιστημονική υποστήριξη για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της μεθαδόνης στη θεραπεία του πόνου σε παιδιά με καρκίνο, ιδιαίτερα όταν ο πόνος είναι ανθεκτικός στη συμβατική θεραπεία. Σημαντική είναι η αποτελεσματικότητα που φαίνεται πως παρουσιάζει στον ανθεκτικό νευροπαθητικό πόνο στα παιδιά με καρκίνο και χωρίς την εμφάνιση επικίνδυνων παρενεργειών (Madden & Bruera, 2017). Αν και ο κίνδυνος απειλητικής για τη ζωή αρρυθμίας αναφέρεται συνήθως ως επιχείρημα κατά της χρήσης μεθαδόνης, στη συστηματική ανασκόπηση των Habashy και των συνεργατών του (2018) δεν έδειξε κάτι σχετικό. Απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση με προοπτικές μελέτες για την ανάπτυξη τεκμηριωμένων συστάσεων για τη χρήση μεθαδόνης στην παιδιατρική ογκολογία.

### **5.2.2.3 Επικουρικά/Συνοδά φάρμακα για την επίτευξη της αναλγησίας**

#### Αντιεπιληπτικά

Η γκαμπαπεντίνη, και σε μικρότερο βαθμό, η πρεγκαμπαλίνη, χρησιμοποιούνται συνήθως στην αντιμετώπιση του παιδιατρικού νευροπαθητικού πόνου. Γενικότερα τα γκαμπαπεντινοειδή δείχνουν αποτελεσματικότητα στον έλεγχο του νευροπαθητικού πόνου διάφορων αιτιολογιών (Friedrichsdorf, & Postier, 2014). Οι έρευνες σε παιδιατρικό πληθυσμό υπολλείπονται.

### Αντικαταθλιπτικά

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) μπορούν να ανακουφίσουν από τον πόνο όσο και από την κατάθλιψη. Έχουν δράση κυρίως στον νευροπαθητικό πόνο. Τα TCAs είναι η καλύτερα μελετημένη κατηγορία αντικαταθλιπτικών που δείχνουν αποτελεσματικότητα στη θεραπεία του νευροπαθητικού πόνου. Επιπλέον, βελτιώνουν τον ύπνο και ενισχύουν την αναλγητική δράση των οπιοειδών (WHO, 1998). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των TCA περιλαμβάνουν αρρυθμία και αντιχολινεργικά / αντισταμινικά αποτελέσματα, όπως ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, κατακράτηση ούρων, θολή όραση και καταστολή (Friedrichsdorf, & Postier, 2014; Malhotra and Maurer, 2015 ).

### Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή είναι ισχυροί αντιφλεγμονώδεις παράγοντες χρήσιμοι τόσο στον αλγαισθητικό πόνο όσο και στον νευροπαθητικό πόνο. Η μείωση της φλεγμονής και του οιδήματος μπορεί να ανακουφίσει την πίεση σε ένα νεύρο ή τον νωτιαίο μυελό, ή να μειώσει την ενδοκράνια πίεση από έναν όγκο στον εγκέφαλο. Οι περισσότερες από τις επιπλοκές της χρήσης στεροειδών (π.χ. μυϊκή αδυναμία, οστεοπόρωση και ανοσοκαταστολή) είναι μακροχρόνιες συνέπειες και πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (Friedrichsdorf, & Postier, 2014).

### Ανταγωνιστές υποδοχέων NMDA

Η κεταμίνη είναι ανταγωνιστής των υποδοχέων NMDA, αλλά διαθέτει και άλλες δράσεις που μπορεί να συμβάλλουν στην ενίσχυση της αναλγητικής της δράσης. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων NMDA μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη αντίσταση στα οπιοειδή, βελτιωμένη υπεραλγησία και βελτιωμένη αλλοδυνία. Η κλινική εμπειρία έχει δείξει ότι η κεταμίνη είναι αποτελεσματική για τον παιδιατρικό νευροπαθητικό πόνο σε χαμηλές δόσεις, είτε ως μονοθεραπεία είτε, συνηθέστερα, σε συνδυασμό με οπιοειδή. Η κεταμίνη δεν καταστέλλει το αναπνευστικό και το καρδιαγγειακό σύστημα. Υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής μείωσης των οπιοειδών στην παιδική φροντίδα καρκίνου στο τέλος της ζωής μετά την έναρξη της κεταμίνης (Friedrichsdorf, & Postier, 2014; Bredlau et al., 2013).

Με βάση κάποια αποτελέσματα μελέτων, κάποιες κατηγορίες φαρμάκων συνίσταται να αποφεύγονται στα παιδιά, παραδείγματος χάριν, η κωδεΐνη (μειωμένη κλινική αποτελεσματικότητα, αλλά και ασφάλεια), η τραμαδόλη (πολλές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα), και διάφοροι φαρμακολογικοί συνδυασμοί, όπως είναι λόγου χάρη η

παρακεταμόλη/οξυκωδόνη η παρακεταμόλη/υδροκωδόνη (μειωμένο φαρμακολογικό αποτέλεσμα, υποχρέωση περιορισμών στη δοσολογία σε ό,τι αφορά την παρακεταμόλη) κ.α. (Feusner et al., 2015).

#### **5.2.2.4. Η χρήση της φαρμακευτικής κάνναβης στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου**

Η μαριχουάνα έχει χρησιμοποιηθεί από πολλούς διαφορετικούς πολιτισμούς για πολλούς διαφορετικούς σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης της για ιατρικούς σκοπούς. Οι έρευνες τα τελευταία χρόνια έχουν επικεντρωθεί στην ανεύρεση πιθανών παιδιατρικών ενδείξεων για τη χορήγηση των κανναβινοειδών, πολλές εκ των οποίων αφορούν τον παιδιατρικό καρκίνο και την αντιμετώπιση συμπτωμάτων όπως ο πόνος και η ναυτία και ο έμετος (Rassekh, 2019; Polito et al., 2018). Μια ερευνητική ομάδα στο Ισραήλ δημοσίευσε πρόσφατα τα δεδομένα από τη χρήση της ιατρικής μαριχουάνας σε 50 παιδιά και εφήβους με καρκίνο. Η έρευνα έδειξε εξαιρετική ικανοποίηση και καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων των παιδιών και των εφήβων με καρκίνο και χωρίς να παρουσιασθούν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Rassekh, 2019). Ωστόσο, υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία για την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα των κανναβινοειδών σε παιδιά που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνο και περαιτέρω καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες για τη χρήση της μαριχουάνας στα παιδιά απαιτούνται (Ananth et al., 2018a; Ananth et al., 2018b).

#### **5.2.3. Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του πόνου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο**

##### **5.2.3.1. Γνωστικές και Συμπεριφορικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του πόνου**

Οι θεραπείες που εστιάζονται στην αλληλεπίδραση μεταξύ νου και σώματος έχουν ως στόχο να χρησιμοποιήσουν τις γνωστικές λειτουργίες του εγκεφάλου προκειμένου να επιδράσουν πάνω στις φυσικές λειτουργίες που άμεσα επηρεάζουν την υγεία. Συμπληρωματικές θεραπείες, όπως ο διαλογισμός και η χαλάρωση, η ύπνωση, η καθοδηγούμενη απεικόνιση και η βιοανατροφοδότηση βασίζονται σε αυτήν την θεώρηση.

Τα παιδιά και οι νέοι έχουν περισσότερες πιθανότητες να χρησιμοποιήσουν τέτοιου είδους θεραπείες αν παρουσιάζουν καταστάσεις που σχετίζονται με τον πόνο ή καταστάσεις που σχετίζονται με την ψυχική ή συναισθηματική τους υγεία και να τις εφαρμόσουν με μεγάλη ικανότητα (AAP,2016).

#### Ύπνωση-Χαλάρωση

Η ύπνωση έχει αποδειχθεί πως είναι από τις πιο αποτελεσματικές συμπεριφορικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του πόνου. Η ύπνωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί με στόχο τη μείωση του στρες, την ανάπτυξη στρατηγικών αντιμετώπισης και τη διαχείριση της εμπειρίας του πόνου. Η βιβλιογραφία δείχνει ότι η ύπνωση μπορεί να προσαρμοστεί στις εξατομικευμένες ανάγκες, τα ενδιαφέροντα και το επίπεδο ανάπτυξης του κάθε παιδιού (Richardson et al., 2006). Τα αποτελέσματα πολλών ερευνών συνηγορούν υπέρ του γεγονότος πως η ύπνωση αποτελεί μια αποτελεσματική τεχνική διαχείρισης του πόνου όταν χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου στα παιδιά (Tomé-Pires, & Miró, 2012; Richardson et al., 2006; Wild & Espie,2004). Η ύπνωση μπορεί επίσης να περιλαμβάνει και την προοδευτική χαλάρωση των μυών. Ο στόχος της χαλάρωσης είναι να δημιουργήσει μια κατάσταση βαθιάς ηρεμίας στον ασθενή, που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον πόνο και το άγχος και παράλληλα διευκολύνει την απόσπαση της προσοχής (Redd et al., 2001)

#### Απόσπαση προσοχής

Η απόσπαση προσοχής χρησιμοποιείται ως μέθοδος για τον έλεγχο του οξέος πόνου και της δυσφορίας. Περιλαμβάνει τη συμμετοχή του ασθενούς σε εξαιρετικά ενδιαφέρουσες δραστηριότητες κατά τη διάρκεια επεμβατικών διαδικασιών. Αν και ο υποκείμενος μηχανισμός στο ρόλο απόσπασης προσοχής στον έλεγχο των συμπτωμάτων δεν έχει αναγνωριστεί επακριβώς θεωρείται ότι ο ασθενής εμποδίζει τη διάχυση των ερεθισμάτων του πόνου με τη συμμετοχή του στην δραστηριότητα (Redd et al., 2001). Η απόσπαση προσοχής φαίνεται πως είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για την αντιμετώπιση του πόνου σε παιδιά με καρκίνο (Ferreira et al., 2015; Bukola & Paula, 2017).

#### Καθοδηγούμενη απεικόνιση

Η καθοδηγούμενη απεικόνιση αποτελεί μια τεχνική απόσπασης προσοχής. Η καθοδηγούμενη απεικόνιση είναι η δημιουργία συγκεκριμένων νοητικών εικόνων που προκαλούν μια κατάσταση χαλάρωσης ή φυσιολογικής αλλαγής. Εκμεταλλεύεται

τους δεσμούς επικοινωνίας μεταξύ του νου και του σώματος και χρησιμοποιεί τη φαντασία για να δημιουργήσει σκόπιμες φυσιολογικές καταστάσεις, όπως η χαλάρωση ή η ανακούφιση από τον πόνο (Brown, 1995). Ουσιαστικά, οι καθοδηγούμενες εικόνες μπορούν να είναι χρήσιμες για να βοηθήσουν τα άτομα με πόνο να χαλαρώσουν, να επιτύχουν μια αίσθηση ελέγχου και να αποσπάσουν τον εαυτό τους από τον πόνο και τα συνοδευτικά συμπτώματα. Με καθοδηγούμενες εικόνες χρησιμοποιώντας οπτικοποίηση ή φαντασία, οι ασθενείς καλούνται να προκαλέσουν συγκεκριμένες εικόνες που βρίσκουν ευχάριστες και ελκυστικές. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να δημιουργηθεί μια λεπτομερή αναπαράσταση προσαρμοσμένη στο άτομο. Όταν το άτομο με χρόνια πόνο αισθάνεται πόνο ή βιώνει μια επιδείνωση του πόνου του, μπορεί να χρησιμοποιήσει εικόνες για να ανακατευθύνει την προσοχή μακριά από αυτόν και να επιτύχει μια κατάσταση ψυχικής και φυσικής χαλάρωσης (Turk, 2014). Σε μια μελέτη για παιδιά βρέθηκε πως η καθοδηγούμενη απεικόνιση με προοδευτική χαλάρωση των μυών είχε θετικά αποτελέσματα στο υποτροπιάζον κοιλιακό άλγος των παιδιών και πως ουσιαστικά είναι μια απλή, μη επεμβατική θεραπεία με πιθανό όφελος για τη διαχείριση του πόνου στον παιδιατρικό πληθυσμό (Weydert et al., 2006). Σε μια έρευνα των Vagnoli και συν.(2019) βρέθηκε πως η καθοδηγούμενη απεικόνιση μείωσε το προεγχειρητικό άγχος και τον μετεγχειρητικό πόνο στα παιδιά. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει μείωση του πόνου σε ασθενείς με καρκίνο με τη χρήση της καθοδηγούμενης απεικόνισης (King, 2010). Παρά το γεγονός, ότι οι έρευνες είναι πιο περιορισμένες σε παιδιά με καρκίνο, φαίνεται πως η τεχνική αυτή έχει θετική επίδραση κυρίως συνδυαστικά με τη φαρμακευτική αγωγή για την καλύτερη διαχείριση και μείωση του άγχους και του πόνου σε παιδιά με νεοπλασία (Malhotra & Maurer, 2015; Loeffen et al., 2019; Thrane, 2013) και δεδομένης της ασφάλειας της προτείνεται ως παρέμβαση στον παιδιατρικό πληθυσμό ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας 3-6, όπου τα όρια μεταξύ πραγματικότητας και φαντασίας είναι πιο ευέλικτα (Malhotra & Maurer, 2015).

### Βιοανατροφοδότηση

Η βιοανατροφοδότηση (βιοανάδραση) είναι η διαδικασία μετατροπής φυσιολογικών σημάτων όπως η αρτηριακή πίεση, ο παλμός, οι συσπάσεις των μυών, η θερμοκρασία του δέρματος και ο ιδρώτας σε ηχητικά ή οπτικά σήματα. Παιδιά διδάσκονται να παρατηρούν αυτά τα σήματα για να βοηθήσουν τον έλεγχο της φυσιολογικής απόκρισης τους στον πόνο και στο άγχος (Malhotra & Maurer, 2015). Η βιοανατροφοδότηση χρησιμοποιείται συνήθως από παιδιατρικά ιατρεία πόνου (Lin et

al., 2005). Η χρήση της σε παιδιά και εφήβους έχει επίσης τεκμηριωθεί αρκετά καλά (Thabrew et al., 2018). Οι περισσότερες μελέτες συνηγορούν υπέρ της αποτελεσματικότητας της βιονάδρασης στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου στα παιδιά (Friedrichsdorf, & Postier, 2014; Failo et al., 2018; Moody et al., 2006).

### **5.2.3.2. Βελονισμός ως μέσο αντιμετώπισης του πόνου**

Ο βελονισμός είναι ένα βασικό συστατικό της παραδοσιακής κινεζικής ιατρικής και χρησιμοποιείται επίσης για τη διαχείριση των ενοχλητικών συμπτωμάτων όπως ο πόνος. Τα σημεία βελονισμού μπορούν επίσης να διεγείρονται και μη επεμβατικά. Ο βελονισμός είναι ασφαλής όταν εκτελείται από εξειδικευμένους επαγγελματίες και είναι καλά ανεκτός από τα παιδιά (Shafto et al., 2018). Ο βελονισμός φαίνεται πως έχει κάποια αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου-κυρίως του νευροπαθητικού στα παιδιά (Jindal et al., 2008; Shafto et al., 2018; Lin et al., 2020). Ωστόσο, περαιτέρω έρευνες σε αυτόν τον πληθυσμό κρίνονται απαραίτητες.

### **5.2.3.3. Ηλεκτροδιέγερση (TENS) και πόνος**

Η διαδερμική ηλεκτρική διέγερση των νεύρων (TENS) είναι μια μη επεμβατική αναλγητική τεχνική που χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από τον αλγαισθητικό, νευροπαθητικό, και μυοσκελετικό πόνο (Johnson, 2008). Η διαδερμική ηλεκτροδιέγερση χρησιμοποιείται σε όλο τον κόσμο για τη διαχείριση οδυνηρών παθήσεων, επειδή είναι φθηνή, μη επεμβατική και ασφαλής στη χρήση της. Χρησιμοποιείται ιδιαίτερα μέσα στο πλαίσιο της ανακουφιστικής φροντίδας και μπορεί να αποτελέσει μια νέα θεραπεία για τον πόνο στον καρκίνο των οστών (Searle et al., 2009).

Η TENS θεωρείται ότι μειώνει την υπεραλγησία μέσω της ενεργοποίησης των διαμεσολαβόμενων από υποδοχείς οδών στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Γενικότερα θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη στη διαχείριση του πόνου που προκαλείται από μεταστατική νόσο και νεοπλάσματα (Berkovitch & Waller, 2006). Η διαδερμική ηλεκτρική διέγερση φαίνεται πως είναι αποτελεσματική στην επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία περιφερική νευροπάθεια και δείχνει θετικά εκβάματα κατά την εφαρμογή της (Schaffler-Schaden et al., 2020).

Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη των Nakano και συν. (2020), που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο ο συνολικός πόνος και ο συνολικός αριθμός δόσεων

διάσωσης οπιοειδών μειώθηκαν σημαντικά με την εφαρμογή TENS. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στις αιματολογικές και βιοχημικές παραμέτρους των ασθενών. Φάνηκε πως η χρήση του TENS θα μπορούσε να βελτιώσει με ασφάλεια τον πόνο, τη ναυτία και την απώλεια όρεξης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο. Αν και σαφώς η τεχνική αυτή δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο των οπιοειδών και άλλων φαρμακευτικών αγωγών, μπορεί ωστόσο να φανεί χρήσιμη ως υποστηρικτική ή παρηγορητική φροντίδα στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου στα παιδιά (Nakano et al.,2020).

### **5.3. Αντιμετώπιση ναυτίας/ έμετου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο**

Η ναυτία και ο έμετος αποτελούν σημαντικές κλινικά παρενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία του καρκίνου σε παιδιά και εφήβους. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια η χρήση ασφαλών αντιεμετικών σχημάτων πολλαπλών παραγόντων που ελαχιστοποιούν τη ναυτία και τον έμετο έχουν βελτιώσει κατά πολύ την ποιότητα ζωής των παιδιών και εφήβων με νεοπλασία ενώ υπάρχουν πλέον έγκυρα εργαλεία για τη μέτρηση και καταγραφή αυτών των συμπτωμάτων που οδηγούν σε συνεχή βελτίωση της παρεχόμενης φροντίδας (Linder,2005; Phillips et al., 2010).

#### **5.3.1. Εννοιολογικοί προσδιορισμοί: ναυτίας και έμετος, επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία ναυτία και έμετος(CINV): Κατάταξη - παθοφυσιολογικός μηχανισμός της CINV.**

Με τον όρο ναυτία αναφερόμαστε στο δυσάρεστο συναίσθημα επικείμενου εμέτου ενώ ως έμετος ορίζεται η βιαστική και βίαιη εξώθηση του γαστρικού περιεχομένου προς το στόμα(Μαριόλη,n.d.). Ο έμετος είναι μια αντικειμενική εμπειρία που μπορεί να αποτελέσει αντικείμενο παρατήρησης ενώ η ναυτία αναφέρεται σε ένα υποκειμενικό δυσάρεστο συναίσθημα που εντοπίζεται κυρίως στο πίσω μέρος του λαιμού ή στο επιγάστριο και μπορεί να οδηγήσει ή όχι σε έμετο (Rhodes et al.,1995). Η ναυτία είναι δυσκολότερο να αμβλυνθεί σε σχέση με τον έμετο(Μαριόλη, n.d.)

Η επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία ναυτία και έμετος(CINV-Chemotherapy-induced nausea and vomiting) είναι μια ευρύτερη έννοια που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τους πολλούς τύπους ναυτίας και εμέτου που μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με καρκίνο (Rao & Faso, 2012).Η ναυτία και ο έμετος που προκαλούνται

από χημειοθεραπεία (CINV) αποτελούν συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σύμφωνα με έρευνα των Rodgers και συνεργατών της (2012), η CINV ήταν παρούσα καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας χημειοθεραπείας στα παιδιά, με την καθυστερημένη ναυτία να εμφανίζεται συχνότερα και με μεγαλύτερη σφοδρότητα και σοβαρότητα σε σχέση με τις υπόλοιπες μορφές. Οι παρενέργειες αυτές μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των παιδιών και να οδηγήσουν ακόμα και σε μειωμένη συμμόρφωση τους στη θεραπεία (Chang, 2015).

Η CINV κατηγοριοποιείται ανάλογα με το χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων σε σχέση με τη χορήγηση της θεραπείας στις εξής 5 κατηγορίες (Chang 2015; Wickham 2012, Dupuis et al., 2017):

α) Άμεση ή Οξεία ναυτία και έμετος: Εμφανίζεται μέσα σε λίγα λεπτά έως αρκετές ώρες μετά τη χορήγηση φαρμάκων και συνήθως υποχωρεί εντός του πρώτου 24ωρου. Η ένταση στην οξεία CINV κορυφώνεται συνήθως μετά από 4-6 ώρες.

β) Όψιμη ή Καθυστερημένη ναυτία και έμετος: Εμφανίζεται σε > 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία. Η καθυστερημένη CINV εμφανίζεται συνήθως μετά από χορήγηση συγκεκριμένων χημειοθεραπευτικών παραγόντων όπως μετά από σισπλατίνη, καρβοπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη και ανθρακυκλίνες. Για τη σισπλατίνη φτάνει στη μέγιστη έντασή της 48-72 ώρες μετά τη χορήγηση, αλλά μπορεί να διαρκέσει και για 1 εβδομάδα.

γ) Αναμνηστική ή εξαρτώμενη ναυτία και έμετος: Τα συμπτώματα εμφανίζονται πριν από τη χορήγηση χημειοθεραπείας και μπορεί να προκληθούν από ερεθίσματα όπως οι μυρωδιές, τα αξιοθέατα και οι ήχοι του δωματίου θεραπείας.

Σχετίζεται με ανεπαρκή έλεγχο της έμεσης σε προηγούμενες θεραπείες και πρόκειται για εξαρτώμενο αντανακλαστικό. Διαρκεί μέρες έως και μήνες και η αντιμετώπισή του είναι δύσκολη όταν αναπτυχθεί. Η πρόληψή του είναι πολύ πιο σημαντική από την καταστολή.

δ) Αιφνίδια ναυτία και έμετος: αποτέλεσμα CINV ακόμα και εάν έχει προηγηθεί η λήψη αντιεμετικής αγωγής και χρειάζεται επιπλέον χορήγηση άλλων σκευασμάτων ή διαφορετικό συνδυασμό αυτών για την αντιμετώπιση της



ε) Ανθεκτική ναυτία και έμετος: που συμβαίνει σε επόμενους κύκλους χημειοθεραπείας έχει προηγηθεί αποτυχημένη προφυλακτική χορήγηση αντιεμετικών παραγόντων σε προηγούμενους κύκλους της χημειοθεραπείας.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της CINV έχουν περιγραφεί αρκετά ικανοποιητικά τα τελευταία χρόνια (Kalogeropoulou et al., 2021; Chang, 2015; Μαριόλη, n.d.): Δυο περιοχές του εγκεφάλου παίζουν σημαντικό ρόλο στην οδό του αντανακλαστικού του εμέτου:

1) Η εκλυτική ζώνη των χημειοϋποδοχέων (Chemoreceptor trigger zone-CTZ): βρίσκεται έξω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και μπορεί να δράσει άμεσα τόσο σε ερεθίσματα του αίματος όσο και του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. Αυτό επιτρέπει στο CTZ να ανιχνεύει διακυμάνσεις στη συγκέντρωση ορισμένων ουσιών στην κυκλοφορία του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας και των μεταβολιτών. Αρκετοί υποδοχείς έχουν αναγνωριστεί στο CTZ συμπεριλαμβανομένων των μουσκαρινικών, της ντοπαμίνης D2, της σεροτονίνης (5-HT3), των νευροκινίνης-1 (NK1) και των υποδοχέων ισταμίνης H1.

2) Στο κέντρο του εμέτου: βρίσκεται στον προμήκη στο έδαφος της 4ης κοιλίας (Emetic Center-EC) και συντονίζει τους κινητικούς μηχανισμούς του εμέτου. Αντιδρά σε κεντρομόλα ερεθίσματα από την αθουσαία συσκευή, από την περιφέρεια (ΓΕΣ, φάρυγγας) και από δομές του στελέχους και του εγκεφαλικού φλοιού (π.χ. φαινόμενο της προληπτικής έμεσης). Μπορεί να προκληθεί ναυτία μέσω ερεθισμού του εντέρου από φάρμακα, όγκους διήθηση, απόφραξη, διάταση ή δυσκοιλότητα. Το κέντρο του εμέτου συντονίζει επίσης τις αποτελεσματικές δραστηριότητες του κέντρου σιελόρροιας, των κοιλιακών μυών, του αναπνευστικού κέντρου και των αυτόνομων νεύρων που καταλήγουν σε έμετο.

Τα τρέχοντα ευρήματα δείχνουν ότι η οξεία έμεση μετά από χημειοθεραπεία ξεκινά με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών από κύτταρα που είναι ευαίσθητα στην παρουσία τοξικών ουσιών στο αίμα ή στο ENY. Οι πιο κρίσιμοι και κλινικά σημαντικοί νευροϋποδοχείς που εμπλέκονται είναι η σεροτονίνη, η ντοπαμίνη και η ουσία P.

Σεροτονίνη (5-HT): ανιχνεύεται σε νευρώνες του ΚΝΣ, στα αργυρόφιλα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου, στις προσαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού στην περιοχή postrema του εγκεφάλου, όπου βρίσκεται η ζώνη ενεργοποίησης των

χημειόποδοχέων (CTZ). Οι 5-HT<sub>3</sub> υποδοχείς: βρίσκονται στην περιφέρεια στις απολήξεις του πνευμονογαστρικού όσο και κεντρικά.

Η ουσία P: Η δράση της ουσίας P στην πρόκληση εμέτου προκαλείται από τους υποδοχείς νευροκινίνης-1 (NK-1) στη μονήρη δεσμίδα Συνδέεται με την καθυστερημένη έμεση.

Ντοπαμίνη: Νευροδιαβιβαστής που εμπλέκεται στον έλεγχο της ναυτίας και του ελέγχου μέσω αλληλεπιδράσεων στη ζώνη ενεργοποίησης CTZ.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η χημειοθεραπεία και οι μεταβολίτες του προκαλούν εμετικά αποτελέσματα ασαφείς. Οι μεταβολίτες μπορούν να διεγείρουν άμεσα το CTZ και η σεροτονίνη, καθώς και άλλοι νευροδιαβιβαστές μπορεί να απελευθερωθούν από εντερικά κύτταρα που έχουν υποστεί ζημιά από τη χημειοθεραπεία. Αισθητικοί νευρώνες απελευθερώνουν την ουσία P, και ένας αριθμός υποδοχέων NK 1 έχουν αναγνωριστεί τόσο στο CTZ όσο και στο Κέντρο του Εμέτου. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει ενιαία κοινή οδός που να ελέγχει την εμετική απόκριση, είναι απίθανο οποιοσδήποτε μεμονωμένος παράγοντας να είναι σε θέση να παρέχει πλήρη αντιεμετική προστασία από τη χημειοθεραπεία.

### **5.3.2. Αντιμετώπιση ναυτίας και έμετου που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία (CINV) σε παιδιά με καρκίνο**

Η σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία ναυτία και έμετος (CINV) μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των μικρών ασθενών και συνεχίζουν να αποτελούν ένα ευρέως διαδεδομένο και εξαιρετικά ενοχλητικό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν τα παιδιά με καρκίνο και οι οικογένειές τους, πριν, κατά τη διάρκεια, και μετά την αντινεοπλασματική θεραπεία. Η CINV μπορεί να επιφέρει μεταβολικές διαταραχές, διατροφικά προβλήματα και ανορεξία, κατάπτωση της ψυχικής διάθεσης, παρατεταμένες νοσηλείες και δυνητικά φτωχή συμμόρφωση στην αντικαρκινική θεραπεία ή ακόμα και πρόωρη διακοπή της. Σύμφωνα με τον Baggott και τους συνεργάτες του (2011), κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά τη χημειοθεραπεία, τα υψηλότερα επίπεδα ναυτίας των παιδιών συσχετίστηκαν με περισσότερες ημέρες νοσηλείας και με αυξημένο αριθμό σοβαρών άλλων συμπτωμάτων, που καταδεικνύουν το επίδραση της ναυτίας και σε άλλα εκβάματα υγείας των ασθενών (Baggott et al., 2011). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα υποθεραπευμένη νόσο και μειωμένη επιβίωση (Chang, 2015). Παρά τις εξελίξεις τόσο στη φαρμακευτική όσο

και στη μη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου, η πρόληψη του CINV παραμένει ένα ιδιαίτερο ζήτημα στον παιδιατρικό πληθυσμό όπου οι υπάρχουσες οδηγίες περιορίζονται λόγω έλλειψης ισχυρών στοιχείων. Λίγες μελέτες έχουν διενεργηθεί σε παιδιά και τα αποτελέσματα που ελήφθησαν από μελέτες ενηλίκων δεν μπορούν να εφαρμοστούν άμεσα σε παιδιά, καθώς ο μεταβολισμός των φαρμάκων και οι παρενέργειες τους διαφέρουν ανά ηλικία (Feusner et al., 2015).

Ενώ οι περισσότεροι ενήλικες ασθενείς με καρκίνο (70–80%) είναι σε θέση να αποκτήσουν πλήρη έλεγχο του CINV, ακόμη και με εξαιρετικά εμετογόνο χημειοθεραπεία (Walsh et al., 2020), δεν ισχύει το ίδιο και για τους παιδιατρικούς ασθενείς. Σύμφωνα με έρευνα του Dupuis και των συνεργατών του (2010), στην οποία συμμετείχαν 158 γονείς παιδιών με καρκίνο υπό θεραπευτική αγωγή, το 69% ανέφερε ότι το παιδί τους υπέφερε από ναυτία, με το 46% να αναφέρει συμπτώματα σοβαρής μορφής. Αυτοί οι γονείς αναγνώρισαν τη ναυτία ως τη δεύτερη πιο σοβαρή και συνάμα ενοχλητική παρενέργεια της χημειοθεραπείας.

Ο πλήρης έλεγχος/αντιμετώπιση του CINV ορίζεται με διαφορετικούς τρόπους στη βιβλιογραφία. Σύμφωνα με τον Αμερικανικό Ομοσπονδιακό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA), ως έλεγχος του CINV ορίζεται η απουσία εμέτου, με ελάχιστη ναυτία και δίχως τη χορήγηση άλλων φαρμάκων πλην εκείνων που χορηγούνται προληπτικά, ενώ η παιδιατρική ογκολογική ομάδα του Οντάριο (POGO) ορίζει τον πλήρη έλεγχο με πιο αυστηρά κριτήρια: απουσία ναυτίας, απουσία εμέτου, απουσία ερυγών και τάσης για έμετο, χωρίς χρήση αντιεμετικών παραγόντων (εκτός από εκείνους που χορηγούνται προληπτικά και καμία μεταβολή στον τρόπο ζωής των ασθενών που να οφείλεται στη ναυτία (Dupuis et al., 2014).

Η ακριβής και τεκμηριωμένη αξιολόγηση της εμετογένειας που προκαλεί κάθε χημειοθεραπευτικός παράγοντας είναι θεμελιώδους σημασίας τόσο για την παροχή κατάλληλης αντιεμετικής αγωγής προφυλακτικά όσο και για την επίτευξη του βέλτιστου ελέγχου του CINV-Chemotherapy-induced nausea and vomiting- σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο (Sing et al., 2019).

Η ηλικία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ναυτίας και εμέτου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο (Hooker & Linder, 2019; Dupuis et al., 2019). Σε μια έρευνα των Ameringen και συν. (2015), σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες βρέθηκε ότι το 65,3% των συμμετεχόντων στην μελέτη ανέφεραν τη ναυτία ως το πιο συχνό σύμπτωμα που είχαν ως απόρροια της θεραπείας σε σχέση με μικρότερα παιδιά. Επιπλέον, σύμφωνα με μια μεγάλου εύρους μελέτη 1686

ασθενών < 18 ετών με ΟΜΛ διαπιστώθηκε ότι όσο αυξάνεται η ηλικία των παιδιών τόσο μεγαλύτερη είναι η ανάγκη για αναπροσαρμογή της δόσης και του σχήματος της αντιεμετικής θεραπείας (Freedman et al., 2014).

Για τους ασθενείς εκείνους που δεν έχουν λάβει ακόμα χημειοθεραπεία, ο κίνδυνος εμετογένειας των χημειοθεραπευτικών παραγόντων ή των συνδυασμών αυτών παραμένει ο πιο σημαντικός και καθοριστικός παράγοντας εμφάνισης του CINV και, επομένως, ένας σημαντικός παράγοντας για την πρόληψη εμφάνισης του φαινομένου όπως αναφέρουν και όλες οι σύγχρονες κατευθυντήριες κλινικές οδηγίες (Dupuis et al., 2017).

Η ακριβής και τεκμηριωμένη αξιολόγηση της εμετογένειας που προκαλεί κάθε χημειοθεραπευτικού παράγοντα είναι θεμελιώδους σημασίας τόσο για την παροχή της κατάλληλης αντιεμετικής αγωγής προφυλακτικά όσο και για την επίτευξη του βέλτιστου ελέγχου του CIV σε παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο (Sing et al., 2019).

Η εμετογένεια της χημειοθεραπείας ταξινομείται ως εξής σύμφωνα με τον Sing και τους συνεργάτες του(2019):

- Υψηλή εμετογένεια: όταν η επίπτωση του εμέτου απουσία προφυλακτικής αγωγής είναι > 90%.
- Μέτρια εμετογένεια : όταν η επίπτωση εμφάνισης της έμεσης κυμαίνεται σε ποσοστά 30% έως 90% απουσία προφύλαξης.
- Χαμηλή εμετογένεια: η επίπτωση εμέτου απουσία προφύλαξης κυμαίνεται από 10% έως 30%.
- Ελάχιστη εμετογένεια: <10% επίπτωση εμέτου απουσία προφύλαξης

Ο κίνδυνος για CINV σε ασθενείς που λαμβάνουν μέτρια έως υψηλού κινδύνου για εμφάνιση εμετογένειας χημειοθεραπεία επιμένει για τουλάχιστον 2-3 ημέρες μετά το τέλος της χημειοθεραπείας και η προφυλακτική αντιεμετική αγωγή θα πρέπει να χορηγείται σε όλη αυτήν περίοδο κινδύνου (Grunberg et al. 2004).

Οι κατευθυντήριες κλινικές οδηγίες(CPGs) έχουν αναπτυχθεί σε πολλούς τομείς της ιατρικής με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας της υγειονομικής περίθαλψης ενισχύοντας τη χρήση των κατάλληλων φαρμάκων για την φροντίδα των ασθενών (Walsh et al., 2020). Ένας αριθμός από διεθνείς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένης της παιδιατρικής ογκολογικής ομάδας του Οντάριο (POGO) και της Πολυεθνικής Ένωσης για υποστηρικτική φροντίδα στον καρκίνο (MASCC), έχουν συστηματικά διερευνήσει τη διαθέσιμη βιβλιογραφία και ανέπτυξαν τεκμηριωμένες κατευθυντήριες γραμμές και κλινικές οδηγίες για την προφυλακτική

χορήγηση και διαχείριση των αντιεμετικών φαρμάκων με βάση την ταξινόμηση της εμετογένειας των χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία (Dupuis et al., 2011; Dupuis et al., 2017).

Στις παραπάνω αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου σε παιδιά με νεοπλασία θα στηριχθεί κυρίως η υποεπνότητα που αφορά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση του CIVN και η οποία παρουσιάζεται παρακάτω στην εργασία μας.

Η ανακουφιστική - υποστηρικτική φροντίδα των παιδιών με καρκίνο συνεπάγεται τη χρήση και τον συνδυασμό φαρμακευτικών και μη φαρμακευτικών θεραπευτικών και υποστηρικτικών παρεμβάσεων με στόχο την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου.. Μια βασική και σημαντική αρχή της ολοκληρωμένης φροντίδας είναι να χρησιμοποιούνται πρώτα οι λιγότερο παρεμβατικές και συνάμα αποτελεσματικές προσεγγίσεις και σταδιακά αν κρίνεται απαραίτητο να εντατικοποιείται η θεραπεία της ναυτίας και του έμετου προκειμένου να ελαχιστοποιείται η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων παρενεργειών (Momani & Berry, 2017).

### **5.3.3. Φαρμακευτική αντιμετώπιση ναυτίας και έμετου σε παιδιά με νεοπλασία**

Η πιο σημαντική αρχή στη διαχείριση του CIVN είναι η πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου. Μια συστηματική ανασκόπηση για τη CIVN των Ruggiero και συν. (2018) σε παιδιά με καρκίνο κατέληξε στο συμπέρασμα πως η επαγόμενη από τη χημειοθεραπεία ναυτία και έμετος βρίσκονται υπό μερικό έλεγχο σε αυτόν τον πληθυσμό και κατέδειξε την ανάγκη για καλύτερη αξιολόγηση του κινδύνου εμφάνισης των συμπτωμάτων σύμφωνα με την εμετογένεια της θεραπείας, την ηλικία αλλά και το επίπεδο ανάπτυξης του κάθε παιδιού. Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα και συνδυασμοί αυτών προκειμένου να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικά η ναυτία και ο έμετος. Σημαντικό ρόλο στην αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής έχει η εις βάθος γνώση των διαφορετικών αντιεμετικών παραγόντων καθώς και ο τρόπος και το χρονοδιάγραμμα χορήγησης τους (per os ή iv χορήγηση, μονές ή επαναλαμβανόμενες δόσεις, συνδυασμός παραγόντων) (Ruggiero et al., 2018).

Η βάση για την αντιεμετική θεραπεία είναι ο νευροχημικός έλεγχος του εμέτου. Πολλά αντιεμετικά δρουν αποκλείοντας ανταγωνιστικά τους υποδοχείς που ευθύνονται για τη ναυτία και τον έμετο , αναστέλλοντας έτσι τη διέγερση των

περιφερικών νεύρων στο CTZ και πιθανώς στο κέντρο εμέτου. Πλέον υπάρχουν αρκετά φάρμακα με αποδεδειγμένη αντιεμετική δράση σε παιδιά και τα οποία κατηγοριοποιούνται κυρίως σε πέντε ομάδες, οι οποίες παρουσιάζονται παρακάτω: (1)Ανταγωνιστές των υποδοχέων της ντοπαμίνης, (2) Κορτικοστεροειδή, (3) Ανταγωνιστές των υποδοχέων σεροτονίνης(5-HT3), (4)Ανταγωνιστές υποδοχέα νευροκινίνης-1/NK-1 (ουσία P) και (5) κανναβινοειδή (Chang, 2015)

### 5.3.3.1. Ανταγωνιστές ντοπαμίνης

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες ανταγωνιστών υποδοχέων ντοπαμίνης, που θεωρούνται αποτελεσματικοί στην πρόληψη και θεραπεία του CINV: οι φαινοθειαζίνες όπως η προχλωροπρομαζίνη και η χλωροπρομαζίνη, οι βουτυροφαινόνες όπως η αλοπεριδόλη και η βενζαμίδη(μετοκλοπραμίδη). Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη φαινοθειαζίνη είναι η προχλωροπεραζίνη που φαίνεται να έχει αποτελεσματικότητα σε όλους τους τύπους ναυτίας και έμετου με εξαίρεση την υψηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία.Ένας νεότερος παράγοντας, η μετοπιμαζίνη έχει χρησιμοποιηθεί ευεργετικά σε ενήλικες ασθενείς και οι τελευταίες έρευνες έδειξαν πως οι φαρμακοκινητικές του ιδιότητες προσομοιάζουν των ενηλίκων οπότε και η από του στόματος χορήγηση του φαίνεται πλέον ασφαλείς και για τα παιδιά σε συγκεκριμένες δόσεις(σε παιδιά <15 kg μπορεί να χορηγούνται ως 0,33 mg / kg έως και 3 φορές την ημέρα)(Croom & Keating 2006; Dupuis et al., 2013; Mallet et al., 2015).Στις βουτυροφαινόνες ανήκει το αντιψυχωσικό φάρμακο αλοπεριδόλη, το οποίο σπάνια χρησιμοποιείται στα παιδιά εξαιτίας των παρενεργειών του. Γενικά, η χρήση τόσο των φαινοθειαζινών όσο και των βουτυροφαινόνων, ειδικά όταν απαιτείται χορήγηση υψηλής δόσης, περιορίζεται από τον κίνδυνο σημαντικών εξωπυραμιδικών αντιδράσεων (δυστονία, παρκινσονισμός και κρίση περιστροφής οφθαλμικών βολβών) ακόμα και καταστολή (Ruggiero et al., 2018).

Από τα βενζαμίδια, η μετοκλοπραμίδη είναι η καλύτερα μελετημένη και η περισσότερο χρησιμοποιούμενη ουσία σε παιδιά με CINV (Roila et al., 2006). Η μετοκλοπραμίδη αποκλείει τους κεντρικούς και τους περιφερικούς D2 ντοπαμινεργικούς υποδοχείς όταν χορηγείται σε χαμηλές δόσεις και εμφανίζει ασθενή αναστολή των 5-HT3 υποδοχέων σε υψηλές δόσεις. Είναι επίσης γνωστή για τη δράση της στο γαστρεντερικό σύστημα καθώς ότι επιταχύνει την εκκένωση και αυξάνει την τονική σύσπαση του γαστροοισοφαγικού σφιγκτήρα.

Πριν από την εισαγωγή των ανταγωνιστών υποδοχέων 5-HT-3 ο συνδυασμός υψηλής δόσης μετοκλοπραμίδης και η δεξαμεθαζόνη αποτελούσε την πιο αποτελεσματική προφύλαξη για τις χημειοθεραπείες υψηλής εμετογένειας. Εξωπυραμιδικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της δυστονίας, της όψιμης δυσκινησίας και του κακόηθους νευροληπτικού συνδρόμου(σπάνια) μπορεί να παρατηρηθούν με βενζαμίδια και έτσι δεν αποτελούν την επιλογή για πρώτης γραμμής θεραπεία (Chang, 2015).

### 5.3.3.2. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή έχουν χρησιμοποιηθεί για τις αντιεμετικές τους ιδιότητες σε ενήλικες από τη δεκαετία του 1980, αν και ο μηχανισμός δράσης τους παραμένει άγνωστος. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα κορτικοστεροειδή είναι η δεξαμεθαζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη. Συχνά, χρησιμοποιούνται ως μονοπαραγοντική θεραπεία για χαμηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία και σε συνδυασμό με 5-HT3 ( $\pm$  ανταγωνιστές νευροκινίνης-1) για μέτρια έως εξαιρετικά εμετογόνο χημειοθεραπεία(Duruis et al.,2017). Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των κορτικοστεροειδών είναι ότι παρέχουν αντιεμετικό έλεγχο για κάθε ναυτία, οξεία και καθυστερημένη έμεση(Sherani et al.,2019).Ωστόσο, αποδεικνύουν εξαιρετική δράση στην οξεία και καθυστερημένη ναυτία και έμετο(Duruis et al.,2017; Duruis et al.,2014).Σε μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη σε ενήλικες, οι ερευνητές συνέκριναν έναν συνδυασμό παλονοσετρόνης, δεξαμεθαζόνης και απρεπιτάντης και στη συνέχεια συνέκριναν τις ομάδες που έλαβαν είτε δεξαμεθαζόνη ή απρεπιτάντη για έλεγχο CINV. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως η δεξαμεθαζόνη και η απρεπιτάντη έχουν ισοδύναμη αποτελεσματικότητα (και τοξικότητα) στο συγκεκριμένο σχήμα. Τα κορτικοστεροειδή είναι γενικά καλά ανεκτά σε αντιεμετικές δόσεις. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ακμή που προκαλείται από στεροειδή, αυξημένη όρεξη, αϋπνία και γαστρεντερικά συμπτώματα (Sherani et al.,2019)

Στην καθημερινή κλινική πρακτική,τα στεροειδή μειώνουν σημαντικά ή ακόμα και εξαλείφουν επεισόδια CINV και μπορεί να βελτιώσουν τη διάθεση των ασθενών, αν και έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που μπορούν να προκαλέσουν άγχος και αϋπνία.

Τα στεροειδή πρέπει να χορηγούνται πριν από τη χημειοθεραπεία για την οξεία CINV και μπορούν να επαναχορηγηθούν εάν κριθεί αναγκαίο. Τόσο η δεξαμεθαζόνη όσο και η μεθυλπρεδνιζολόνη έχουν καλή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της

οξείας CINV σε παιδιά και είναι ανώτερα από τη χαμηλή δόση μετοκλοπραμίδης και φαινοθειαζινών με λίγες παρενέργειες όταν γίνεται βραχυπρόθεσμη χρήση της (Mehta et al., 1986).

Οι δοσολογίες και τα προγράμματα χορήγησης ποικίλλουν. Η δεξαμεθαζόνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης από το στόμα σε καθυστερημένη CINV. Ωστόσο, η μακροχρόνια χρήση κορτικοστεροειδών είναι ακατάλληλη και μπορεί να προκαλέσει σημαντική νοσηρότητα. Πρέπει να δοθεί προσοχή στις οδηγίες πρωτοκόλλου πριν από την έναρξη της δεξαμεθαζόνης, ιδίως στις αιματολογικές κακοήθειες και όγκους του ΚΝΣ αλλά επίσης δυνητικά και σε πρωτόκολλα που χρησιμοποιούν ανοσολογικές και βιολογικές θεραπείες (Chang, 2015).

### 5.3.3.3. Ανταγωνιστές υποδοχέων 5- υδροξυτραπταμίνης-3(5-HT3)

Υπάρχουν αρκετοί νευροδιαβιβαστές και χημειούποδοχείς που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του CINV, ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι αυτοί της σεροτονίνης αποτελούν τους πιο σημαντικούς μέχρι σήμερα στην αντιμετώπιση της CINV. Οι επιλεκτικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων 5- υδροξυτραπταμίνης-3(5-HT3) είναι επί του παρόντος η πιο αποτελεσματική κατηγορία αντιεμετικών που διατίθεται για CINV οξείας φάσης. Υπάρχουν πέντε ευρέως διαθέσιμοι ανταγωνιστές 5-HT3: ονδασετρόνη, γρανισετρόνη, δολασετρόνη, τροπισετρόνη (1<sup>ης</sup> γενιάς) και ένα πιο πρόσφατο φάρμακο, η παλονοσετρόνη (2<sup>ης</sup> γενιάς). Η ονδασετρόνη ήταν ο πρώτος ανταγωνιστής 5-HT-3 που έλαβε άδεια χορήγησης από το FDA για ενήλικες το 1991 ενώ η παλονοσετρόνη αποτελεί τον πιο πρόσφατο από αυτούς. Πρόκειται για μια καλά ανεκτή κατηγορία φαρμάκων, χωρίς σημαντική τοξικότητα. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση τους περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, διάρροια ή δυσκοιλιότητα, ξηροστομία και ήπιες διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα ενώ η οδός χορήγησης δε φαίνεται να επηρεάζει το θεραπευτικό αποτέλεσμα (Sherani et al., 2019)

Οι ανταγωνιστές 5-HT3 αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο των αντιεμετικών σχημάτων προφύλαξης για μέτρια έως υψηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία (Dupuis et al., 2017; Dupuis et al., 2014, Flank et al., 2016, Patel et al., 2000). Αρκετές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και μετα-αναλύσεις σε ενήλικες και, στη συνέχεια, σε παιδιά, έδειξαν την αποτελεσματικότητά τους (Sherani et al., 2019). Οι Tricco και συν. (2016) αξιολόγησαν συστηματικά πάνω από 299 μελέτες με 58.412 ασθενείς που δημοσιεύθηκαν από το 1995-2015. Είκοσι πέντε (8%) μελέτες



περιλαμβάνουν μόνο παιδιατρικές δοκιμές και οκτώ (2,7%) συνδυασμό ενηλίκων και παιδιών. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συνολική αποτελεσματικότητα μεταξύ των ανταγωνιστών 5-HT<sub>3</sub>, ενώ ο συνδυασμός ανταγωνιστή 5-HT<sub>3</sub> με δεξαμεθαζόνη παρείχε ανώτερο αντιεμετικό έλεγχο από έναν ανταγωνιστή υποδοχέα 5-HT<sub>3</sub>. Σημαντικό επίσης είναι ότι ενώ όλοι οι ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub> έρχονται με επισήμανση πιθανής παθολογικής παράτασης της διάρκειας του διαστήματος QT, στα παιδιά ο κίνδυνος αυτός είναι ελάχιστος καθώς δόσεις > 16 mg δεν χρησιμοποιούνται ποτέ και συννοσηρότητες που οδηγούν σε αύξηση αυτού του κινδύνου (χρήση αντιαρρυθμικών, καρδιαγγειακές ασθένειες) είναι πολύ σπάνιες. (Sherani et al., 2019). Στην πραγματικότητα, ακόμα και μελέτες που έχουν γίνει βρήκαν μεν μικρές διαταραχές στο ΗΚΓ αλλά καμία δεν κατέγραψε επικίνδυνες διαταραχές του ρυθμού ή άλλες ανεπιθύμητες εκδηλώσεις σε παιδιά (Pinarli et al., 2006).

Η ονδασετρόνη είναι πολύ αποτελεσματική στον έλεγχο της οξείας έμεσης που προκαλείται από μέτριας και υψηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία στους παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς (Chang, 2015; Dupuis et al., 2017; Dupuis et al., 2014, Sherani et al., 2019). Όταν χρησιμοποιείται μόνη της, η ονδασετρόνη είναι ανώτερη από τη θεραπεία με συνδυασμό μετοκλοπραμίδης και δεξαμεθόνης ή χλωροπρομαζίνης και δεξαμεθαζόνη, και χωρίς τον κίνδυνο εμφάνισης εξωπυραμδικών αντιδράσεων ή καταστολής (Ruggiero et al., 2018). Σε μελέτη της Stiakaki και συνεργατών (1999) σε παιδιά με συμπαγείς όγκους και αιματολογικό καρκίνο βρέθηκε ότι η ονδασετρόνη ήταν αποτελεσματικότερη από την τροπισετρόνη για τον έλεγχο της CINV στα παιδιά που ελάμβαναν ήπιας ή μέτριας εμετογόνου δράσης χημειοθεραπεία. Οι ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub> της 1<sup>ης</sup> γενιάς ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη του καθυστερημένου CINV ανεξάρτητα από το πρόγραμμα δοσολογίας (Geling & Eichler, 2005).

Η παλονοσετρόνη-2<sup>ης</sup> γενιάς- είναι ένας νεότερος ανταγωνιστής 5HT<sub>3</sub> με μεγαλύτερη διάρκεια ημιζωής από την ονδασετρόνη που έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική στην πρόληψη του CINV σε ενήλικες, η οποία μπορεί με τη χορήγηση λιγότερων δόσεων να οδηγήσει σε αντιεμετικό αποτέλεσμα. Μια πρόσφατη, τυχαιοποιημένη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς (Konács et al., 2016) έδειξε ότι η παλονοσετρόνη ήταν εξίσου αποτελεσματική με την ονδασετρόνη ως πρόληψη του CINV σε παιδιά που έλαβαν μέτρια και εξαιρετικά εμετογενή χημειοθεραπεία. Αυτή και άλλες μελέτες οδήγησαν στην έγκριση από το

FDA αυτού του φαρμάκου το 2014 για παιδιά ηλικίας 1 μήνα έως 17 ετών, η οποία αποτέλεσε και το πρώτο αντιεμετικό εγκεκριμένο για παιδιά ηλικίας 1-6 μηνών. Επιπλέον, η παλονοσετρόνη έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την καθυστέρημένη (24–120 ώρες μετά την πρώτη χημειοθεραπεία) CINV (Ruggiero et al., 2018).

Δεν υπάρχει επίσης σημαντική διαφορά στα προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της παλονοσετρόνης σε σύγκριση με την ονδανσετρόνη (Wang et al., 2018). Αυτό οδήγησε στην πρόσφατη ενημέρωση των οδηγιών της POGO για την πρόληψη της οξείας CINV σε παιδιατρικούς καρκίνους προκειμένου να συμπεριλάβει την παλονοσετρόνη ως εναλλακτικό ανταγωνιστή 5-HT<sub>3</sub> σε συνδυασμό με την δεξαμεθαζόνη για μέτριας εμετογένειας χημειοθεραπεία και στο συνδυασμό δεξαμεθαζόνης και απρεπιτάντης για εξαιρετικά εμετογόνο χημειοθεραπεία, επιτρέποντας στην παλονοσετρόνη να γίνει μέρος της «τριπλής θεραπείας» για την πρόληψη της CINV στα παιδιά (Sherani et al., 2019).

#### **5.3.3.4. Ανταγωνιστές υποδοχέων NK1**

Η νευροκινίνη είναι μέλος μιας ομάδας πρωτεϊνών που ονομάζονται ταχυκινίνες και έχουν πολλαπλές ρυθμιστικές λειτουργίες. Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς της νευροκινίνης-1 είναι παρόντες διάχυτοι τόσο στο κεντρικό όσο και στο περιφερειακό νευρικό σύστημα (Sherani et al., 2019). Οι ανταγωνιστές της νευροκινίνης-1 (NK-1) αποτελούν τη νεότερη κατηγορία αντιεμετικών παραγόντων. Ένα σχετικά νέο αντιεμετικό φάρμακο, η απρεπιτάντη (ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα της νευροκινίνης 1), έχει εγκριθεί στις ΗΠΑ και την Ευρώπη για τη θεραπεία μέτριας και εξαιρετικά εμετογενούς χημειοθεραπείας. Η απρεπιτάντη φαίνεται να είναι καλά ανεκτή, αλλά, λόγω της ανασταλτικής της επίδρασης στο ισοένζυμο 3A4 του κυτοχρώματος P450, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, με αποτέλεσμα την ανάγκη τροποποίησης της δόσης της θεραπείας (Chang, 2015).

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών της νευροκινίνης-1 στην πρόληψη της CINV, ιδιαίτερα της εμφάνισης της καθυστερημένης ναυτίας και εμέτου (Sherani et al., 2019). Αν και ο μηχανισμός δράσης δεν έχει συναχθεί εξ ολοκλήρου, υπάρχει η πεποίθηση ότι ενεργεί και στους κεντρικούς και στους περιφερειακούς στόχους.

Για να αντιμετωπιστεί η έλλειψη δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε παιδιά με ανταγωνιστές της νευροκινίνης-1, δημοσιεύθηκαν δύο τυχαίοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο το 2015. Ο Bakshi και οι

συνεργάτες του(2015) αξιολόγησαν 93 παιδιά, ηλικίας 5-18 ετών, που υποβλήθηκαν σε εξαιρετικά υψηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία. Στην άλλη μελέτη αξιολόγησαν 302 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μέτρια ή εξαιρετικά εμετογενή χημειοθεραπεία (Kang et al., 2015) Οι εγγεγραμμένοι ασθενείς ήταν ηλικίας από 6 μηνών έως 17 ετών. Καμία από τις μελέτες δεν έδειξε αυξημένη τοξικότητα που να οφείλεται στη χρήση της απρεπιτάντης. Επιπλέον, και οι δύο μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στον έλεγχο CINV με απρεπιτάντη, τόσο στην οξεία όσο και στην καθυστερημένη φάση. Αυτές οι μελέτες ήταν αφορμή να επιτραπεί η χρήση απρεπιτάντης σε παιδιά που λαμβάνουν υψηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία σε ηλικία  $\geq$  6 μηνών.

Η απρεπιτάντη συνιστάται για παιδιά  $\geq$ 6 μηνών και σε συνδυασμό με την παλονοσετρόνη ως εναλλακτικού ανταγωνιστή 5-HT<sub>3</sub>. Δεν έχουν δημοσιοποιηθεί αληθινές παιδιατρικές μελέτες εύρεσης δόσης της απρεπιτάντης και ο υπολογισμός γίνεται κυρίως σύμφωνα με το βάρος και τα σκευάσματα που κυκλοφορούν(Patel et al., 2017).

#### 5.3.3.5. Άλλοι αντιεμετικοί παράγοντες-Βοηθητικά φάρμακα

Παρόλο που πολλά φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν δοκιμαστεί για την πρόληψη του παιδιατρικού CINV, ωστόσο δεν υπάρχουν ισχυρά κλινικά δεδομένα για να τα καταστήσουν πρότυπα φροντίδα.

Οι βενζοδιαζεπίνες όπως η λοραζεπάμη και η μιδαζολάμη έχουν αναγνωρισθεί ως συμπληρωματικά φάρμακα στην πρόληψη και θεραπεία της αναμνηστικής ναυτίας και εμέτου που σχετίζονται με τη χημειοθεραπεία. Οι βενζοδιαζεπίνες δεν έχουν δείξει εγγενή αντιεμετική δράση ως μεμονωμένοι παράγοντες και ως εκ τούτου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με άλλα αντιεμετικά, κυρίως για τη θεραπεία της προληπτικής CINV, καθώς φαίνεται ότι δρουν σε υψηλότερες δομές του ΚΝΣ, στο εγκεφαλικό στέλεχος και στον νωτιαίο μυελό και παράγουν αγχολυτικά και ηρεμιστικά αποτελέσματα(Chang, 2015).

Σύμφωνα με τον Dupuis και τους συνεργάτες του (2017), οι βενζοδιαζεπίνες είναι τα μόνα φάρμακα που μείωσαν την εμφάνιση της αναμνηστικής ναυτίας και εμέτου, αλλά η αποτελεσματικότητά τους έτεινε να μειώνεται καθώς οι χημειοθεραπείες συνεχίζονταν. Η χρήση της προτείνεται από τους εν λόγω ερευνητές. Ωστόσο, σε μια παιδιατρική μελέτη που εξέτασε την προσθήκη λοραζεπάμης στη γρανισετρόνη σε

παιδιά με ΟΛΛ δεν έδειξε διαφορά στη CINV στην ομάδα που ελάμβανε λοραζεπάμη σε σύγκριση με την ομάδα χωρίς λοραζεπάμη (Ono et al., 2019).

Η ολανζαπίνη, ένα άτυπο αντιψυχωσικό φαίνεται πως βελτιώνει τον έλεγχο της CINV σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς (Chiu et al., 2016) Μαζί με έναν ανταγωνιστή 5-HT<sub>3</sub>, δεξαμεθαζόνη και απρεπιτάντη, η ολανζαπίνη συνιστάται πλέον για προφύλαξη από CINV σε ενήλικες που λαμβάνουν υψηλή εμετογένειας χημειοθεραπεία (Flank et al., 2018). Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ολανζαπίνη σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς είναι η κόπωση και η υπνηλία, που σχετίζονται με τη δόση.

Σε μια κλινική μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 20 παιδιά που έλαβαν ολανζαπίνη για τη CINV επετεύχθη πλήρης έλεγχος του εμέτου την επόμενη ημέρα μετά την πρώτη δόση της ολανζαπίνης (57%). Ο έλεγχος της ναυτίας δεν αξιολογήθηκε. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν με τη χρήση ολανζαπίνης ήταν μικρής κλινικής σημασίας. Δεν εντοπίστηκαν θάνατοι που οφείλονται στην ολανζαπίνη (Flank et al., 2016). Γενικότερα, τα τελευταία κλινικά δεδομένα συνηγορούν υπέρ της διερεύνησης και χρήσης της ολανζαπίνης για τον έλεγχο και αντιμετώπιση της CINV σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο (Lee et al., 2020; Flank et al., 2015; Flank et al., 2018, Flank et al., 2014).

Μια άλλη υποκατηγορία φαρμάκων είναι τα κανναβινοειδή. Το φυτό κάνναβης περιέχει περισσότερους από 60 διαφορετικούς τύπους κανναβινοειδών. Τα κανναβινοειδή πιθανώς ασκούν αντιεμετικά αποτελέσματα στοχεύοντας τους υποδοχείς κανναβινοειδούς-1 (CB-1) και CB-2 στο ΚΝΣ (Tramer et al. 2001). Υπάρχουν δύο εγκεκριμένα από τον FDA προϊόντα για τη CINV: δροναμπινόλη και ναμπιλόνη. Αυτοί οι παράγοντες έχουν δείξει μέτρια αποτελεσματικότητα στην πρόληψη της οξείας CINV στα παιδιά και είναι ανώτεροι από τη χαμηλή δόση μετοκλοπραμίδης και προχλωροπεραζίνης, αν και με παρενέργειες που περιλαμβάνουν ευφορία, ζάλη (δηλαδή, ορθοστατική υπόταση) και παραισθήσεις (Tramer et al., 2001).

Η ναμπιλόνη (nabilone) είναι ένα συνθετικό παράγωγο κανναβινοειδούς και διβενζοπυρανίου, ένα ανάλογο της δροναμπινόλης (επίσης γνωστή ως τετραϋδροκανναβινόλη ή THC), το ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης με θεραπευτική χρήση ως αντιεμετικό και ως συμπληρωματικό αναλγητικό για τον νευροπαθητικό πόνο. Έχει προταθεί ότι η ναμπιλόνη είναι ένας εξαιρετικά επιλεκτικός και ισχυρός αγωνιστής για τους υποδοχείς κανναβινοειδών CB1 και CB2.

Οι υποδοχείς CB1 εκφράζονται κυρίως στους κεντρικούς και περιφερικούς νευρώνες και η διέγερση των υποδοχέων έχει εμπλακεί στη μείωση της ναυτίας που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία (Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων). Μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη του κανναβινοειδούς, ναμπιλόνη, έδειξε μείωση κατά 56% στην CIV όταν συνδυάστηκε με πολλά άλλα αντιεμετικά σχήματα, ωστόσο, αυτό το ποσοστό ήταν παρόμοιο με το ρυθμό ελέγχου της CIV χρησιμοποιώντας μόνο ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub>. Επιπλέον, η ναμπιλόνη έπρεπε να διακοπεί σε 10 ασθενείς και να μειωθεί σε 5 ασθενείς λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, με συχνότερη από αυτές την καταστολή. Επομένως, λόγω των παρενεργειών και ελλείψη ισχυρών κλινικών παιδιατρικών δοκιμών δε συνιστάται η χορήγηση της σε παιδιά (Polito et al., 2018). Ωστόσο, οι κάποιες παιδιατρικές οδηγίες προτείνουν τη ναμπιλόνη (30 kg, 1 mg / δόση p.o. τρεις φορές την ημέρα) σε ασθενείς για τους οποίους τα κορτικοστεροειδή αντενδείκνυνται και οι οποίοι λαμβάνουν μέτρια έως πολύ υψηλής εμετογένειας χημειοθεραπεία (Dupuis et al., 2013).

Συμπερασματικά, η ναυτία και ο έμετος που προκαλείται από χημειοθεραπεία (CINV) συνδέονται με σημαντική επιδείνωση της ποιότητας ζωής και θεωρούνται από τους ασθενείς ως μείζον αρνητικό αποτέλεσμα της θεραπείας. Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ήταν να συνοψίσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των σημερινών αντιεμετικών παραγόντων για την πρόληψη του CINV σε παιδιά. Πληροφορίες σχετικά με την αντιεμετική προφύλαξη για το CINV στα παιδιά λήφθηκαν από μια βιβλιογραφική ανασκόπηση των τρεχόντων άρθρων και πρόσφατων διεθνών οδηγιών. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση και οι διεθνείς αντιεμετικές οδηγίες παρέχουν συστάσεις για τη χρήση συγκεκριμένων αντιεμετικών σε παιδιά με βάση την εμετογένεια της χημειοθεραπείας. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-υδροξυτρυπταμίνης-3 (5-HT<sub>3</sub>) ήταν ασφαλείς και αποτελεσματικοί στην πρόληψη της οξείας έμεσης με μερικούς ασθενείς να κυρίως αντιμετωπίζουν ήπιο πονοκέφαλο. Μέχρι και σήμερα δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς μελέτες για συγκεκριμένες συστάσεις για την πρόληψη της καθυστερημένης ναυτίας και του εμέτου στα παιδιά, αν και φαίνεται πως η παλονοσετρόνη είναι βοηθητική προς αυτήν την κατεύθυνση. Η απρεπιτάνη, ανταγωνιστή των υποδοχέων νευροκινίνης (NK) -1 έχει εγκριθεί από το FDA για χρήση σε παιδιά συγκεκριμένης ηλικίας και βάρους. Η ολανζαπίνη, ένα αντιψυχωσικό, έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη της ναυτίας και της έμεσης σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Η χρήση της σε παιδιά περιορίστηκε σε αυτά που

παρουσίασαν χαμηλό έλεγχο του CINV. Επομένως, περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες σε αυτόν τον πληθυσμό. Συμπερασματικά, οι επαγγελματίες θα πρέπει να ακολουθούν τις διεθνείς οδηγίες για την αντιμετώπιση και πρόληψη της CINV προκειμένου να παρέχουν στους ασθενείς τα ειδικά αντιεμετικά στη συνιστώμενη δόση για την υψηλότερη δυνατή ποιότητα φροντίδας.

#### **5.3.4. Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση ναυτίας και έμετου σε παιδιά με νεοπλασία**

Η ναυτία και ο έμετος είναι οι πιο συχνές και δυσάρεστες παρενέργειες της χημειοθεραπείας και μπορεί να αποτρέψουν την επιτυχή ολοκλήρωση της θεραπείας. Τα αντιεμετικά συνήθως δεν επαρκούν για να ελέγξουν εντελώς τη ναυτία και τον εμετό και συγχρόνως έχουν πολλές παρενέργειες. Επομένως, είναι απαραίτητο να βρούμε και άλλες μεθόδους για καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων αυτών προκειμένου να παρέχουμε αποτελεσματική υποστηρικτική και ανακουφιστική φροντίδα στα παιδιά που νοσούν.

##### **5.3.4.1 Βελονισμός/ Συμπιέσεις**

Η κινέζικη ιατρική χρησιμοποιεί εδώ και αιώνες τον βελονισμό και τις συμπιέσεις (πιεσοθεραπεία) με τα δάκτυλα σε συγκεκριμένα σημεία για την αντιμετώπιση διαφόρων συμπτωμάτων. Το βελονιστικό σημείο P6 (Περικάρδιο 6) βρίσκεται στο εσωτερικό αντιβράχιο, συσχετίζεται την αντιμετώπιση της ναυτίας και λέγεται ότι χαλαρώνει την περιοχή του θώρακα (Feusner et al., 2015; Dundee & McMillan, 1991). Την πιθανή αποτελεσματικότητα του αποτυπώνουν διάφορες έρευνες σε ενήλικες. Μια συστηματική ανάλυση των Holmér Pettersson & Wengström (2012) σε ασθενείς πριν το χειρουργείο έδειξε ότι ο βελονισμός στο σημείο P6 μείωσε την επίπτωση της ναυτίας (αλλά όχι του εμέτου) σε σχέση με εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν μόνο φαρμακευτική προφυλακτική αντιεμετική αγωγή. Άλλες έρευνες κατέδειξαν οφέλη από την πίεση-βελονισμό στο σημείο P6 και σε εγκυμονούσες (Jindal & Mansky, 2008). Ωστόσο, στην πλειονότητα αυτών των μελετών η διέγερση του P6 βελονιστικού σημείου έχει φανεί αποτελεσματική μόνο σε συνδυασμό με την αντιεμετική προφυλακτική αγωγή (Dundee & McMillan, 1991).

Πολλοί ερευνητές προσπάθησαν να τεκμηριώσουν τα οφέλη του βελονισμού και στην ναυτία και τον έμετο που σχετίζονται με την χημειοθεραπεία. Οι έρευνες στους

ενήλικες με καρκίνο έδειξαν σημαντική βελτίωση στη διαχείριση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του έμετου με τη χρήση του βελονισμού και των συμπιέσεων(Reindl et al.,2006). Ωστόσο, οι έρευνες σε παιδιατρικό πληθυσμό είναι περιορισμένες καθώς είναι δύσκολο για αυτές τις ηλικίες να υπάρξει συνεργασία και σωστή καταγραφή, ενώ η διαδικασία είναι τις περισσότερες φορές κακώς ανεκτή από τα παιδιά.Σε έρευνα των Reindl και των συνεργατών του, η χρήση του βελονισμού σε παιδιά >10 ετών έδειξε πως είχε μεν θετική επίδραση στην μείωση της ναυτίας, ωστόσο δεν έδειξε κανένα όφελος στη μείωση του αριθμού των εμετων σε αυτά τα παιδιά. Σύμφωνα με την συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Miao και των συνεργατών του (2017),στην οποία διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της πιεσοθεραπείας σε τρεις κατηγορίες CINV, προτείνετε η πιεσοθεραπεία (βελονισμός ή shiatsu) ως μια μέθοδο με προστατευτική δράση απέναντι στη σφοδρότητα της οξείας ή καθυστερημένης ναυτίας. Δε φαίνεται να έχει κανένα όφελος στη μείωση της συχνότητας των εμέτων.

Τέλος, σε μια πρόσφατη μελέτη των Dupuis και των συνεργατών του (2017), οι συγγραφείς συνέκριναν τη σοβαρότητα της οξείας ναυτίας σε ασθενείς ηλικίας 4 έως 18 ετών που έλαβαν χημειοθεραπεία υψηλής εμετογένειας χρησιμοποιώντας τους κλασσικούς αντιεμετικούς παράγοντες σε συνδυασμό με ζώνες καρπού συνεχόμενης πίεσης στο σημείο P6. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν πως οι ζώνες δεν βελτίωσαν τον καθημερινό έλεγχο εμετού ούτε της οξείας ούτε της καθυστερημένης φάσης. Δεν αναφέρθηκαν ωστόσο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως οι ζώνες καρπού ήταν ασφαλείς για τα παιδιά και τους εφήβους αλλά δεν βελτίωσαν τη ναυτία ή τον έμετο που προκαλείται σε αυτόν τον πληθυσμό, όταν τους χορηγείται χημειοθεραπεία υψηλής εμετογένειας.

Σύμφωνα με όλα τα παραπάνω αντιλαμβανόμαστε πως ο βελονισμός δε φαίνεται να έχει ιδιαίτερη θεραπευτική αξία στη διαχείριση της ναυτίας και του έμετου σε παιδιά με καρκίνο, ενώ δείχνει να έχει κάποια αποτελέσματα όταν λειτουργεί συμπληρωματικά στην κλασσική αντιεμετική αγωγή. Επομένως η εφαρμογή του προτείνεται ως μια χαμηλή σύσταση από τους ερευνητές του πεδίου(Dupuis et al,2013) με δεδομένο ότι η εφαρμογή της πιεσοθεραπείας είναι ασφαλής για τα παιδιά.

#### **5.3.4.2. Θεραπεία με μαλάξεις(massage)/ Αρωματοθεραπεία**

Το μασάζ αποτελεί άλλη μια πιθανή μη φαρμακευτική παρέμβαση που διερευνάται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα του μασάζ σε ασθενείς με καρκίνο. Οι Zorba & Ozdemir (2018) έδειξαν ότι το σουηδικό μασάζ σε συνδυασμό με την αρωματοθεραπεία οδήγησε στη μείωση της σοβαρότητας της ναυτίας αλλά της επίπτωσης της συμπεριλαμβανομένων και των ερυγών. Οι Dadkah και συν. (2019) έδειξαν σε μελέτη τους ότι το περιφερικό μασάζ μείωσε τη ναυτία και τον έμετο σε ασθενείς με γαστρεντερικό καρκίνο.

Ωστόσο, στον παιδιατρικό πληθυσμό οι μελέτες είναι πιο περιορισμένες. Στη μελέτη των Mazlum και των συνεργατών του (2013) που αποσκοπούσε στην αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας μασάζ στη ναυτία και τον εμετό που προκαλείται από χημειοθεραπεία στον παιδιατρικό καρκίνο, στην οποία συμμετείχαν 70 ασθενείς (ηλικίας 4-18 ετών) που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία και που χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες (θεραπεία μασάζ και ομάδα ελέγχου), τα αποτελέσματα των δοκιμών έδειξαν ότι στην ομάδα μασάζ, η επίπτωση, η σοβαρότητα, η διάρκεια και η επίπτωση της ναυτίας ήταν χαμηλότερες από τις αντίστοιχες της ομάδας ελέγχου καθώς και η σοβαρότητα και η συχνότητα των εμέτων. Ενώ μονάχα η επίπτωση του εμέτου στις δύο ομάδες δεν έδειξε σημαντική διαφορά. Συμπερασματικά οι ερευνητές κατέληξαν πως η θεραπεία μασάζ μείωσε τη CINV στον υπό μελέτη παιδιατρικό πληθυσμό. Αντίθετα, τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης της ομάδας του Rodríguez-Mansilla (2017), δεν ανέδειξαν κανένα όφελος στη μείωση της ναυτίας και του έμετου από την εφαρμογή μασάζ σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος παιδιών με καρκίνο.

Η αρωματοθεραπεία έχει προταθεί ως ένας τρόπος αντιμετώπισης της ναυτίας και του εμέτου σε συνδυασμό ή μη με το μασάζ. Η αρωματοθεραπεία είναι η εισπνεόμενη χρήση αιθέριων ελαίων ή φυσικών αρωμάτων για θεραπευτικούς ή ιατρικούς σκοπούς (Momani & Benny, 2017). Η χρήση αρωματοθεραπείας μπορεί να μειώσει την ανάγκη για φαρμακευτική αγωγή σε έναν ασθενή με καρκίνο. Μερικοί ασθενείς έχουν αναφέρει βελτίωση στα συμπτώματά τους όπως είναι η ναυτία (NHI, 2011). Στις περισσότερες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν τα αιθέρια έλαια μέντας, κάρδαμου, πορτοκαλιού και περγαμόντο για την αρωματοθεραπεία (Zorba & Ozdemir, 2018; Momani & Benny, 2017).

Κάποιες μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό έχουν δείξει πως η αρωματοθεραπεία μπορεί να μειώσει την επίπτωση της ναυτίας και των ερυγών σε παιδιά με καρκίνο



(Zorba & Ozdemir, 2018;Seale, 2012;)ενώ υπάρχουν άλλες που υποστηρίζουν πως συγκεκριμένα αιθέρια έλαια όπως το περγαμότο μπορούν αντίθετα ακόμα και να επιδεινώσουν τη ναυτία και τον έμετο σε παιδιά με καρκίνο (Ndao et al.,2012). Σε μια μελέτη των Kibert και συν.(2016) κανένα κλινικό όφελος δε φάνηκε να υπάρχει από τη χρήση αιθέρων ελαίων(μείγμα λεβάντας, μέντας, δύοσμου και τζίντζερ).

Αντιλαμβανόμαστε πως δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να υποδεικνύουν το μασάζ ή την αρωματοθεραπεία ως ένα μέσο για την καλύτερη διαχείριση του CINV σε παιδιά με καρκίνο. Ωστόσο, μέχρι οι περαιτέρω μελέτες στο πεδίο να δώσουν αποτελέσματα, το μασάζ όπως και η αρωματοθεραπεία προτείνονται να χρησιμοποιούνται χωρίς ισχυρή σύσταση ανάλογα και με την επιθυμία των παιδιών(Duruis et al.,2013).

#### **5.3.4.3. Συμπεριφορικές παρεμβάσεις / Ύπνωση / Προοδευτική χαλάρωση μυών / Απόσπαση προσοχής**

Οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις που χρησιμοποιούνται για τη μείωση της δυσφορίας και την αύξηση της συνεργασίας βασίζονται στη θεωρία της συμπεριφοράς.

Τα κύρια συστατικά τέτοιων παρεμβάσεων περιλαμβάνουν: (i)διαχείριση έκτακτης ανάγκης (ii)γνωστική απόσπαση της προσοχής,(iii)ύπνωση,(iv)συστηματική απευαισθητοποίηση,(v)μοντελοποίηση, (vi)πρόβλεψη συμπεριφοράς και (vii)πολυδιάστατα μοντέλα παρέμβασης (DuHamel et al., 1999).

Ένα από τα σημαντικότερα παραδείγματα της αποτελεσματικότητας των συμπεριφορικών παρεμβάσεων παρουσιάζεται σε μια σειρά μελετών που αφορούν την προοδευτική χαλάρωση και την ύπνωση για τον έλεγχο του επίμονου αναμνηστικού εμέτου σε παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έδειξαν ότι όταν εφαρμόστηκαν οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις δεν προέκυψε προληπτικός έμετος, ενώ αντίθετα όταν οι συμπεριφορικές μέθοδοι δεν εφαρμόστηκαν ο αναμνηστικός έμετος εμφανίστηκε(Redd et al.,2001). Αναφορικά με την εμφάνιση της καθυστερημένης ναυτίας και εμέτου οι συμπεριφορικές παρεμβάσεις φαίνεται πως μείωσαν την ένταση του φαινομένου αλλά δεν εμπόδισαν την εμφάνιση του(Redd et al.,2001;Redd et al.,1987).

Ο Figueroa-Moseley και οι συνεργάτες του (2007) σε μια συστηματική ανασκόπηση κατέδειξαν τρεις τύπους συμπεριφορικών παρεμβάσεων που σχετίζονται με θετικά

εκβάματα στην αντιμετώπιση της αναμνηστικής CINV σε παιδιά με καρκίνο:την προοδευτική χαλάρωση των μυών, το σύστημα ατομικής απευαισθητοποίησης και τη γνωστική απόσπαση της προσοχής.

Όπως προαναφέραμε, η αναμνηστική ναυτία αποτελεί μια κλινική οντότητα η οποία εφόσον εγκατασταθεί στον ασθενή είναι πολύ δύσκολο να αντιμετωπισθεί μόνο με φάρμακα (Kamen et al., 2014). Μια από τις πρώτες μη φαρμακευτικές τεχνικές που εφαρμόστηκαν για την αντιμετώπιση της ήταν η ύπνωση. Η ύπνωση είναι μια ψυχοθεραπευτική τεχνική που εφαρμόζεται μεταξύ ενός ασθενούς και ενός εκπαιδευμένου κλινικού ψυχολόγου, η οποία χρησιμοποιεί θεραπευτικές προτάσεις για την μεταβολή στην αντίληψη, τη γνώση, τη διάθεση και τη συμπεριφορά που κρίνεται επιθυμητή και από τα δύο εμπλεκόμενα μέρη (Kathy, 2015)

Βρέθηκε ότι η εφαρμογή της τεχνικής της ύπνωσης ως συμπληρωματική μέθοδος στο κλασσικό αντιεμετικό σχήμα μπορεί να μειώσει σημαντικά το δυνατότητα ανάπτυξης της αναμνηστικής ναυτίας, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την ποιότητα ζωής του ασθενούς και την πιθανότητα επιτυχούς διαχείρισης της νόσου (Kamen et al., 2014, Momani & Berry, 2017; Marchioro et al., 2000). Σύμφωνα με την έρευνα του Hawkins και των συνεργατών του (1995) στην οποία συμμετείχαν 30 παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο ηλικίας 5-17 ετών, η ύπνωση φάνηκε πως ήταν αποτελεσματική στη θεραπεία της αναμνηστικής ναυτίας και εμέτου. Η μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη της ύπνωσης για την αντιμετώπιση του CINV σε παιδιά με καρκίνο απέδειξε πως η ύπνωση ήταν πιο αποτελεσματική από άλλες συμπεριφοριστικές παρεμβάσεις όπως η απόσπαση προσοχής, οι ασκήσεις χαλάρωσης ή η χρήση εικονικών φαρμάκων στην αντιμετώπιση της αναμνηστικής αλλά και της καθυστερημένης ναυτίας (Zeltzer et al., 1991). Παρομοίως, έχουν επιτευχθεί σημαντικά αποτελέσματα στην προληπτική ναυτία και έμετο με παιδιά που χρησιμοποιούν την απόσπαση της προσοχής π.χ. παίζοντας βιντεοπαιχνίδια. Μια άλλη μέθοδος γνωστικής απόσπασης της προσοχής είναι αφήγηση στην οποία το παιδί είναι γνωστικά «δεσμευμένο». Όταν η στρατηγική περιλαμβάνει αφήγηση είναι αρκετά παρόμοια με την ύπνωση και βασίζεται στο να κινητοποιήσει την έμφυτη ικανότητα του παιδιού να χρησιμοποιήσει τη φαντασία του. Ο στόχος είναι να εμπλακεί το παιδί σε μια δραστηριότητα που αποσπά την προσοχή του ή / και σωματικά αποκλείει την πραγματική συμπεριφορά κινδύνου. Ουσιαστικά, οι διαδικασίες της απόσπασης της προσοχής επιδιώκουν να τραβήξουν την προσοχή του παιδιού σε μια ευχάριστη ή προκλητική συνθήκη προκειμένου να αποκλείσει

ουσιαστικά την αντίληψη της ναυτίας που βιώνει το παιδί, επικεντρώνοντας εκ νέου την προσοχή του παιδιού (Momaní & Berry, 2017). Η προοδευτική χαλάρωση των μυών φαίνεται πως επηρεάζει σημαντικά τη συχνότητα και την ένταση της ναυτίας και του εμέτου (Figueroa-Moseley et al., 2007).

Συμπερασματικά, η τεχνική της ύπνωσης θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματική για τη διαχείριση της αναμνηστικής ναυτίας και έμετου σε παιδιά με καρκίνο (Kathy, 2015; Duhamel et al., 1999; Ritsardson et al., 2007; Zeltzer et al., 1991). Παράλληλα, οι τεχνικές απόσπασης της προσοχής και η προοδευτική χαλάρωση των μυών φαίνεται πως έχουν θετική επίδραση στη διαχείριση της ναυτίας και του έμετου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο.

#### 5.3.4.4. Φυτικά εκχυλίσματα

Πληθώρα φυτών χρησιμοποιείται εμπειρικά εδώ και αιώνες για την αντιμετώπιση πολλών οργανικών συμπτωμάτων. Διάφορα φυτικά εκχυλίσματα έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς σε μελέτες για τη CINV. Σε μια μελέτη τους, ο Tayarani και συν. (2013) χρησιμοποίησαν δύοσμο και μέντα σε μορφή χαπιών για τον έλεγχο της ναυτίας και του έμετου σε ενήλικες που ελάμβαναν χημειοθεραπεία. Η έρευνα έδειξε σημαντικά οφέλη και από τα δυο φυτικά εκχυλίσματα στον έλεγχο της συχνότητας και της σφοδρότητας της ναυτίας αλλά και της συχνότητας των εμέτων.

Μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς διαπίστωσε σημαντική βελτίωση τόσο σε οξεία όσο και σε καθυστερημένη CINV με την προσθήκη σκόνης ρίζας τζίντζερ (πιπερόριζα) σε ασθενείς με σάρκωμα οστών ως επιπρόσθετη θεραπεία στο φαρμακευτικό συνδυασμό ονδανσετρόνης και δεξαμεθαζόνης (Pillai et al., 2011). Το τζίντζερ έχει παραδοσιακά χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία για το στομάχι και θεωρείται ασφαλές από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (FDA) (Feusner et al., 2015). Επομένως, η πιπερόριζα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για χρήση ως συμπληρωματικό μέτρο αντιμετώπισης της ναυτίας και του έμετου.

#### 5.3.4.5. Μουσικοθεραπεία

Πολλές κλινικές δοκιμές έχουν διερευνήσει την επίδραση της μουσικοθεραπείας στη διαχείριση της CINV. Σε μελέτη τους, ο Gimeno και οι συνεργάτες του (2010) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μουσική και η οπτικοποίηση οδήγησαν σε μικρή

μείωση της έντασης της επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία ναυτίας και εμέτου. Μια άλλη έρευνα των Handley & Hanser (1995) είχε ως σκοπό να διερευνήσει τις επιδράσεις της μουσικής και των εικόνων στην πρόκληση χαλάρωσης και στη μείωση της ναυτίας και του έμετου σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως υπήρξε σημαντική μείωση της συχνότητας της ναυτίας και της έμεσης με την πάροδο του χρόνου, δηλαδή κατά τη διάρκεια των 6 εβδομάδων θεραπείας. Υπάρχουν και άλλες που αναφέρουν ως αποτελεσματική τη μουσικοθεραπεία στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ναυτίας και του έμετου (Karagozolu et al., 2012), ενώ κάποιες άλλες μελέτες δεν δείχνουν κανένα αποτέλεσμα (Moradian, 2015).

Συμπερασματικά, η μουσικοθεραπεία και η χαλάρωση θεωρούνται ευεργετικές παρεμβάσεις στη διαχείριση της CINV, και εφόσον δεν παρουσιάζουν αρνητικές παρενέργειες, είναι κατάλληλες για όλες τις ηλικίες και είναι οικονομικά αποδοτικές προτείνονται ως συμπληρωματική μέθοδος κατά την παροχή υποστηρικτικής φροντίδας για την αντιμετώπιση της CINV σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο (Stanczyk, 2011).

#### **5.3.4.6. Διατροφικές/ Διαιτητικές παρεμβάσεις**

Οι διατροφικές στρατηγικές αποτελούν τις πιο συνηθισμένες μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις αυτο-φροντίδας για τη διαχείριση της ναυτίας και του εμέτου. Για παράδειγμα, ο Dupuis και οι συνεργάτες του (2013) προτείνουν ότι οι ακόλουθες διατροφικές παρεμβάσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικές για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου: κατανάλωση μικρότερων και συχνότερων γευμάτων, αποφυγή των τροφίμων που έχουν έντονες μυρωδιές καθώς και εκείνων που είναι πικάντικα, ή πολύ αλμυρά καθώς και η λήψη αντιεμετικών φαρμάκων πριν από τα γεύματα. Αντίστοιχα, η μη κατανάλωση υγρών μισή ώρα πριν από οποιοδήποτε γεύμα, η αποφυγή τηγανισμένων ή λιπαρών τροφών και η κατανάλωση άφθονου νερού θα μπορούσαν να είναι απλές διατροφικές προσεγγίσεις για τη μείωση της ναυτίας οι οποίες προτείνονται από άλλους ερευνητές (Molassiotis & Borjesson 2006). Τέλος, η Green και οι συνεργάτες της (2010) προτείνουν επιπλέον την ελαφριά σίτιση κατά τις ημέρες της χημειοθεραπείας, την κατανάλωση διαυγών και δροσερών υγρών και τροφίμων που είναι δροσερά ή σε θερμοκρασία δωματίου, την βρώση ευκολόπεπτων και ξηρών τροφών, όπως τوست, κράκερ ή ζυμαρικά.

#### 5.3.4.7. Συμπερασματικά για τη CINV

Η ανακούφιση από τη ναυτία και τον έμετο που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου αποτελεί ένα σημαντικό συστατικό της υποστηρικτικής φροντίδας για παιδιά με καρκίνο καθώς αποτελούν παρενέργειες που σχετίζονται άμεσα με την ποιότητα ζωής και την εμπειρία από τη θεραπεία της νόσου. Ολοκληρωμένες, συμπληρωματικές ή/και εναλλακτικές θεραπείες, που χρησιμοποιήθηκαν είτε μόνες τους είτε ως επικουρικές στην κλασική φαρμακευτική αντιμεμετική αγωγή οδήγησαν σύμφωνα με αρκετές μελέτες σε μείωση των συμπτωμάτων σε ενήλικες εμφανίζοντας καμία ή ελάχιστες παρενέργειες. Παρά το γεγονός αυτό όμως, ο μικρός αριθμός των κλινικών μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί με τέτοιου είδους θεραπείες στην παιδιατρική ογκολογία, καθώς και η έλλειψη στοιχείων που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους σε αυτές τις ηλικίες αποκλείει προς το παρόν την εφαρμογή τους σε ευρεία κλίμακα στις παρεμβάσεις της ανακουφιστικής φροντίδας για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του έμετου σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο. (Momani & Berry, 2017)

#### 5.4. Αντιμετώπιση στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά με καρκίνο

Η στοματική βλεννογονίτιδα αποτελεί μία από τις πιο συχνές, σημαντικές και επώδυνες παρενέργειες της κυτταροτοξικής θεραπείας του καρκίνου σε παιδιά. Τα παιδιά και οι έφηβοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση στοματικής βλεννογονίτιδας σε σχέση με τους ενήλικες ασθενείς με καρκίνο (Cheng et al., 2011). Μπορεί επίσης να υπάρχουν πολλές παραλλαγές στην παρουσία και σοβαρότητα των συμπτωμάτων καθώς και της συνολικής νοσηρότητας που σχετίζονται με τη στοματική βλεννογονίτιδα σε σύγκριση με τους ενήλικες (Cheng et al., 2012).

Εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 20% στο 40% των ασθενών που λαμβάνουν συμβατική χημειοθεραπεία, στο 80% των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλής δόσης(μεγαθεραπεία) πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT), και σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και στον τράχηλο (Jones et al., 2006; Mills & Malorey,2015; Stiff,2000).

Αποτελεί ένα πολύπλοκο φαινόμενο στο οποίο εμπλέκεται ποικιλία κυττάρων και ιστών του στοματικού βλεννογόνου. Μπορεί να επιφέρει σημαντικά προβλήματα στα παιδιά. Ο έντονος πόνος στο στόμα και στον λαιμό, η αδυναμία κατάποσης φαγητού και υγρών που μπορεί να οδηγήσουν τους ασθενείς σε νοσηλεία προκειμένου να τους χορηγηθούν υγρά και παρεντερική τροφή αποτελούν μερικές από τις επιπτώσεις της (Sung et al., 2017).

Η λύση του στοματικού βλεννογόνου, ο οποίος παύει να λειτουργεί ως φραγμός και γίνεται μια πύλη εισόδου για τα βακτήρια της στοματικής κοιλότητας στη συστηματική κυκλοφορία, αποτελεί άλλο ένα μεγάλο πρόβλημα καθώς ιδιαίτερα στους ουδετεροπενικούς ασθενείς η στοματίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε σηπτική καταπληξία τον ασθενή (Yavuz et al., 2015). Τέλος, σημαντικός είναι ο ρόλος της στην αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας καθώς αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα αξιολόγησης της τοξικότητας των θεραπειών, που μπορεί τελικά να περιορίσει την χορηγούμενη δόση φαρμάκων και να επηρεάσει την τελική επιβίωση των ασθενών (Campos et al., 2014)).

Η σοβαρή στοματική βλεννογονίτιδα είναι μια κοινή αιτία νοσηρότητας σε παιδιατρικούς και εφήβους ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Το μεγάλο εύρος των συμπτωμάτων που οφείλονται στη βλεννογονίτιδα μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής και στην ψυχολογική επιβάρυνση αυτών των ασθενών (Cheng et al., 2012)

#### **5.4.1. Εννοιολογικός προσδιορισμός στοματικής βλεννογονίτιδας – Παθοφυσιολογικός μηχανισμός - Ταξινόμηση**

Με τον όρο βλεννογονίτιδα αναφερόμαστε σε μια φλεγμονώδη διαδικασία με δημιουργία ελκών, που εμφανίζεται στο στοματικό βλεννογόνο και στο γαστρεντερικό σύστημα ως απόρροια της κυτταροτοξικότητας της χημειοθεραπείας ή της δράσης της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο (Yavuz & Bal Yilmaz, 2015). Όταν εμφανίζεται στη στοματική κοιλότητα και τον φάρυγγα αναφέρεται ως στοματική βλεννογονίτιδα. Αν και μπορεί να προσβληθεί οποιοδήποτε σημείο του βλεννογόνου, ο παρειακός στοματικός βλεννογόνος, η βάση της στοματικής κοιλότητας, τα πλευρικά και κεντρικά σημεία της γλώσσας και η μαλακή υπερώα είναι τα πλέον συχνά σημεία (Γκοβίνα, 2019).

Η ίδια η χημειοθεραπεία, οδηγεί στην απελευθέρωση ιντερλευκίνης-1 (IL-1), ιντερλευκίνης-6 (IL6) και παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (TNF-α) από το επιθήλιο. Ο TNF οδηγεί σε βλάβη των ιστών και μπορεί επίσης να προκαλέσει την ανάπτυξη βλεννογονίτιδας (Mazhari et al., 2018). Τα κύτταρα του βλεννογόνου του στόματος έχουν σύντομο κύκλο ζωής με αποτέλεσμα να είναι εκτεθειμένα στις επιδράσεις των κυτταροστατικών φαρμάκων. Ο θάνατος των κυττάρων οδηγεί σε λέπτυνση του βλεννογόνου, ο οποίος στη συνέχεια γίνεται ερυθρός, φλεγμαίνει και εξελκώνεται. Στα αρχικά στάδια ή σε ήπιες μορφές, η βλεννογονίτιδα εμφανίζεται ως ερύθημα του βλεννογόνου και συνοδεύεται από ένα αίσθημα καύσου (Γκόβινα, 2019; Yavuz & Bal Yilmaz, 2015).

Η βλεννογονίτιδα μπορεί να ταξινομηθεί (Γκόβινα, 2019):

- α) Στη φάση της έναρξης κατά την οποία απελευθερώνεται κυτοκίνη, αρχίζει η φλεγμονώδης αντίδραση και αυξάνεται η αγγειοδιαστολή
- β) Στη φάση σηματοδότησης και ενίσχυσης σήματος, όπου ενεργοποιούνται κινάσες εμποδίζοντας την κυτταρική διαίρεση και άρα την αποκατάσταση των απωλεσθέντων κυττάρων της επιφάνειας του βλεννογόνου, καθώς η χημειοθεραπεία ή η ακτινοθεραπεία επηρεάζουν τα βασικά κύτταρα.
- γ) Στη φάση εξέλκωσης, όπου υπάρχουν ψευδομεμβράνες και εξίδρωση ινώδους, απώλεια βλεννογόνου και μικροβιακός αποικισμός
- δ) Στη φάση της επούλωσης, όπου αυξάνεται ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων και αποκαθίσταται η στοματική χλωρίδα.

#### **5.4.2. Αντιμετώπιση στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο**

Το βασικό σύμπτωμα που κυριαρχεί στη βλεννογονίτιδα είναι ο πόνος από τη φλεγμονή και τις εξελκώσεις που συνοδεύεται από ξηροστομία και δυσκολία στη μάσηση, στην κατάποση, στο άνοιγμα του στόματος και στην ομιλία. Η αξιολόγηση της παρουσίας και της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας συμπληρώνεται με την αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης, της απώλειας βάρους και των ψυχολογικών επιπτώσεων (Γκόβινα, 2019). Υπάρχουν διάφορες κλίμακες αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη σε ασθενείς με καρκίνο όπως η βαθμονόμηση της στοματικής βλεννογονίτιδας του Π.Ο.Υ., η Oral Mucositis Index κ.α. Ωστόσο, για τους παιδιατρικούς ασθενείς έχει δημιουργηθεί και χρησιμοποιείται ευρέως η ChIMES (Tomlinson et al., 2009). Κατά καιρούς έχουν προταθεί και

εξεταστεί διάφοροι παράγοντες και τεχνικές για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας στα παιδιά. Συνήθως οι έρευνες ξεκινούν από τον ενήλικο πληθυσμό και στη συνέχεια αφού τεκμηριωθεί επιστημονικά το «προφίλ» ασφάλειας της κάθε παρέμβασης δοκιμάζεται και στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Αν και η στοματική βλεννογονίτιδα δεν μπορεί να προβλεφθεί εντελώς, πολλές στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση της συχνότητας, της σοβαρότητας και της διάρκειας της στοματικής βλεννογονίτιδας. Ωστόσο, από τα μέχρι τώρα δεδομένα από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες ή κλινικές δοκιμές, λίγες παρεμβάσεις εμφανίζουν επαρκή αποτελεσματικότητα (He et al., 2018).

Παρακάτω, θα αναφερθούμε στις τεχνικές και στους παράγοντες εκείνους που έχουν επιδείξει αποτελεσματικότητα κατά τη χρήση τους στα παιδιά και εφήβους με καρκίνο ή που βρίσκονται υπό διερεύνηση.

#### **5.4.2.1. Κρυοθεραπεία**

Η κρυοθεραπεία περιλαμβάνει την τοποθέτηση πάγου στο στόμα(σε κύβους ή νιφάδες) ο οποίος πρέπει να ανανεώνεται συνεχώς κατά την περίοδο έγχυσης της κυτταροτοξικής θεραπείας (συνήθως 30-60 λεπτά) Είναι μια ελκυστική παρέμβαση λόγω χαμηλού κόστους και καθολικής πρόσβασης, με τις περισσότερες από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί να αναφέρουν όφελος από την κρυοθεραπεία, ακόμα και στην εμφάνιση της σοβαρής στοματικής βλεννογονίτιδας (Sung et al.,2017).

Μια συστηματική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε με σκοπό την επικαιροποίηση των κατευθυντήριων οδηγιών των MASCC/ISOO για την αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας σε ενήλικες δίνει ως σύσταση στους ασθενείς που λαμβάνουν ταχεία (bolus) χορήγηση χημειοθεραπείας με 5-φθοροουρακίλη (5-FU) ότι πρέπει να υποβάλλονται σε κρυοθεραπεία διάρκειας 30 λεπτών ως πρόληψη έναντι της βλεννογονίτιδας του στόματος κατά τη διάρκεια της έγχυσης της θεραπείας. Οι ίδιοι ερευνητές συνιστούν να χρησιμοποιείται κρυοθεραπεία στόματος διάρκειας 20 έως 30 λεπτών στα πλαίσια της προσπάθειας μείωσης της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας στους ασθενείς που λαμβάνουν ταχεία (bolus) χορήγηση δόσεων εδατρεξάτης (Elad et al., 2020)

Η κρυοθεραπεία χρησιμοποιείται επίσης για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν μελφαλάνη υψηλής δόσης με ή χωρίς ολική ακτινοβολία πριν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών



κυττάρων(Sule & Emine, 2015). Έχει βρεθεί ότι είναι επωφελής στην πρόληψη τόσο της μέτριας όσο και της σοβαρής βλεννογονίτιδας. (Mills & Maloney, 2015) Η κρυοθεραπεία είναι εφικτή μόνο εάν είναι χημειοθεραπεία χορηγείται με μικρής διάρκειας έγχυση και ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας έχει μικρό χρόνο ημίσειας ζωής.

Η κρυοθεραπεία δεν έχει μελετηθεί συστηματικά σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, αλλά έχει δείξει οφέλη στην πρόληψη της στοματίτιδας σε βραχείας δράσης χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όπως το 5-fluorouracil (5-FU) σε ενήλικες ασθενείς (Posner & Haddad, 2007). Η χρήση του πάγου προκαλεί αγγειοσυστολή και συνεπώς μειωμένη αιματική ροή στον στοματικό βλεννογόνο κατά τη διάρκεια της ταχείας έγχυσης του 5-FU. Το όφελος αυτής της παρέμβασης σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες παρατεταμένης διάρκειας δεν είναι σαφές .

Ο Sung και οι συνεργάτες του(2017) προτείνουν ότι μπορεί να προσφερθεί κρυοθεραπεία σε παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με αγωγές που σχετίζονται με υψηλό ποσοστό βλεννογονίτιδας ή που υποβάλλονται σε μεγαθεραπεία πριν την HSCT. Ουσιαστικά, πρόκειται για μια αδύναμη σύσταση λόγω της έλλειψης στοιχείων από παιδιατρικές μελέτες καθώς οι μελέτες που έδειξαν το όφελος της κρυοθεραπείας διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας σχήματα χημειοθεραπείας που δεν χορηγούνται συνήθως σε παιδιά. Επιπλέον, τα κατάλληλα σχήματα για την κρυοθεραπεία περιορίζονται σε παράγοντες με μικρό χρόνο έγχυσης και μικρό χρόνο ημιζωής. Ωστόσο, επειδή πρόκειται για μια παρέμβαση με χαμηλό κίνδυνο να προκαλέσει βλάβη συνίσταται στα παιδιά που μπορούν να συνεργαστούν. Στις πολύ μικρές ηλικίες ελλοχεύει ο κίνδυνος πνιγμονής από τους κύβους πάγου(Sung et al.,2017).

#### **5.4.2.2.Φωτοβιοδιαμόρφωση(PBM)-LLLT/LED**

Η φωτοβιοδιαμόρφωση (PBM) χρησιμοποιεί μη ιονίζουσα, συνεκτική (φως που ενισχύεται από διεγερμένη εκπομπή ακτινοβολία- Laser) ή / και μη συνεκτική (δίοδος εκπομπής φωτός- Led) πηγή φωτός που εκπέμπει στο ερυθρό ή /και ακόμα και στο φάσμα σχεδόν της υπέρυθρης ακτινοβολίας(600–1000 nm). Πρόκειται για ένα μονοχρωματικό φως: δηλαδή ένα μόνο μήκος κύματος με υψηλή πυκνότητα ισχύος Το αποτέλεσμα είναι δεν είναι θερμικό ή αφαιρετικό αλλά φωτοχημικό : η απορρόφηση των φωτονίων μετατρέπουν το φως σε σήμα που μπορεί να διεγείρει βιολογικές διεργασίες (Noirrit-Esclassan et al., 2019). Ως εκ τούτου, τα θεραπευτικά

αποτελέσματα που σχετίζονται με τη χρήση PBM αφορούν τη φλεγμονή, την επούλωση και τον πόνο (Tsai & Hamblin, 2017). Μεταξύ 5 και 50 mW / cm<sup>2</sup>, η LLLT διεγείρει την επούλωση αυξάνοντας την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων που προκαλούν πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, και μετανάστευση των ινοβλαστών και των κερατινοκυττάρων του στόματος (Basso et al., 2016). Πέραν του 1 W / cm<sup>2</sup>, η LLLT προκαλεί χαλάρωση των νεύρων και μειώνει τον πόνο (Huang et al., 2011). Έχει αντιφλεγμονώδη δράση αναστέλλοντας την έκφραση κυτοκινών και την παραγωγή προσταγλαδίνης E2. Όλα αυτά οδηγούν σε μείωση της σοβαρότητας της στοματικής βλεννογονίτιδας και του σχετιζόμενου με αυτήν πόνου (Noirrit-Esclassan et al., 2019).

Ενώ αρκετές έρευνες έχουν αναδείξει την αποτελεσματικότητα της φωτοβιοδιαμόρφωσης για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας στους ενήλικες ή σε ορισμένες ομάδες ενηλικών π.χ. με Ca κεφαλής και τραχήλου (Elad et al., 2020; Lalla et al., 2014; Bjordal, 2012; Zadik et al., 2019) οι μελέτες στον παιδιατρικό πληθυσμό υπολείπονται. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια γίνεται μια συστηματική προσπάθεια για αυτόν τον πληθυσμό.

Σε πολλές μελέτες ο όρος PBM ταυτίζεται με την LLLT και την LED θεραπεία, χωρίς ωστόσο αυτό να επηρεάζει την ανάλυση μας, καθώς μια πρόσφατη μελέτη των Guimaraes και συν(2021) έδειξε ότι το LEDT έχει παρόμοια αποτελέσματα με το LLLT για την αποφυγή και τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας στα παιδιά. Η μελέτη PEDIALASE μια μη τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη διάρκειας ενός έτους ανέδειξε την αποτελεσματικότητα της PBM στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας εξαιτίας της χημειοθεραπείας ή της ακτινοθεραπείας σε παιδιά. Μελετήθηκε πληθυσμός ηλικίας 3-18 ετών. Η μελέτη ανέδειξε πως ακόμα και ο συνδυασμός δύο διαφορετικών μηκών κύματος κατά την εφαρμογή της PBM είναι εφικτός αρκεί να ενσωματωθεί στο πλαίσιο της φροντίδας ενός παιδιατρικού τμήματος ογκολογίας - αιματολογίας και είναι απόλυτα ανεκτός, ακόμη και από μικρά παιδιά. Η PEDIALASE απέδειξε επίσης πως η εφαρμογή της PBM παράλληλα με την καλή στοματική υγιεινή και την υπόλοιπη θεραπεία αναλγησίας εμφανίζει μεγάλη αποτελεσματικότητα στην ανακούφιση του πόνου που σχετίζεται με τη στοματική βλεννογονίτιδα στα παιδιά και εφήβους με καρκίνο. (Noirrit-Esclassan et al., 2019).

Σε μια άλλη κλινική μελέτη των Moskvina και συν.(2019) στην οποία συμμετείχαν 25 παιδιά με διάφορες μορφές καρκίνου εφαρμόστηκε LLLT 1-3ημέρες πριν από την

έναρξη της χημειοθεραπείας. Για την αντικειμενικοποίηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας, αξιολογήθηκε η κυτταρική δραστηριότητα των λευκοκυττάρων. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως κανένα από τα παιδιά που υποβλήθηκαν στην εν λόγω θεραπεία δεν είχαν επιπλοκές και δεν εμφάνισαν στοματική βλεννογονίτιδα. Η μελέτη αυτή κατέγραψε υψηλή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της LLLT στον παιδιατρικό πληθυσμό αποτρέποντας την ανάπτυξη επιπλοκών της χημειοθεραπείας, κυρίως της στοματικής βλεννογονίτιδας και της διέγερσης της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας των λευκοκυττάρων.

Ο Sung και οι συνεργάτες του (2017) πρότειναν ότι η LLLT μπορεί να προσφερθεί με ασφάλεια σε παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή προετοιμασία για HSCT σε αγωγές που σχετίζονται με υψηλό ποσοστό βλεννογονίτιδας. Αυτή η σύσταση φαίνεται να έχει μεγάλη αξία στην πιθανή μείωση της βλεννογονίτιδας με μια παρέμβαση που ενέχει χαμηλό κίνδυνο βλάβης, αλλά ωστόσο δίνεται ως μια αδύναμη σύσταση επειδή αυτή η στρατηγική απαιτεί εξειδικευμένο εξοπλισμό και προσωπικό και είναι άγνωστο εάν είναι εφικτό να παρασχεθεί αυτή η θεραπευτική μέθοδος στην καθημερινή κλινική πρακτική, ιδιαίτερα σε παιδιατρικό πληθυσμό. Οι ιδανικές παράμετροι θεραπείας και η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας αυτής της προσέγγισης είναι άγνωστες.

Η Ομάδα Παιδιατρικής Ογκολογίας του Οντάριο (POGO) -2015- τάσσεται υπέρ της χρήσης LLLT για την πρόληψη της βλεννογονίτιδας στα παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στοματικής βλεννογονίτιδας ή κατά την προετοιμασία για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (He et al., 2018).

Συνοπτικά, το LLLT φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικό στη μείωση της σοβαρής βλεννογονίτιδας στους παιδιατρικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο και υποβάλλονται σε HSCT. Διάφορα μεθοδολογικά προβλήματα έχουν αναδειχθεί από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και όπως υπογραμμίζουν και οι Sung και συν. (2017) διαπιστώνουν επιπλέον και μια πιθανή προκατάληψη δημοσίευσης που μπορεί να σημαίνει πως τα αποτελέσματα της θεραπείας που παρατηρούνται σε αυτές τις δοκιμές ίσως να είναι «διογκωμένα». Κάτι ανάλογο διαπιστώνετε και από άλλους αναλυτές, ωστόσο ο όγκος των μελετών που διενεργούνται τα τελευταία χρόνια εμπλουτίζοντας συνεχώς τη βιβλιογραφία, μας βοηθούν να αξιολογήσουμε πλήρως τον κίνδυνο προκατάληψης και να τεθεί μια ισχυρή βάση για μελλοντικές

συστάσεις και για την πρόληψη και θεραπεία της στοματίτιδας που προκαλείται από χημειοθεραπεία σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς (He et al., 2018).

#### **5.4.2.3.KGF (Αυξητικοί Παράγοντες Κερατινοκυττάρων)**

Ο KGF(Keratinocyte Growth Factor) είναι ένας επιθηλιακός αυξητικός παράγοντας ,ένα μικρό μόριο σηματοδότησης που συνδέεται με υποδοχείς που βρίσκονται στους αυξητικούς παράγοντες των ινοβλαστών, μια οικογένεια πρωτεϊνών σηματοδότησης που παράγονται από τα μακροφάγα (Sung et al., 2017) . Το πιο συχνά μελετημένο KGF είναι η παλιφερμίνη, ένας ανασυνδυασμένος ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων (KGF-1).

Η παλιφερμίνη είναι ένας από τους νεότερους παράγοντες που προτείνονται για την πρόληψη της βλεννογονίτιδας. Υπάρχει η υποψία ότι η μειωμένη πολλαπλασιαστική ικανότητα των επιθηλιακών κυττάρων της στοματικής κοιλότητας έχει ρόλο στην παθογένεση της βλεννογονίτιδας. Ως εκ τούτου, διάφοροι αυξητικοί παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον επιθηλιακό ιστό χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας. Η παλιφερμίνη είναι ένας ανασυνδυασμένος παράγοντας ανάπτυξης κερατινοκυττάρων (KGF-1) που χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από αιματολογικό καρκίνο και υποβάλλονται σε θεραπείες που συνήθως συνδέονται με υψηλή συχνότητα σοβαρής βλεννογονίτιδας. Η παλιφερμίνη διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων και αυξάνει το πάχος των μη κερατινοποιημένων στιβάδων του στοματικού και γαστρεντερικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα τη μείωση της συχνότητας, της διάρκειας και της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας (Chaveli-Lopez & Bagan-Sebastian, 2016). Επίσης, η παλιφερμίνη διεγείρει την παραγωγή της αντιφλεγμονώδους κυτοκίνης ιντερλευκίνης-13 (IL13), οδηγεί σε μείωση του TNF και με αυτόν τον τρόπο παρεμβαίνει στη διαδικασία πρόληψης της βλεννογονίτιδας (Mazhari et al., 2018).

Οι τοξικότητες από τον παράγοντα KGF σχετίζονται με τις φαρμακολογικές ιδιότητες του και περιλαμβάνουν το δερματικό εξάνθημα, το ερύθημα δέρματος, την αλλοιωμένη γεύση και σοβαρό πόνο στη γλώσσα, στο στοματικό βλεννογόνο και στον ουρανίσκο (Sung et al., 2017). Η χρήση του KGF-1 ενδοφλεβίως συνιστάται για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας σε ενήλικες ασθενείς με αιματολογικό καρκίνο που υποβάλλονται σε αυτόλογη HSCT με θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει υψηλή δόση χημειοθεραπείας και ολική ακτινοβολία σώματος (Elad et

al., 2020). Παρόμοιες οδηγίες για τους ενήλικες δίνει και η MASCC αλλά και άλλοι ερευνητές. Η ομάδα συνιστά να χρησιμοποιείται η παλιφερμίνη για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας (σε δόση 60 lg / kg ανά ημέρα για 3 ημέρες πριν από τη θεραπεία προετοιμασίας και για 3 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση) σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλής δόσης και ολική ακτινοβολία σώματος, ως προετοιμασία για αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, για αιματολογική κακοήθεια (Lalla et al., 2014; Sule & Emine, 2015).

Αναφορικά με τη χρήση της παλιφερμίνης στα παιδιά, ο Sung και οι συνεργάτες του (2017) ανέπτυξαν μια τεκμηριωμένη κατευθυντήρια σύσταση κλινικής πρακτικής για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά (0-18 ετών) που λαμβάνουν θεραπεία για καρκίνο ή υποβάλλονται σε HSCT. Αυτή η σύσταση βασίζεται σε υψηλής αξίας αποδείξεις με βάση την αποτελεσματικότητα του KGF σε ενήλικες ωστόσο, πρόκειται για αδύναμη σύσταση λόγω της έλλειψης δεδομένων αποτελεσματικότητας και τοξικότητας στα παιδιά καθώς τα μικρά παιδιά μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την πάχυνση των βλεννογόνων. Πρότειναν λοιπόν ότι μπορεί να χορηγηθεί KGF σε παιδιά που λαμβάνουν προετοιμασία για HSCT με σχήματα που σχετίζονται με υψηλό ποσοστό εμφάνισης σοβαρής βλεννογονίτιδας. Ωστόσο, η χορήγηση KGF στα παιδιά πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή λόγω της έλλειψης δεδομένων αποτελεσματικότητας αλλά κυρίως της τοξικότητας τους σε αυτόν τον πληθυσμό, καθώς και της έλλειψης μακροχρόνιων δεδομένων παρακολούθησης σε παιδιατρικούς καρκίνους (Mazhari et al., 2018). Βασιζόμενη στις συστάσεις των Sung και συνεργατών (2017), και η COG(2016) (COG Supportive Care Endorsed Guidelines 2016) προτείνει ότι μπορεί να χορηγηθεί αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων σε παιδιά που πρόκειται να προβούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όταν λαμβάνουν σχήματα που σχετίζονται με εμφάνιση υψηλών ποσοστών σοβαρής βλεννογονίτιδας.

#### **5.4.2.4. Άλλοι παράγοντες**

##### Φυσικοί παράγοντες

Μια μεγάλη ποικιλία παραγόντων δοκιμάστηκε για την πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας ή τη μείωση της σοβαρότητάς της. Ανάμεσα σε όλους αυτούς υπήρξε σημαντικό ενδιαφέρον για τη χρήση φυσικών συστατικών που εμφανίζονται ως παράγοντες που επηρεάζουν την βλεννογονίτιδα. Καθώς η βλεννογονίτιδα αποτελεί μια παρενέργεια της κυτταροτοξικής θεραπείας του καρκίνου, η χρήση

φυσικών συστατικών είναι ελκυστική καθώς γενικά, θεωρείται πως οι φυσικοί παράγοντες έχουν λιγότερες παρενέργειες σε σύγκριση με τα συνθετικά φάρμακα, χωρίς ωστόσο αυτό να είναι πάντα αλήθεια.

Το μέλι αποτελεί ένα συστατικό το οποίο έχει μελετηθεί πολύ για την πρόληψη της βλεννογονίτιδας λόγω των ερευνητικών ενδείξεων που υπάρχουν για την ικανότητα του να επουλώνει πληγές, όπως εγκαύματα και έλκη πίεσης (Yarom et al., 2013). Το μέλι αναφέρεται ότι παρουσιάζει ανασταλτική δράση σε περίπου 60 είδη βακτηρίων, ορισμένα είδη μυκήτων και ιών. Η αντιοξειδωτική ικανότητα του μελιού είναι σημαντική και οφείλεται σε ένα ευρύ φάσμα των ενώσεων του συμπεριλαμβανομένων φαινολικών, πεπτιδίων, οργανικών οξέων, ενζύμων κ.α. (Eteraf-Oskouei & Najafi, 2013) Το μέλι είναι ένα απλός, ισχυρός και εύκολα διαθέσιμος παράγοντας, που δείχνει πως έχει θεραπευτικές ιδιότητες.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς που δείχνουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης του μελιού στην πρόληψη αλλά και στην αντιμετώπιση της επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία ή/και την ακτινοθεραπεία στοματική βλεννογονίτιδα (Cho et al.,2015; Khanal et al.,2010; Nagi et al.,2018).

Η συστηματική ανασκόπηση του Yarom και των συνεργατών του(2020) κατέληξε έδωσε ως μοναδική σύσταση για την αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας από όλους τους φυσικούς παράγοντες που μελέτησε, τη χρήση του μελιού. Λιγότερες μελέτες υπάρχουν για τον παιδιατρικό πληθυσμό. Μία διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρικό πληθυσμό έδειξε ότι η τοπική εφαρμογή του μελιού στο στοματικό βλεννογόνο είναι σημαντικά αποτελεσματική για τη μείωση της σοβαρότητας (πόνος, ερύθημα και έλκος) και διάρκεια της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς(Singh et al., 2018). Επιπλέον, οι Friend και συνεργατες (2018), μέσα από την ανασκόπηση τους κατέληξαν στο συμπέρασμα πως το μέλι μπορεί να είναι αποτελεσματικό τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν τα δεδομένα για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητα αυτή που επιδεικνύει με άλλους παράγοντες. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι το μέλι είναι προϊόν καλής ποιότητας με πλούσια θρεπτική αξία και θα ήταν μια ευχάριστη, απλή και οικονομικά αποδοτική μέθοδος για τη διαχείριση της στοματίτιδας που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία στα παιδιά.

Η κουρκουμίνη αποτελεί τη δραστική ουσία που περιέχεται στον κουρκουμά και φαίνεται πως έχει ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση.Οι στοματικές

πλύσεις με κουρκουμίνη αποδείχθηκαν πιο αποτελεσματικές σε σχέση με τις πλύσεις με διάλυμα χλωρεξιδίνης στη μείωση της σοβαρότητας της στοματικής βλεννογονίτιδας, επιδεικνύοντας γρηγορότερη επούλωση και καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών (Patil et al., 2015). Σε μια περιορισμένη μελέτη σε παιδιατρικό πληθυσμό έδειξε κάποια αποτελεσματικότητα στη σοβαρότητα και στο βαθμό της στοματίτιδας στα παιδιά (Elad et al., 2013).

Η αλόη: Μελέτες έχουν αναφέρει τα ευεργετικά αποτελέσματα της γέλης Αλόης για την επούλωση τραυμάτων, την προστασία των βλεννογόνων και τη θεραπεία των στοματικών ελκών παράλληλα με την αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική και αντιμυκητιασική της δράση σάρωση ελεύθερων ριζών (Ahmadi A., 2012; Yarom et al., 2013). Σύμφωνα με τους Mills & Maloney, 2015, η αλόη φαίνεται πως έχει ευεργετικές επιδράσεις στην πρόληψη της μέτριας έως σοβαρής στοματίτιδας σε παιδιά με καρκίνο, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις για αυτό. Ωστόσο, αυτό το συμπέρασμα έρχεται να ενισχύσει και η έρευνα των Alkhouli, M., Laflouf, M. & Alhaddad (2021), οι οποίοι διενέργησαν μια μελέτη σε 26 παιδιά 3- 6 ετών με ΟΛΛ και κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η τοπική εφαρμογή διαλύματος αλόης είναι αποτελεσματική στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία.

#### Γλουταμίνη

Η γλουταμίνη είναι ένα αμινοξύ που είναι μεγάλης σημασίας για τον ενδιάμεσο μεταβολισμό των κυττάρων και συμμετέχει σε πολλές βιοσυνθετικές οδούς που εμπλέκονται στη διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας και λειτουργίας (Curi et al., 2005). Θεωρητικά, η επαναπλήρωση της γλουταμίνης μετά από μια καταβολική διεργασία μπορεί να αποτρέψει τη βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς όπως ο στοματικός βλεννογόνος κατά τη διάρκεια κυτταροτοξικών θεραπειών (Storey 2007)

Η χρήση της γλουταμίνης στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιά με ΟΛΛ μετά από υψηλή δόση μεθοτρεξάτης αποτελεί μια κλινική πρακτική αλλά υπάρχει μια ασυμφωνία σχετικά με τους όρους πρόληψης και θεραπείας της στοματικής βλεννογονίτιδας (Chang et al., 2017). Το συμπλήρωμα γλουταμίνης φαίνεται πως μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της συχνότητας και της σοβαρότητας της στοματικής βλεννογονίτιδας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας επάγοντας την αποκατάσταση της βλάβης των κυττάρων (Chang et al., 2017). Μια πρόσφατη διπλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε παιδιά με ΟΛΛ

στην Ινδονησία με την ομάδα ελέγχου να λαμβάνει εικονικό φάρμακο κατέγραψε μια σημαντική διαφορά στην πρόληψη της στοματικής βλεννογονίτιδας από την per os χορηγούμενη γλουταμίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η από του στόματος χορήγηση γλουταμίνης 400 mg / kg / ημέρα μπορεί να αποτρέψει τη στοματική βλεννογονίτιδα, να μειώσει τη διάρκεια της θεραπείας και μείωση του κόστους φροντίδας για το σύνολο των παιδιατρικών ασθενών λόγω της χορήγησης υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης (Widjaja et al., 2020).

Μέχρι τώρα δεν υπήρξε έρευνα που να βρει επικίνδυνες παρενέργειες από τη χρήση συμπληρωμάτων γλουταμίνης ακόμη και σε μεγάλες δόσεις, επειδή η γλουταμίνη είναι ένα αμινοξύ που υπάρχει φυσικά στο ανθρώπινο σώμα και ρυθμίζεται καλά από το σώμα. Ωστόσο, τα αποτελέσματα άλλων μελετών είναι αμφίβολα και δείχνουν ότι περισσότερη έρευνα απαιτείται με μεγαλύτερη μεθοδολογική συνέπεια και εγκυρότητα να βρεθούν πιο ισχυρές αποδείξεις για τη χρήση της στα παιδιά.

#### Πρόπολη - χαμομήλι

Κατά καιρούς έχουν εξετασθεί και διάφορα άλλα φυσικά συστατικά που είναι γνωστά για τις αντιμικροβιακές και επουλωτικές τους δράσεις όπως η πρόπολη (Noronha et al., 2014; Javadzadeh Bolouri et al., 2015) και το χαμομήλι (Das Reis et al., 2016) χωρίς ακόμα ωστόσο να υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να στηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη και αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας.

## **6. Συζήτηση – Συμπεράσματα**

Η παιδιατρική ογκολογία έχει διανύσει πολύ μεγάλη διαδρομή τις τελευταίες δεκαετίες στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των μικρών ασθενών, παράλληλα με την ανάπτυξη ολοένα και πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων και ορθών κλινικών πρακτικών. Μαζί όμως με την εφαρμογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται βοήθεια για την πρόληψη και την ανακούφιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και της τοξικότητας των θεραπειών και για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της ίδιας της νόσου (Feusner et al., 2015; Israels et al., 2013). Επιπλέον, σε οποιοδήποτε στάδιο της πορείας του καρκίνου, συχνά απαιτείται σωματική, ψυχολογική, κοινωνική και πνευματική υποστήριξη (Loeffen et al., 2017. Johnston & Vadeboncoeur, 2012).



Η χορήγηση αναλγητικών στα παιδιά και τους εφήβους με καρκίνο θα πρέπει να ακολουθεί την αναλγητική σκάλα του Π.Ο.Υ., η οποία συνιστά μη οπιοειδή για ήπιο πόνο και οπιοειδή για μέτριο έως σοβαρό πόνο (Feusner et al., 2015; Zernikow et al., 2006; WHO, 1998, Coluzzi et al., 2020). Ο συνδυασμός οπιοειδών και μη οπιοειδών θεραπειών μπορεί να βελτιώσει την αναλγησία, όπως και η προσθήκη επικουρικών παραγόντων (Malhotra & Maurer, 2015). Η αναλγησία πρέπει να χορηγείται στα παιδιά με την απλούστερη, πιο αποτελεσματική και λιγότερο επώδυνη οδό. Η παρακεταμόλη είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μη οπιοειδές αναλγητικό (Wiffen et al., 2017; Coluzzi et al., 2020; Friedrichsdorf & Postier, 2014). Τα ΜΣΑΦ επηρεάζουν τη λειτουργία των αιμοπεταλίων και συχνά αντενδείκνυται σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο θρομβοπενίας και αιμορραγίας, ωστόσο αποτελούν μια επιλογή στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου (Friedrichsdorf & Nugent 2013). Η μορφίνη είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα οπιοειδή για μέτριο έως σοβαρό παιδικό καρκίνο και είναι γενικά ο πλέον συχνός χρησιμοποιούμενος παράγοντας (Feusner et al., 2015; Zernikow et al., 2006; WHO, 1998, Coluzzi et al., 2020). Η οξυκωδόνη χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία μέτριου έως σοβαρού πόνου από καρκίνο με σχετικά υψηλή βιοδιαθεσιμότητα από του στόματος (Coluzzi et al., 2020). Μπορούν να προστεθούν επιπλέον φάρμακα για τη βελτίωση της αναλγησίας ή για τη μείωση της δόσης των οπιοειδών και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών. Οι κατηγορίες των συμπληρωματικών φαρμάκων περιλαμβάνουν αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά, τοπικά αναισθητικά και κορτικοστεροειδή (Malhotra & Maurer, 2015). Ωστόσο, αρκετές μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις φαίνεται πως έχουν αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του πόνου σε παιδιά και εφήβους με νεοπλασία όπως ο βελονισμός (Jindal et al., 2008; Shafto et al., 2018; Lin et al., 2020), η ύπωση και η χαλάρωση (Tomé-Pires, & Miró, 2012; Richardson et al., 2006; Wild & Espie, 2004), η βιοανάδραση (Friedrichsdorf, & Postier, 2014; Failo et al., 2018; Moody et al., 2006), η καθοδηγούμενη απεικόνιση (Malhotra & Maurer, 2015; Loeffen et al., 2019; Thrane, 2013) και η TENS (Nakano et al., 2020).

Η ναυτία και έμετος ως απόρροια της θεραπείας του καρκίνου (CINV) επηρεάζει σημαντικά αρνητικά την ποιότητα ζωής των παιδιών και θεωρείται τόσο από τους παιδιατρικούς ασθενείς όσο και από τους γονείς τους ως μια από τις σοβαρότερες παρενέργειες της χημειοθεραπείας (Chang, 2015; Baggott et al., 2011; Dupuis et al., 2010). Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη ναυτία και τον έμετο (MASCC,

POGO)(Dupuis et al.,2011; Dupuis et al., 2017)παρέχουν συστάσεις για τη χρήση συγκεκριμένων αντιεμετικών σε παιδιά με βάση την εμετογένεια της χημειοθεραπείας(Sing et al., 2019; Dupuis et al., 2017). Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-υδροξυτρυπταμίνης-3 (5-HT3) φαίνεται πως είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί στην πρόληψη της οξείας ναυτίας στα παιδιά (Tricco et al., 2016; Dupuis et al., 2014; Dupuis et al., 2017;Flank et al., 2016, Patel et al., 2020;Sherani et al., 2019). Μέχρι σήμερα δεν έχουν διεξαχθεί επαρκείς μελέτες για συγκεκριμένες συστάσεις για την πρόληψη της καθυστερημένης ναυτίας και του εμέτου στα παιδιά. Η απρεπιτάντη, ανταγωνιστής των υποδοχέων νευροκινίνης (NK) -1 έχει εγκριθεί για χορήγηση σε παιδιά αλλά με προϋποθέσεις (Sherani et al., 2019;Kang et al., 2015;Bakshi et al., 2015;Patel et al., 2017). Η χρήση συνδυαστικής θεραπείας που βασίζεται στους ανταγωνιστές των υποδοχέων 5-HT3, την δεξαμεθαζόνη και ανταγωνιστών νευροκινίνης-1 έχει αποδειχθεί ότι παρέχει βελτιωμένο αντιεμετικό έλεγχο τόσο στην οξεία όσο και στην καθυστερημένη φάση της CINV στα παιδιά (Hooke & Linder,2019). Μελέτες έχουν δείξει πως η ολανζαπίνη, ένα αντιψυχωσικό, είναι ασφαλής και αποτελεσματική στην πρόληψη της ναυτίας και της έμεσης σε ενήλικες ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία(Chiu et al.,2016). Η χρήση της ολανζαπίνης σε παιδιά έχει δοκιμασθεί μόνο στους ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλό έλεγχο της επαγόμενης από τη χημειοθεραπεία ναυτία και έμετο.(Flank et al.,2018;Lee et al., 2020; Flank et al., 2015).

Η στοματική βλεννογονίτιδα αποτελεί μία από τις πιο συχνές, σημαντικές και επώδυνες παρενέργειες της κυτταροτοξικής θεραπείας του καρκίνου σε παιδιά( Jones et al., 2006; Mills & Malorey,2015; Stiff, 2000).Τα παιδιά και οι έφηβοι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης της και μάλιστα με μεγαλύτερη σφοδρότητα και νοσηρότητα σε σχέση με τους ενήλικες (Cheng et al., 2011;Cheng et al., 2012). Αποτελεί ένα πολύπλοκο φαινόμενο στο οποίο εμπλέκεται ποικιλία κυττάρων και ιστών του στοματικού βλεννογόνου. Μπορεί να προκαλέσει πληθώρα προβλημάτων όπως αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, σήψη, περιορισμό της χορηγούμενης δόσης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, αύξηση της νοσηρότητας και μείωση της συνολικής επιβίωσης των μικρών ασθενών (Sung et al.,2017; Yavuz et al.,2015; Campus et al., 2014; Cheng et al.,2012). Η κρυοθεραπεία έχει προταθεί ως ένα αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης εμφάνισης της στοματίτιδας, ειδικά σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χορηγούνται με γρήγορο ρυθμό και έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (Elad et al.,2020; Sung et al.,2017; Sule & Emine.

2015;Mills & Malliney, 2015). Η παλιφερμίνη είναι ένας ανασυνδυασμένος ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας κερατινοκυττάρων (KGF-1) ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα, τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της στοματικής βλεννογονίτιδας (Chaveli-Lopez & Bagan-Sebastian, 2016), ενώ παράλληλα μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως παράγοντας πρόληψης(Mazhari et al.,2018;Elad et al.,2020) σε ενήλικο πληθυσμό. Ωστόσο, αν και η χρήση της παλιφερμίνης συνίσταται από μερικούς ερευνητές στα παιδιά(Sung et al.,2017) περαιτέρω έρευνες απαιτώνται. Η φωτοβιοδιαμόρφωση αποτελεί μια επιπλέον παρέμβαση.Η αποτελεσματικότητα της φωτοβιοδιαμόρφωσης για την πρόληψη και θεραπεία της στοματικής βλεννογονίτιδας στους ενήλικες θεωρείται δεδομένη(Elad et al., 2020; Lalla et al., 2014; Bjordal,2012;Zadik et al.,2019) αλλά στον παιδιατρικό πληθυσμό οι έρευνες στον τομέα παρ'ότι είναι λιγότερες καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της PBM στη διαχείριση της στοματικής βλεννογονίτιδας εξαιτίας της χημειοθεραπείας ή της ακτινοθεραπείας σε παιδιά(Noirit-Eclassan et al.,2019;Moskvin et al.,2019;Sung et al.,2017). Η Ομάδα Παιδιατρικής Ογκολογίας του Οντάριο (POGO) -2015- τάσσεται υπέρ της χρήσης LLLT για την πρόληψη της βλεννογονίτιδας στα παιδιά που λαμβάνουν χημειοθεραπεία που σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στοματικής βλεννογονίτιδας ή κατά την προετοιμασία για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων(He et al.,2018).Η αναλγησία αποτελεί σημαντικό κομμάτι στην αντιμετώπιση της στοματικής βλεννογονίτιδας.Το μέλι έχει μελετηθεί αρκετά σε ενήλικο πληθυσμό και έχει αποδείξει την αποτελεσματικότητά του (Yarom et al.,2020,; Cho et al.,2015; Khanal et al.,2010; Nagi et al.,2018), ενώ παρά το γεγονός ότι οι έρευνες είναι πιο περιορισμένες στον παιδιατρικό πληθυσμό κάποιες αποδεικνύουν πως η τοπική εφαρμογή του μελιού στο στοματικό βλεννογόνο είναι σημαντικά αποτελεσματική τόσο για τη μείωση της σοβαρότητας (πόνος, ερύθημα και έλκος) και τη διάρκεια της στοματικής βλεννογονίτιδας σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς όσο και στην πρόληψη αυτής (Singh et al., 2018;Friend et al., 2018).

Παρ' όλα αυτά οι πολλαπλές και ποικίλες ανάγκες των παιδιατρικών ασθενών εξακολουθούν να μην ικανοποιούνται επαρκώς ως μέρος της «ρουτίνας» της φροντίδας του καρκίνου. Οι παρεμβάσεις υποστηρικτικής και ανακουφιστικής φροντίδας πρέπει να είναι ολοκληρωμένες και να βασίζονται σε επαρκή και ισχυρά επιστημονικά δεδομένα. Θα πρέπει να ξεκινούν τη στιγμή της διάγνωσης και να συνεχίζουν μέχρι την ίαση και την επιβίωση ή και το τέλος της ζωής. Το «άριστο» ως

στόχος όλων των εμπλεκόμενων σε όλες τις πτυχές της ογκολογικής φροντίδας αποτελεί μονόδρομο. Ακολουθώντας αυτές ακριβώς τις αρχές, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανεύρεση τυχόν ελλειμάτων φροντίδας στην κάλυψη των αναγκών των παιδιατρικών ασθενών και η ανάδειξη της σημαντικότητας των παρεμβάσεων της ανακουφιστικής και υποστηρικτικής φροντίδας σε παιδιά και εφήβους με καρκίνο, εστιάζοντας στον πόνο, τη ναυτία και τον έμετο και τη στοματική βλεννογονίτιδα.

## 7.Βιβλιογραφικές αναφορές

### Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

AAP SECTION ON INTEGRATIVE MEDICINE. Mind-Body Therapies in Children and Youth. *Pediatrics*. 2016;138(3): e20161896

Adamson P. C. (2015). Improving the outcome for children with cancer: Development of targeted new agents. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(3), 212–220. <https://doi.org/10.3322/caac.21273>

Abdulrhman,M., Elbarbary,N.S., Amin,D.A. & Ebrahim,R.S. (2012) Honey and a Mixture of Honey, Beeswax, and Olive Oil–Propolis Extract in Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis: A Randomized Controlled Pilot Study, *Pediatric Hematology and Oncology*, 29:3, 285-292, DOI: [10.3109/08880018.2012.669026](https://doi.org/10.3109/08880018.2012.669026)

Adel, N.(2017), “Overview of chemotherapy- induced nausea and vomiting and evidence – based therapies”, *Am J Manag Care*, 23(14 Suppl):259-265.

Alkhouli,M., Laflouf, M.& Alhaddad,M. (2021) Efficacy of Aloe-Vera Use for Prevention of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Controlled Clinical Trial, *Comprehensive Child and Adolescent Nursing*, 44:1, 49-62, DOI: [10.1080/24694193.2020.1727065](https://doi.org/10.1080/24694193.2020.1727065)

Ahmadi A.(2012) Potential prevention: Aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Chin J Integr Med*. 2012 Aug;18(8):635-40. doi: 10.1007/s11655-012-1183-y. Epub 2012 Aug 2. PMID: 22855041

Alcoser P.W. & Rodgers, C.(2003). Treatment strategies in childhood cancer. *J Pediatr Nurs*. 2003 Apr;18(2):103-12. doi: 10.1053/jpdn.2003.10. PMID: 12720207

Ameringer, S., Erickson, J. M., Macpherson, C. F., Stegenga, K., Linder, L. A. (2015). Symptoms and symptom clusters identified by adolescents and young adults

with cancer using a symptom heuristics app. *Research in Nursing & Health*, 38, 436-448. doi:[10.1002/nur.21697](https://doi.org/10.1002/nur.21697)

Ananth P, Ma C, Al-Sayegh H, et al.(2018a) Provider Perspectives on Use of Medical Marijuana in Children With Cancer. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20170559

Ananth, P, Reed-Weston, A, Wolfe, J. (2018b) Medical marijuana in pediatric oncology: A review of the evidence and implications for practice. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65:e26826. <https://doi.org/10.1002/pbc.26826>

Baggott, C., Dodd, M., Kennedy, C., Marina, N., Matthay, K. K., Cooper, B., & Miaskowski, C. (2011). An evaluation of the factors that affect the health-related quality of life of children following myelosuppressive chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 19, 353-361. doi:10.1007/s00520-010-0824-y

Bakhshi,S,, Batraḡ A,, Biswas, B., Dhawan,D., Paul, R., Sreenivas, V. (2015) Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Support Care Cancer*. 2015;23:3229–37.

Baron, R., Binder, A., Wasner, G. (2010). Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 9:807–819.

Basso, F.G., Soares, D.G., Pansani, T.N., Cardoso, L.M., Scheffel, D.L., de Souza Costa, C.A. and Hebling, J. (2016), Proliferation, migration, and expression of oral-mucosal-healing-related genes by oral fibroblasts receiving low-level laser therapy after inflammatory cytokines challenge. *Lasers Surg. Med.*, 48: 1006-1014. <https://doi.org/10.1002/lsm.22553>

Basu, S.K., Fernandez, I.D., Fisher, S.G., Asselin, B.L., Lyman, G.H.(2005) Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7958–7966.

Berde, C.B. & Sethna, N.F. (2002) Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 347:1094–1103

Berkovitch M, Waller A. Treating pain with transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2006: 405e410

Berman, R., Davies, A., Cooksley, T., Gralla, R., Carter, L., Darlington, E., Scotté, F., & Higham, C. (2020). Supportive Care: An Indispensable Component of Modern Oncology. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 32(11), 781–788. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.07.020>

Beuter, C., Volkers, G., Radic, T., Goldberg, J., & van den Anker, J. (2019). Efficacy and safety of multiple doses of tapentadol oral solution in the treatment of moderate to severe acute pain in children aged 2 to <18 years - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of pain research*, 12, 3099–3112. <https://doi.org/10.2147/JPR.S207010>

Bjordal, J.M. (2012) Low level laser therapy (LLLT) and World Association for Laser Therapy (WALT) dosage recommendations. *Photomed Laser Surg* 30:61–62

Brant, J. M., Rodgers, B.B., Gallagher, E., Thiruppavai S. (2017). Breakthrough Cancer Pain: A systematic review of pharmacologic management. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. Jun 2017, Vol. 21 Issue 3, p71-80. 10p. 1 Chart.

Bredlau, A.L., Thakur, R., Korones, D.N., Dworkin, R.H. (2013). Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. *Pain Med*. 2013 Oct;14(10):1505-17. doi: 10.1111/pme.12182. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23915253.

Brian, E. McGeeney, (2009), Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Older Adults: An Update on Peripherally and Centrally Acting Agents, *Journal of Pain and Symptom Management*, Vol. 38 No. 2S.

Bukola, I.M., Paula, D..(2017) The Effectiveness of Distraction as Procedural Pain Management Technique in Pediatric Oncology Patients: A Meta-analysis and Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* Oct;54(4):589-600.e1. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2017.07.006. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28712986.

Bukowinski,A.J., Burns,K.C., Parsons, K., Perentesis, J.P., O'Brien, M.M. (2015).Toxicity of Cancer Therapy in Adolescents and Young Adults (AYAs), *Seminars in Oncology Nursing*,Volume 31, Issue 3,2015,Pages 216-226,ISSN 0749-2081, <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2015.05.003>.

Campos, M.I., Campos, C.N.,Aarestrup,F.M., Aarestrup, B.J.(2014). *Oral mucositis in cancer treatment: Natural history, prevention and treatment*, *Mol Clin Oncol*, 2(3):337-340

Cancer Statistics 2019 CA: A Cancer Journal for Clinicians/ Volume 69, Issue 1

Cantrell, M. A., & Ruble, K. (2011). Multidisciplinary care in pediatric oncology. *Journal of multidisciplinary healthcare*, 4, 171–181. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S7108>

CDC, Leading causes of death and Injury, YPLL Data Visualization 2001-2019. Centers for Disease Control and Prevention. Διαθέσιμο στο: <http://www.cdc.gov/injury/wisqars/leadingcauses.html>, πρόσβαση στις 5/2/2021

Chang T.(2015) Nausea and Vomiting. In: J. Feusner et al. (eds.), Supportive Care in Pediatric Oncology: A Practical Evidence-Based Approach, Pediatric Oncology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 2015.

Chang, Y.H., Yu, M.S., Wu, K.H., Hsu, M.C., Chiou, Y.H., Wu, H.P., Peng, C.T., Chao, Y.H.(2017) Effectiveness of Parenteral Glutamine on Methotrexate-induced Oral Mucositis in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Nutr Cancer.* Jul;69(5):746-751. doi: 10.1080/01635581.2017.1324995. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28569624.



Chaveli-Lopez, B., Bagan-Sebastian, J.V.(2016) Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2016;8:e201–9

Cheng, K.K.F., Lee, V., Li, C.H., Goggins, W., Thompson, D.R., Yuen, H.L., Epstein, J.B. (2011). Incidence and risk factors of oral mucositis in paediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy. *Oral Oncol* 47(3):153–162

Cheng, K.K., Lee, V., Li, C.H., Yuen, H.L., Epstein, J.B.(2012) Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: the impact of symptoms on quality of life. *Support Care Cancer*. 20(10):2335-42. doi: 10.1007/s00520-011-1343-1.

Chiu, L., Chow, R., Popovic, M., Navari, R., Shumway, N., Chiu, N., Lam, H., Milakovic, M., Pasetka, M., Vuong, S., Chow, E., DeAngelis, C. (2016) Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 24:2381–2392

Cho, H.K., Jeong, Y.M., Lee, H.S., Lee, Y.J., Hwang, S.H.(2015) Effects of honey on oral mucositis in patients with head and neck cancer: A meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015 Sep;125(9):2085-92. doi: 10.1002/lary.25233. Epub 2015 Mar 16. PMID: 25778825.

Chong, M.S. & Bajwa, Z.H., (2003), Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 25: S4–S11.

Close, A.G., Dreyzin, A., Miller, K.D., Seynaeve, B.K. and Rapkin, L.B. (2019), Adolescent and young adult oncology—past, present, and future. *CA A Cancer J Clin*, 69: 485-496. <https://doi.org/10.3322/caac.21585>

Croom, K.F., Keating, G.M. Metopimazine.(2006) *Am J Cancer* 5, 123–136. <https://doi.org/10.2165/00024669-200605020-00006>

Coluzzi, F., Rocco, M., Green Gladden, R., Persiani, P., Thur, L.A., Milano, F.(2020) Pain Management in Childhood Leukemia: Diagnosis and Available Analgesic

Treatments. *Cancers* (Basel). 2020 Dec 7;12(12):3671. doi: 10.3390/cancers12123671. PMID: 33297484; PMCID: PMC7762342.

Cohen, L.L., Lemanek, K., Blount, R.L., Dahlquist, L.M., Lim, C.S., T.M., Palermo, McKenna, K.D., and Weiss, K.E. (2008), Evidence-based Assessment of Pediatric Pain, *J Pediatr Psychol.* 2008 Oct; 33(9): 939–955.

Collins J, Walker S, (2006), Pain: an introduction. In: Goldman A, Hain R, Liben S (eds) *Oxford textbook of palliative care for children.* Oxford University Press, New York.

Coombes, J., Burke, K., Anderson, A.K. (2017) The use of rapid onset fentanyl in children and young people for breakthrough cancer pain. *Scand J Pain.* 2017 Oct;17:256-259. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.07.010. Epub 2017 Aug 10. PMID: 29229211.

Curi R., Lagranha C.J., Doi S.Q., Sellitti D.F., Procopio J., Pithon-Curi T.C., Corless M., Newsholme P. Molecular mechanisms of glutamine action. *J. Cell. Physiol.* 2005;204:392–401. doi: 10.1002/jcp.20339.

Dadkhah, B., Anisi, E., Mozaffari, N., Amani, F., Pourghasemian, M. (2019) Effect of Music Therapy with Periorbital Massage on Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting In Gastrointestinal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Caring Sci.* 2019 Sep 1;8(3):165-171. doi: 10.15171/jcs.2019.024. PMID: 31598509; PMCID: PMC6778310.

Dos Reis, P.E., Ciol, M.A., de Melo, N.S., Figueiredo, P.T., Leite, A.F., Manzi, Nde M. (2016) Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2016 Oct;24(10):4393-8. doi: 10.1007/s00520-016-3279-y. Epub 2016 May 17. PMID: 27189615.

DuHamel, K.N., Redd, W.H. Johnson Vickberg, S.M. (1999) Behavioral Interventions in the Diagnosis, Treatment and Rehabilitation of Children with Cancer, *Acta Oncologica*, 38:6, 719-734, DOI: 10.1080/028418699432879

Dundee, J. W., & McMillan, C. (1991). Positive evidence for P6 acupuncture antiemesis. *Postgraduate medical journal*, 67(787), 417–422. <https://doi.org/10.1136/pgmj.67.787.417>

Dupuis, L.L., Boodhan, S., Holdsworth, M., Robinson, P.D., Hain, R., Portwine, C., O'Shaughnessy, E., Sung, L.(2013); Pediatric Oncology Group of Ontario. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jul;60(7):1073-82. doi: 10.1002/pbc.24508. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23512831.

Dupuis, L.L., Boodhan, S., Sung, L., Portwine, C., Hain, R., McCarthy, P., Holdsworth, M., Ontario, POGO (2011) Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 57(2):191–198. <https://doi.org/10.1002/pbc.23114>

Dupuis, L.L., Kelly, K.M., Krischer, J.P., Langevin, A.M., Tamura, R.N., Xu, P., Chen, L., Kolb, E.A., Ullrich, N.J., Sahler, O.J.Z., Hendershot, E., Stratton, A., Sung, L., McLean, T.W.,(2017) Acupressure bands do not improve chemotherapy-induced nausea control in pediatric patients receiving highly emetogenic chemotherapy: A single-blinded, randomized controlled trial. *Cancer*. 2018 Mar 15;124(6):1188-1196. doi: 10.1002/cncr.31198. Epub 2017 Dec 19. PMID: 29266260; PMCID: PMC5839969.

Dupuis, L.L., Milne-Wren, C., Cassidy, M., Barrera, M., Portwine, C., Johnston, D.L., Silva, M.P., Sibbald, C., Leaker, M., Routh, S., Sung, L. (2010) Symptom assessment in children receiving cancer therapy: the parents' perspective. *Support Care Cancer* 18(3):281–299. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0651-1>

Dupuis L.L., Robinson, P.D., Boodhan, S, Holdsworth, M., Portwine, C., Gibson, P., Phillips, R., Maan, C., Stefin, N., Sung, L.(2014); Pediatric Oncology Group of Ontario. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Aug;61(8):1506-12. doi: 10.1002/pbc.25063. Epub 2014 Apr 17. PMID: 24753095.

Dupuis, L.L., Roscoe, J.A., Olver, I., Aapro, M., Molassiotis, A. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Anticipatory nausea and vomiting in children and adults receiving chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017 Jan;25(1):317-321. doi: 10.1007/s00520-016-3330-z. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27510314.

2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Support Care Cancer*. 2017 Jan;25(1):323-331. doi: 10.1007/s00520-016-3384-y. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27565788.

Dupuis, LL, Tamura, RN, Kelly, KM, et al. Risk factors for chemotherapy-induced nausea in pediatric patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66:e27584. <https://doi.org/10.1002/pbc.27584>

Eissa, A., Tarau, E., Beuter, C., Radic, T., Watson, E., Sohns, M., Lefeber, C., & Hammer, G. B. (2021). Tapentadol for the Treatment of Moderate-to-Severe Acute Pain in Children Under the Age of Two Years. *Journal of pain research*, 14, 229–248. <https://doi.org/10.2147/JPR.S269530>

Elad, S, Cheng, KKF, Lalla, RV, Yarom, N, Hong, C, Logan, R M., Bowen, J, Gibson, R, Saunders, DP, Zadik, Y, Ariyawardana, A, Correa, ME, Ranna, V, Bossi, P; for the Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2020; 126: 4423– 4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>

Elad, S., Meidan, I., Sellam, G., Simaan, S., Zeevi, I., Waldman, E. *et al.* (2013). Topical curcumin for the prevention of oral mucositis in pediatric patients: case series. *Altern Ther Health Med* 19: 21– 24.

Ernst, E. (2009). "Massage therapy for cancer palliation and supportive care: a systematic review of randomised clinical trials.", *Support Care Cancer*, 17(4):333-7. doi: 10.1007/s00520-008-0569-z. Epub 2009 Jan 13. PMID: 19148685.

Esteve, R., Marquina-Aponte, V., 2012, Children's pain perspectives. *Child Care Health Dev* 38:441–452.

Eteraf-Oskouei, T., Najafi ,M.(2013) Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iran J Basic Med Sci.* 2013;16: 731–42.

Fadul N, Elsayem A, Palmer JL, Del Fabbro E, Swint K, Li Z, Poulter V, Bruera E. (2009) Supportive versus palliative care: what's in a name?: a survey of medical oncologists and midlevel providers at a comprehensive cancer center. *Cancer.* 2009 May 1;115(9):2013-21. doi: 10.1002/cncr.24206. PMID: 19235253.

Failo, A., Mazzoldi, M., Battisti, L., Pescollderungg, L., & Venuti, P.(2018). A single case study of biofeedback training in an adolescent with cancer-related pain. *Journal of Pediatrics & Neonatal Care.* 8. 10.15406/jpnc.2018.08.00359.

Farooki,S., , Olaiya,O. , Tarbell,L., , Clark ,N., Linebarger,J., Stroh,J. , Ellis,K., & Lewing,K., (2020) A quality improvement project to increase palliative care team involvement in pediatric oncologypatients,*Authorea*,  
DOI: [10.22541/au.159493166.66513168](https://doi.org/10.22541/au.159493166.66513168)

FDA(2017) restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women Available online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>

Ferreira, E.B., Cruz, F.O., Silveira, R.C, and Reis, P.E. (2015) Distraction methods for pain relief of cancer children submitted to painful procedures: systematic review, *Rev Dor. São Paulo*, 2015 apr-jun;16(2):146-52

Feusner, J.H., Hastings, G.A., Agrawal, A.K.(2015) *Supportive care in Pediatric Oncology: A practical Evidence Based Approach*, Springer Heidelberg New York Dordrecht London, 2015

Field, M.J. & Behrman, R. (2003) . “When children die: improving palliative and end-of-life care for children and their families.”, National Academies Press, Washington D.C., pp 19–71

Finkel, J. C., Goldberg, J., Rosenburg, R., Ariyawansa, J., Sun, T., Ochs-Ross, R., Zannikos, P., Zhang, L., & Etropolski, M. (2019). First evaluation of tapentadol oral solution for the treatment of moderate to severe acute pain in children aged 6 to <18. *Journal of pain research*, 12, 1925–1936. <https://doi.org/10.2147/JPR.S197348>

Fitzgerald, M. (2000). Development of the peripheral and spinal pain system. In: Pain in neonates, 2nd edn. Elsevier, Amsterdam

Flank ,J., Robinson, P.D., Holdsworth, M., Phillips, R., Portwine, C., Gibson, P., Maan, C., Stefin, N., Sung, L., Dupuis, L.L.(2016) Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jul;63(7):1144-51. doi: 10.1002/pbc.25955. Epub 2016 Mar 9. PMID: 26960036.

Flank, J., Schechter, T., Gibson, P., Johnston, D.L., Orsey, A.D., Portwine, C., Sung, L., Dupuis, L.L.(2018) Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents: a multi-center, feasibility study. *Support Care Cancer*. 2018 Feb;26(2):549-555. doi: 10.1007/s00520-017-3864-8. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28856448.

Flank, J., Sung, L., Dvorak, C.C., Spettigue, W., Dupuis, L.L.(2014) The safety of olanzapine in young children: A systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2014, 37, 791–804.

Flank, J., Thackray, J., Nielson, D., August, A., Schechter, T., Alexander, S., Sung, L., Dupuis, L.L.(2015) Olanzapine for treatment and prevention of acute chemotherapy-

induced vomiting in children: a retrospective, multi-center review. *Pediatr Blood Cancer*. 2015 Mar; 62(3):496-501. doi: 10.1002/pbc.25286. Epub 2014 Oct 18. PMID: 25328089.

Frampton S, Guastello S, Brady C, et al.(2008) Derby, CT: Planetree; Camden, ME: Picker Institute;

Freedman, J. L., Faerber, J., Kang, T. I., Dai, D., Fisher, B. T., Huang, Y. S., . Feudtner, C. (2014). Predictors of antiemetic alteration in pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 61, 1798-1805. doi:[10.1002/pbc.25108](https://doi.org/10.1002/pbc.25108)

Friedrichsdorf, S.J.: Nugent, A.P.(2013)Management of neuropathic pain in children with cancer, *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*: June 2013 - Volume 7 - Issue 2 - p 131-138 doi: 10.1097/SPC.0b013e3283615ebe

Friedrichsdorf, S. J., & Postier, A. (2014). Management of breakthrough pain in children with cancer. *Journal of pain research*, 7, 117–123. <https://doi.org/10.2147/JPR.S58862>

Friend, A., Rubagumya, F., Cartledge, P. (2018) Global Health Journal Club: Is Honey Effective as a Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis in Paediatric Oncology Patients? *J Trop Pediatr*. 2018 Apr 1;64(2):162-168. doi: 10.1093/tropej/fmx092. PMID: 29207005.

Friend, A., Rubagumya, F., Cartledge, P.(2018)“Global Health Journal Club: Is Honey Effective as a Treatment for Chemotherapy-induced Mucositis in Paediatric Oncology Patients?”, *Journal of Tropical Pediatrics*, Volume 64, Issue 2,Pages 162–168, <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx092>

Huang Y-Y, Sharma SK, Carroll J, Hamblin MR. Biphasic Dose Response in Low Level Light Therapy – an Update. *Dose-Response*. October 2011. doi:[10.2203/dose-response.11-009.Hamblin](https://doi.org/10.2203/dose-response.11-009.Hamblin)

Geling, O.&Eichler,H.G.(2005).Should 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists Be Administered Beyond 24 Hours After Chemotherapy to Prevent Delayed Emesis? Systematic Re-Evaluation of Clinical Evidence and Drug Cost Implication,Journal of Clinical Oncology,1289-1294,23,6, Doi: 10.1200/JCO.2005.04.022

Gimeno, M.M.(2010) The effect of music and imagery to induce relaxation and reduce nausea and emesis in patients with cancer undergoing chemotherapy treatment. Music and Medicine 2010; 2 (3): 174-81. doi: 10.1177/19438621103 74622.

Gomber,S., Dewan, P., Chhonker, D (2010), Vincristine induced neurotoxicity in cancer patients, Indian J Pediatr. 2010 Jan;77(1):97-100.

Green, R, Horn, H., Erickson, J,M.(2010) Eating Experiences of Children and Adolescents With Chemotherapy-Related Nausea and Mucositis. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2010;27(4):209-216. doi:[10.1177/1043454209360779](https://doi.org/10.1177/1043454209360779)

Grunberg, S.M., Deuson, R.R., Mavros, P., Geling, O., Hansen, M., Cruciani, G., Daniele, B., De Pouvourville, G., Rubenstein, E.B., Daugaard, G.(2004) Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer*. 2004 May 15;100(10):2261-8. doi: 10.1002/cncr.20230. PMID: 15139073.

Guimaraes,. DM., Ota, T.M.N., Da Silva, D.A.C., Almeida, F.L.D.S, Schalch, T.D., Deana, A.M., Junior, J.M.A, Fernandes, K.P.S.(2021) Low-level laser or LED photobiomodulation on oral mucositis in pediatric patients under high doses of methotrexate: prospective, randomized, controlled trial. *Support Care Cancer*. 2021 Apr 24. doi: 10.1007/s00520-021-06206-9. Epub ahead of print. PMID: 33893842.

Habashy, C., Springer, E., Hall, E.A. *et al*. Methadone for Pain Management in Children with Cancer. *Pediatr Drugs* **20**, 409–416 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0304-2>

Hawkins P, Lioffi C, Ewart B, et al(1995). Hypnotherapy for control of anticipatory nausea and vomiting in children with cancer: Preliminary findings. *Psycho-Oncology*. 1995; 4: 101-6.



He, M., Zhang, B., Shen, N., Wu, N., Sun, J. (2018) “ A systematic review and meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) on chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric and young patients.”, *Eur J Pediatr.*, 177(1):7-17. doi: 10.1007/s00431-017-3043-4.

Himmelstein, B.P. (2005) Palliative care in pediatrics. *Anesthesiol Clin North America* 23:837–856

Holmér Pettersson P, Wengström Y (2012) Acupuncture prior to surgery to minimise postoperative nausea and vomiting: a systematic review. *J Clin Nurs* 21(13-14): 1799-1805. doi:10.1111/j. 1365-2702.2012.04114.x. PubMed: 22672450.

Hong, C.H.L., Gueiros, L.A., Fulton, J.S., Cheng, K.K.F., Kandwal, A., Galiti, D., Fall-Dickson, J.M., Johansen, J., Ameringer, S., Kataoka, T., Weikel, D., Eilers, J., Ranna, V., Vaddi, A., Lalla, R.V., Bossi, P., Elad, S. (2019) “Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines.”, *Support Care Cancer*, 27(10):3949-3967. doi: 10.1007/s00520-019-04848-4.

Hooke, M.C., Linder, L.A.. (2019) Symptoms in Children Receiving Treatment for Cancer—Part I: Fatigue, Sleep Disturbance, and Nausea/Vomiting. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2019;36(4):244-261. doi:[10.1177/1043454219849576](https://doi.org/10.1177/1043454219849576)

Israels, T., Renner, L., Hendricks, M., Hesselning, P., Howard, S., Molyneux, E. (2013) ; Paediatric Oncology in Developing Countries. SIOP PODC: recommendations for supportive care of children with cancer in a low-income setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Jun;60(6):899-904. doi: 10.1002/pbc.24501. Epub 2013 Feb 25. PMID: 23441092.

Izard, C., Hembree, E., Huebner, R., (1987), Infants’ emotion expressions to acute pain: developmental change and stability of individual differences. *Dev Psychol*. 23:105–113.

Javadzadeh Bolouri, A., Pakfetrat, A., Tonkaboni, A., Aledavood, S. A., Fathi Najafi, M., Delavarian, Z., Shakeri, M. T., & Mohtashami, A. (2015). Preventing and Therapeutic Effect of Propolis in Radiotherapy Induced Mucositis of Head and Neck Cancers: A Triple-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Iranian journal of cancer prevention*, 8(5), e4019. <https://doi.org/10.17795/ijcp-4019>

Jindal, V., Ge, A., & Mansky, P. J. (2008). Safety and efficacy of acupuncture in children: a review of the evidence. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 30(6), 431–442. <https://doi.org/10.1097/MPH.0b013e318165b2cc>

Johnson M.(2008) Transcutaneous electrical nerve stimulation. In: Watson T, ed. *Electrotherapy: Evidence-based Practice*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2008; 253–96

Johnston, D.L. & Vadeboncoeur, C.(2012). “Palliative care consultation in pediatric oncology”, *Support Care Cancer*, 20:799–803 DOI 10.1007/s00520-011-1152-6

Jones, J.A., Avritscher, E.B., Cooksley, C.D., Michelet, M., Bekele, B.N., Elting, L.S. (2006) Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer*. 2006;14:505-515.

Kalogeropoulou, A., Koutelekos, I., & Dousis, E. (2021). Nausea and vomiting in children with cancer undergoing chemotherapy. *Perioperative Nursing (GORNA)*, E-ISSN:2241-3634, 9(4), 293–307. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4540441>

Kamen, C., Tejani, M.A. Chandwani, K., Janelins, M., Peoples, A.R., Roscoe, J.A., Morrow, G.R. (2014) Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy, *European Journal of Pharmacology*, Volume 722, 2014, Pages 172-179, ISSN 0014-2999, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.071>.

Kang, H.J., Loftus, S., Taylor, A., DiCristina, C., Green, S., Zwaan, C.M. (2015) Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:385–94.

Karagozoglu, S., Tekyasar, F., Yilmaz, F.A.(2012) Effects of music therapy and guided imagery on chemotherapy-induced anxiety and nausea-vomiting. *Journal of Clinical Nursing*. 2012;22(1-2):39-50.

Kathy,R.N. (2015). Hypnosis for the Management of Anticipatory Nausea and Vomiting. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 6. 10.6004/jadpro.2015.6.3.4.

Kearns, P.(2020) Presentation for the ENVI Committee / Health Working Group  
Pamela Kearns 19/02/2020: The challenge of understanding modifiable risk factors in paediatric oncology and the potential role EU initiatives in addressing this

Khanal, B.,Baliga, M., Uppal,N.(2010)Effect of topical honey on limitation of radiation-induced oral mucositis: an intervention study,*International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*,Volume 39, Issue 12,2010,Pages 1181-1185,ISSN 0901-5027,<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.05.014>.(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0901502710003474>)

Kiberd, M.B., Clarke, S.K., Chorney, J., d'Eon, B., Wright, S.(2016) Aromatherapy for the treatment of PONV in children: a pilot RCT. *BMC Complement Altern Med*. 2016 Nov 9;16(1):450. doi: 10.1186/s12906-016-1441-1. PMID: 27829428; PMCID: PMC5103370.

King, K.: 'A Review of the Effects of Guided Imagery on Cancer Patients with Pain', *Complementary health practice review*, 2010, 15, (2), pp. 98-107

Kovács,G. Wachtel,A.E. Basharova, E.V Spinelli, T. Nicolas,P. Kabickova, E.(2016). Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, non-inferiority study, *The Lancet Oncology*, Volume 17, Issue3,Pages332-344,ISSN 1470-2045,[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00520-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00520-3).

Krechel, S.W., Bildner, J., (1995), CRIES: a new neonatal postoperative pain measurement score. Initial testing of validity and reliability. *Paediatr Anaesth* 5:53–61.

Kumar, R. M. (2014). Common Paediatric Malignancies: A Review. Διαθέσιμο στο [https://www.researchgate.net/publication/259579184\\_Common\\_Paediatric\\_Malignancies\\_A\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/259579184_Common_Paediatric_Malignancies_A_Review), προσβάσιμο στις 21/3/21.

Lalla, R.V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D.M., McGuire, D., Migliorati, C., Nicolatou-Galitis, O., Peterson, D.E., Raber-Durlacher, J.E., Sonis, S.T., Elad, S. (2014) Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) (2014) MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 120:1453–1461

Lam CG, Howard SC, Bouffet E, Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science*. 2019 Mar 15;363(6432):1182-1186. doi: 10.1126/science.aaw4892. PMID: 30872518.

Lee, S.R., Kim, S.M., Oh, M.Y., Lee, J.M. (2020) Efficacy of Olanzapine for High and Moderate Emetogenic Chemotherapy in Children. *Children (Basel)*.16;7(9):140. doi: 10.3390/children7090140. PMID: 32948015; PMCID: PMC7552625.

Lin, Y.C., Lee, A.C., Kemper, K.J. et al (2005) Use of complementary and alternative medicine in pediatric pain management service: a survey. *Pain Med* 6:452–458

Lin, Y.C., Perez, S., Tung, C. (2020) Acupuncture for pediatric pain: The trend of evidence-based research, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, Volume 10, Issue 4, 2020, Pages 315-319, ISSN 2225-4110, <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.08.004>.

Linder, L.A. (2005). Measuring physical symptoms in children and adolescents with cancer. *Cancer Nurs*. 2005;28:16–26.

Lissauer T, Carroll W. (Eds.). Illustrated textbook of paediatrics. Elsevier Health Sciences, UK, 2017.

Loeffen, E.A.H., Kremer, L.C.M., Mulder, R.L., Font-Gonzalez, A., Dupuis, L.L., Sung, L., Robinson, P.D., van de Wetering, M.D., Tissing, W.J.E.(2017).”The importance of evidence-based supportive care practice guidelines in childhood cancer—a plea for their development and implementation” ,*Support Care Cancer*, 25(4):1121-1125. doi: 10.1007/s00520-016-3501-y. Epub 2016 Dec 8. PMID: 27928642; PMCID: PMC5321691.

Loeffen EAH, Kremer LCM, van de Wetering MD, Mulder RL, Font-Gonzalez A, Dupuis LL, Campbell F, Tissing WJE; Pain in Children with Cancer Guideline Development Panel. Reducing pain in children with cancer: Methodology for the development of a clinical practice guideline. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jun;66(6):e27698. doi: 10.1002/psc.27698. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30848078.

Loeffen,E.A.H., Mulder, R.L., Kremer, L.C.M., Michiels, E.M.C., Abbink, F.C.H., Ball, L.M. et al (2015) Development of clinical practice guidelines for supportive care in childhood cancer—prioritization of topics using a Delphi approach. *Support Care Cancer* 23(7):1987– 199

Madden,K. & Bruera,E.(2017) .*Journal of Palliative Medicine*.Nov 2017.1280-1283.<http://doi.org/10.1089/jpm.2017.0098>

Malhotra,S. & Maurer,S. (2015) Pain Management. In: J. Feusner et al. (eds.), *Supportive Care in Pediatric Oncology: A Practical Evidence-Based Approach*, Pediatric Oncology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 2015.

Mallet,E., Bounoure, F., Skiba, M., Sausseureau, E., Goullé, J.P., Castanet, M.(2015) Pharmacokinetic study of metopimazine by oral route in children. *Pharmacol Res Perspect*. 2015 Jun;3(3):e00130. doi: 10.1002/prp2.130. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26171218; PMCID: PMC4492748.

Marchioro G, Azzarello G, Viviani F, Barbato F, Pavanetto M, Rosetti F, Pappagallo G, L, Vinante O: Hypnosis in the Treatment of Anticipatory Nausea and Vomiting in

Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *Oncology* 2000;59:100-104. doi: 10.1159/000012144

MASCC: Consensus on the Core Ideology of MASCC. Definition of Supportive Care; [http://www.mascc.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=493:mascc-strategic-plan&catid=30:navigation](http://www.mascc.org/index.php?option=com_content&view=article&id=493:mascc-strategic-plan&catid=30:navigation) (29 January 2021 date last accessed).

Mazhari, F., Shirazi, A.S., Shabzendehtar, M.(2018) Management of oral mucositis in pediatric patients receiving cancer therapy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Mar;66(3):e27403. doi: 10.1002/pbc.27403. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30421549.

Mazlum, S., Chaharsoughi, N., Banihashem, A., Vashani, H. (2013). The effect of massage therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer. *Iranian journal of nursing and midwifery research*. 18. 280-284.

Mehta, P., Gross, S., Graham-Pole, J. et al (1986) Methylprednisolone for chemotherapy-induced emesis: a double-blind randomized trial in children. *J Pediatr* 108:774–776

Mercadante, S.(2004). Cancer pain management in children. *Palliative Medicine*. 2004;18(7):654-662. doi:[10.1191/0269216304pm945rr](https://doi.org/10.1191/0269216304pm945rr)

Mercadante S , (2012), Pharmacotherapy for breakthrough cancer pain. *Drugs* 72:181–190.

Miao, J., Liu, X., Wu C, Kong, H., Xie, W., Liu, K.(2017) Effects of acupuncture on chemotherapy-induced nausea and vomiting-a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Int J Nurs Stud*. 2017 May;70:27-37. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.02.014. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28231440.

Mills, D. & Malorey, A.M.(2015) Oral Mouth Care and Mucositis, In: J. Feusner et al. (eds.), *Supportive Care in Pediatric Oncology: A Practical Evidence-Based Approach*, Pediatric Oncology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 2015.

Mojen, L. K., Rassouli, M., Eshghi, P., Sari, A. A., & Karimooi, M. H. (2017). Palliative Care for Children with Cancer in the Middle East: A Comparative Study. *Indian journal of palliative care*, 23(4), 379–386. [https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC\\_69\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_69_17)

Molassiotis A, Stricker C, Eaby B et al (2008) Κατανόηση της έννοιας της ναυτίας που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία: η εμπειρία του ασθενούς. *Eur J Cancer Care* 17: 444-453

Momani, T.G., Berry, D.L.(2017). “Integrative Therapeutic Approaches for the Management and Control of Nausea in Children Undergoing Cancer Treatment: A Systematic Review of Literature.”, *Journal of Pediatric Oncology Nursing*. 2017;34 (3):173-184. doi:[10.1177/1043454216688638](https://doi.org/10.1177/1043454216688638)

Moody, K., Meyer, M., Mancuso, C.A. et al.(2006) Exploring concerns of children with cancer. *Support Care Cancer* 14, 960–966 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00520-006-0024-y>

Moradian, S., Walshe, C., Shahidsales, S., Nasiri M.R.G., Pilling, M., Molassiotis, A. (2015) Nevasic audio program for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting: A feasibility study using a randomized controlled trial design. *Eur J Oncol Nurs* 2015; 19 (3): 282-91. doi: 10.1016/j.ejon.2014.10.016.

Morrison RS, Meier DE. Clinical practice. Palliative care. *N Engl J Med*. 2004;350:2582-2590.

Moskvin,S., Pritiko, D., Sergeenko, E., Lukash ,E., Gusev, L.(2019) A brief literature review and own clinical experience in prophylaxis of oral mucositis in children using low level laser therapy. *Biomedicine (Taipei)*. 2019 Mar;9(1):1. doi: 10.1051/bmdcn/2019090101. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30794148; PMCID: PMC6385611.

Nagi, R., Patil, D.J., Rakesh, N., Jain, S., Sahu, S.(2018) Natural agents in the management of oral mucositis in cancer patients-systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2018 Sep-Dec;8(3):245-254. doi: 10.1016/j.jobcr.2017.12.003.

Nakano, J., Ishii, K., Fukushima, T., Ishii, S., Ueno, K., Matsuura, E., Hashizume, K., Morishita, S., Tanaka, K., Kusuba, Y.(2020) Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on physical symptoms in advanced cancer patients receiving palliative care, *International Journal of Rehabilitation Research: March 2020 - Volume 43 - Issue 1 - p 62-68* doi: 10.1097/MRR.0000000000000386

Nama, N., Barker, M.K., Kwan, C., Sabarre, C., Solimano, V., Rankin, A., Raabe, J., Ross, C.J., Carleton, B., Zwicker, J.G., Rassekh, S.R. (2020), Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: A prospective cohort, *Pediatr Hematol Oncol.* 2020 Feb;37(1):15-28.

Navari, R.M.(2017) Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients. *Pediatric Drugs.* 2017;19(3):213-222.

Ndao, D. H., Ladas, E. J., Cheng, B., Sands, S. A., Snyder, K. T., Garvin, J. H., & Kelly, K. M. (2012). Inhalation aromatherapy in children and adolescents undergoing stem cell infusion: Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Psycho-Oncology*, 21, 247-254

Noronha, V.R., Araujo, G.S., Gomes, R.T., Iwanaga, S.H., Barbosa M.C., Abdo, E.N., Ferreira e Ferreira, E., Viana Campos, A.C., Souza, A.A., Abreu, S.R., Santos, V.R. (2014) Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. *Curr Clin Pharmacol* 9: 359–364

Noirrit-Esclassan E, Valera MC, Vignes E, Munzer C, Bonal S, Daries M, Vaysse F, Puiseux C, Castex MP, Boulanger C, Pasquet M. Photobiomodulation with a combination of two wavelengths in the treatment of oral mucositis in children: The PEDIALASE feasibility study. *Arch Pediatr.* 2019 Jul;26(5):268-274. doi: 10.1016/j.arcped.2019.05.012. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31281038.



Ono, A., Kishimoto, K., Hasegawa, D., Goldman, R.D., Kosaka Y.(2019) Impact of adjuvant lorazepam with granisetron on chemotherapy induced nausea and vomiting in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer*. 2019;27(3):895–9.

Patel, P., Robinson, P.D., Thackray, J., Flank, J., Holdsworth, M.T., Gibson, P., Orsey, A., Portwine, C., Freedman, J., Madden, J.R., Phillips, R., Sung, L., Dupuis, L.L.(2017) Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Oct;64(10). doi: 10.1002/pbc.26542. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28453189.

Patterson, K.L.(1992), Pain in the pediatric oncology patient, *J Pediatr Oncol Nurs*;9(3):119-30.

Patil K, Guledgud MV, Kulkarni PK, Keshari D, Tayal S. Use of Curcumin Mouthrinse in Radio-Chemotherapy Induced Oral Mucositis Patients: A Pilot Study. *J Clin Diagn Res*. 2015 Aug;9(8):ZC59-62. doi: 10.7860/JCDR/2015/13034.6345. Epub 2015 Aug 1. PMID: 26436049; PMCID: PMC4576643.

Pillai, A.K., Sharma, K.K., Gupta, Y.K., Bakhshi, S.(2011) Anti-emetic effect of ginger powder versus placebo as an add-on therapy in children and young adults receiving high emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Feb;56(2):234-8. doi: 10.1002/pbc.22778. Epub 2010 Sep 14. PMID: 20842754.

Pınarlı, F.G., Elli,M., Dağdemir, A., Baysal K., Acar, S.(2006) Electrocardiographic findings after 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists and chemotherapy in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:567–71.

Phillips, R.S., Gopaul, S., Gibson, F., et al.(2010). Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD007786.

Plummer,K. McCarthy, M., McKenzie, I., Newall, F.,Manias, E.(2017), Pain assessment and management in paediatric oncology: a cross-sectional audit, *J Clin Nurs*;26(19-20):2995-3006.

Polito, S., MacDonald, T., Romanick, M., Jupp, J., Wiernikowski, J., Vennettilli, A., et al.(2018) Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy-induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: a multicenter, retrospective review. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27374.

Portenoy, R., Forbes, K., Lussier, D. et al, (2005), Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K (eds) *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford University Press, New York.

Pritchard-Jones, K., Pieters,R., Reaman,G.H., Hjorth, L., Downie, P.,Calaminus, G., Naafs-Wilstra, M.C.,Steliarova-Foucher,E. (2013) Sustaining innovation and improvement in the treatment of childhood cancer: lessons from high-income countries, *The Lancet Oncology*, Volume 14, Issue 3,2013,Pages e95-e103,ISSN 1470 2045,[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70010-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70010-X).

Raja, S.N.; Carr, Daniel B.; Cohen, Milton; Finnerup, Nanna B. Flor, Herta Gibson, Stephen; Keefe, Francis J.; Mogil, Jeffrey S. Ringkamp, Matthias Sluka, Kathleen A.; Song, Xue-Jun; Stevens, Bonnie; Sullivan, Mark D. Tutelman, Perri R. Ushida, Takahiro; Vader, Kyle(2020).The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises, *PAIN*: September 2020 - Volume 161 - Issue 9 - p 1976-1982 doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939

Rassekh S. R.,(2019)Urgent need for "EBMM" in pediatric oncology: Evidence based medical marijuana. *Pediatr Hematol Oncol*. 2019 Aug;36(5):253-254. doi: 10.1080/08880018.2019.1651805. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31402734.

Rao, K. V., & Faso, A. (2012). Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management. *American health & drug benefits*, 5(4), 232–240.

Redd, W.H., Jacobsen, P.B., Die-Trill, M., Dermatis, H., McEvoy, M., Holland, J.C. (1987) Cognitive/attentional distraction in the control of conditioned nausea in

pediatric cancer patients receiving chemotherapy. *J Consult Clin Psychol* 1987;55:391-5

Redd,W.H., Montgomery, G.H., DuHamel,K.N. (2001)Behavioral intervention for cancer treatment side effects. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Jun 6;93(11):810-23. doi: 10.1093/jnci/93.11.810. PMID: 11390531.

Reindl, T.K., Geilen, W., Hartmann, R., Wiebelitz, K.R., Kan, G., Wilhelm, I., Lugauer, S., Behrens, C., Weiberlenn, T., Hasan, C., Gottschling, S., Wild-Bergner, T., Henze, G., Driever, P.H.(2006) Acupuncture against chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology. Interim results of a multicenter crossover study. *Support Care Cancer.* 2006 Feb;14(2):172-6. doi: 10.1007/s00520-005-0846-z. Epub 2005 Jul 14. PMID: 16021478.

Rhodes, V. A., Johnson, M. H., & McDaniel, R. W. (1995). Nausea, vomiting, and retching: The management of the symptom experience. *Seminars in Oncology Nursing*, 11, 256-265.

Richardson, J., Smith, J. E., McCall, G., Richardson, A., Pilkington, K., & Kirsch, I. (2007). Hypnosis for nausea and vomiting in cancer chemotherapy: A systematic review of the research evidence. *European Journal of Cancer Care*, 16, 402-412.

Richardson, J.,Smith,j.e. McCall, G.,Pilkington,K.,(2006).Hypnosis for Procedure-Related Pain and Distress in Pediatric Cancer Patients: A Systematic Review of Effectiveness and Methodology Related to Hypnosis Interventions,*Journal of Pain and Symptom Management*,Volume 31, Issue 1,2006,Pages 70-84,ISSN 0885-3924,https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.06.010.

Rodgers, C., Kollar, D., Taylor, O., Bryant,R., Crockett, K., Gregurich, M.A., Hockenberry, M.(2012) Nausea and vomiting perspectives among children receiving moderate to highly emetogenic chemotherapy treatment. *Cancer Nurs.* 2012 May-Jun;35(3):203-10. doi: 10.1097/NCC.0b013e3182281493. PMID: 21915041.

Ruggiero, A., Rizzo, D., Catalano, M., Coocia, P., & Triarico Attin , G. (2018). Acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer: Still waiting for

a common consensus on treatment. *Journal of International Medical Research*, 46, 2149-2156. doi:10.1177/0300060518765324

Rodríguez-Mansilla J, González-Sánchez B, Torres-Piles S, Guerrero Martín J, Jiménez-Palomares M, Núñez Bellino M. (2017) Effects of the application of therapeutic massage in children with cancer: a systematic review. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2017;25:e2903. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1774.2903>.

Roila, F., Ruggeri, B., Ballatori, E., del Favero, A., Tonato, M.(2014) Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized doubleblind study. *J Clin Oncol*. 2014;32(2):101–6.

Russo, M.M. & Sundaramurthi,T(2019).An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology,Seminars in Oncology Nursing,Volume 35, Issue 3,2019,Pages 223-228,ISSN 0749-2081,<https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.002>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749208119300348>)

Santolaya,M.E.(2010) Supportive care in children. *Curr Opin Oncol*. 2010; 22: 323–329.

Searle, R.D., Bennett, M.I., Johnson, M.I., Callin, S., Radford, H.(2009) Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for cancer bone pain. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Mar;37(3):424-8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.03.017. Epub 2008 Sep 14. PMID: 18790599.

Seelisch ,J., Sung L, Kelly, M.J., Raybin, J.L., Beauchemin, M., Dvorak, C.C., Kelly, K.P., Nieder, M.L., Noll, R.B., Thackray, J., Ullrich, N.J., Cabral, S., Dupuis, L.L., Robinson, P.D.(2019), “Identifying clinical practice guidelines for the supportive care of children with cancer: A report from the Children's Oncology Group.”, *Pediatr Blood Cancer*, 66(1):e27471. doi: 10.1002/pbc.27471. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30259647; PMCID: PMC6249051.

Shafto, K., Gouda, S., Catrine, K., Brown, M.L.(2018) Integrative Approaches in Pediatric Palliative Care. *Children* (Basel). 2018 Jun 13;5(6):75. doi: 10.3390/children5060075. PMID: 29899281; PMCID: PMC6025424.

Sherani, F., Boston, C., & Mba, N. (2019). Latest Update on Prevention of Acute Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Pediatric Cancer Patients. *Current oncology reports*, 21(10), 89. <https://doi.org/10.1007/s11912-019-0840-0>

Schaffler-Schaden, D., Sassmann, R., Johansson, T., Gampenrieder, S. P., Rinnerthaler, G., Lampl, K., Herfert, J., Lenzhofer, C., Landkammer, Y. T., Rieder, F., Greil, R., Flamm, M., & Niebauer, J. (2020). Comparison of high tone therapy and transcutaneous electrical nerve stimulation therapy in chemotherapy-induced polyneuropathy. *Medicine*, 99(19), e20149. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020149>

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics,2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 ; 70 : 7-30.

Silva,A.F., Issi, H.B., Motta, M.GC., Botene, D.Z.A.,(2018) Palliative care in pediatric oncology: perceptions, expertise and practices from the perspective of the multidisciplinary team. *Rev Gaúcha Enferm.*, 24;36(2):56-62.

Silva e Sousa, A.D.R., Silva, L.F., Paiva, E.D.(2019) Nursing interventions in palliative care in Pediatric Oncology: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(2):531-40. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0121>

Sing, E.P.C., Robinson, P.D., Flank, J., Holdsworth, M., Thackray, J., Freedman, J. ... & Portwine, C.(2019) Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline. *Pediatric blood & cancer*. 2019;66(5):e27646.

Singh, R., Sharma, S., Kaur, S., Medhi, B., Trehan, A., Bijarania, S.K.(2019) Effectiveness of Topical Application of Honey on Oral Mucosa of Children for the Management of Oral Mucositis Associated with Chemotherapy. *Indian J Pediatr*. 2019

Mar;86(3):224-228. doi: 10.1007/s12098-018-2733-x. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30084098.

Stanczyk,M.M.(2011)Music therapy in supportive cancer care, Reports of Practical Oncology & Radiotherapy,Volume 16, Issue 5,2011,Pages 170-172,ISSN 1507-1367,https://doi.org/10.1016/j.rpor.2011.04.005.

Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):719-731.

Stiakaki, E.,Savvas, S., Lydaki, E., Bolonaki, I.,Kouvidi, E., Dimitriou, H.,Kambourakis, A., Kalmanti, M. (1999) Ondansetron and tropisetron in the control of nausea and vomiting in children receiving combined cancer chemotherapy, *Pediatric Hematology and Oncology*, 16:2, 101-108, DOI: [10.1080/088800199277425](https://doi.org/10.1080/088800199277425)

Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 2000; 27: S3–S11

Storey B (2007)The role of oral glutamine in pediatric bone marrow transplant. *J Pediatr Oncol Nurs* 24: 41–45

Sule, C., Emine, E.F.E. (2015). The Management of Mucositis of Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *Int J Blood Res Disord* 2:018. [10.23937/2469-5696/1410018](https://doi.org/10.23937/2469-5696/1410018)

Sung, L., Aplenc, R., Alonzo, T.A., Gerbing, R.B., Lehrnbecher, T., Gamis, A.S. (2013) Effectiveness of supportive care measures to reduce infections in pediatric AML: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2;121(18):3573-7. doi: 10.1182/blood-2013-01-476614. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23471307; PMCID: PMC3643758.

Sung, L., Robinson, P., Treister, N., Baggott, T., Gibson, P., Tissing, W., Wiernikowski, J., Brinklow, J., & Dupuis, L. L. (2017). Guideline for the prevention of oral and oropharyngeal mucositis in children receiving treatment for cancer or undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *BMJ supportive & palliative care*, 7(1), 7–16. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2014-000804>

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER\*Stat Database: Incidence - SEER 18 Regs Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2012 Sub (2000-2010) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2011 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2013, based on the November 2012 submission.

Sweet, S.D. & McGrath, P.J., (1998), Relative importance of mothers' versus medical staffs' behavior in the prediction of infant immunization pain behavior. *J Pediatr Psychol* 23:249–256.

Tayarani-Najaran,Z., Talasaz-Firoozi, E., Nasiri, R., Jalali, N., Hassanzadeh, M. (2013)Antiemetic activity of volatile oil from *Mentha spicata* and *Mentha × piperita* in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ecancermedicalscience*. 2013;7:290. doi:10.3332/ecancer.2013.290

Thabrew, H., Ruppeltd, P. & Sollers, J.J. Systematic Review of Biofeedback Interventions for Addressing Anxiety and Depression in Children and Adolescents with Long-Term Physical Conditions. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 43, 179–192 (2018). <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9399-z>

Thrane S. (2013). Effectiveness of integrative modalities for pain and anxiety in children and adolescents with cancer: a systematic review. *Journal of pediatric oncology nursing: official journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*, 30(6), 320–332. <https://doi.org/10.1177/1043454213511538>

Tomé-Pires, C. & Miró, J. (2012) Hypnosis for the Management of Chronic and Cancer Procedure-Related Pain in Children, *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 60:4, 432-457, DOI: [10.1080/00207144.2012.701092](https://doi.org/10.1080/00207144.2012.701092)

Tomlinson, D., Gibson, F., Treister, N. et al (2009) Understandability, content validity, and overall acceptability of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES): child and parent reporting. *J Pediatr Hematol Oncol* 31:416–423

Tonorezos, E.S. & Oeffinger, K.C. (2011), Research challenges in adolescent and young adult cancer survivor research. *Cancer*, 117: 2295-2300. <https://doi.org/10.1002/cncr.26058>

Tramèr, M. R., Carroll, D., Campbell, F. A., Reynolds, D. J., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)*, 323(7303), 16–21. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.16>

Tricco, A.C., Blondal, E., Veroniki, A.A., Soobiah, C., Vafaei, A., Ivory, J., et al. (2016). Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14(1):216.

Tsai, S.R. & Hamblin, M.R., (2017). Biological effects and medical applications of infrared radiation, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Volume 170, 2017, Pages 197-207, ISSN 1011-1344, <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.04.014>.

Turk, D.C., (2014). Psychological Interventions, In *Practical Management of Pain (Fifth Edition)*, Editor(s): Honorio T. Benzon, James P. Rathmell, Christopher L. Wu, Dennis C. Turk, Charles E. Argoff, Robert W. Hurley, 2014, Pages 615-628.e2, ISBN 9780323083409,

Tutelman, P.R., Chambers, C. T., Stinson, J.N., Parker, J. A., Fernandez, C.V., Wittelman, H.O., Nathan, P.C., Barwick, M., Campbell, F., Jibb, L. A., Irwin,



K. (2018) Pain in Children With Cancer: Prevalence, Characteristics, and Parent Management, *The Clinical Journal of Pain*, Volume 34, Number 3, March 2018, pp. 198-206(9) Publisher: Wolters Kluwer

DOI: <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000531>

Vagnoli L, Bettini A, Amore E, De Masi S, Messeri A.(2019) Relaxation-guided imagery reduces perioperative anxiety and pain in children: a randomized study. *Eur J Pediatr*. 2019 Jun;178(6):913-921. doi: 10.1007/s00431-019-03376-x. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30944985.

Van Cleve, L., Muñoz, C.E. Riggs, M.L., Bava, L., Savedra, M( 2012), Pain experience in children with advanced cancer, *J Pediatr Oncol Nurs*;29(1):28-36.

Walsh, A.M., Hess, J., Rees, M., Wetmore, C., Vadiya, V.(2020). “Creation of a chemotherapy-induced nausea/vomiting dashboard to improve outcomes for pediatric cancer patients.”, *Support Care Cancer*, doi: 10.1007/s00520-020-05652-1. Epub ahead of print. PMID: 32734390

Ward, J. (2000). Pediatric cancer survivors: Assessment of late effects. *Nurse Practitioner*, **25**, 18– 37.

Wickham R. Evolving Treatment Paradigms for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Cancer Control*. April 2012:3-9. doi:[10.1177/107327481201902s02](https://doi.org/10.1177/107327481201902s02)

Weydert, J., Shapiro, D., Acra, S., Monheim, C., Chambers, A., Ball, T. (2006). Evaluation of guided imagery as treatment for recurrent abdominal pain in children: A randomized controlled trial. *BMC pediatrics*. 6. 29. 10.1186/1471-2431-6-29.

Widjaja, N. A., Pratama, A., Prihaningtyas, R., Irawan, R., & Ugrasena, I. (2020). Efficacy Oral Glutamine to Prevent Oral Mucositis and Reduce Hospital Costs During Chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, *21*(7), 2117–2121. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.7.2117>

Wiffen P.J., Derry, S., Moore, R.A., McNicol, E.D., Bell, R.F., Carr, D.B., McIntyre, M., Wee, B(2017). Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 12;7(7):CD012637. doi: 10.1002/14651858.CD012637.pub2. PMID: 28700092; PMCID: PMC6369932.

Wild, M.R. & Espie, C.(2004)The Efficacy of Hypnosis in the Reduction of Procedural Pain and Distress in Pediatric Oncology: A Systematic Review, *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*: June 2004 - Volume 25 - Issue 3 - p 207-213

World Health Organization. (1998). Cancer pain relief and palliative care in children. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42001>

World Health Organization. (2020). Definition of Palliative Care, World Health Organization. Factsheet n.402, August 2020; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs402/en/>

World Health Organization. (2020). Global Initiative for Childhood Cancer: An Overview. Geneva: World Health Organization; 2020 ([https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552\\_1&download=true](https://www.who.int/docs/default-source/documents/health-topics/cancer/who-childhood-cancer-overview-booklet.pdf?sfvrsn=83cf4552_1&download=true), accessed Jan 2021).

WHO Integrating palliative care and symptom relief into paediatrics, 2018 (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1151582/retrieve>)

Wolfe, J., Grier, H.E., Klar, N. et al (2000) “Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer.” *N Engl J Med*, 342:326–333

Wolfe J, Hammel JF, Edwards KE, et al. Easing of suffering in children with cancer at the end of life: is care changing? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. Apr 1 2008;26(10):1717-1723.

Woolf, S.H., Grol, R., Hutchinson, A., Eccles, M., Grimshaw, J. (1999). Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 318:527–530

Yarom, N., Ariyawardana, A., Hovan, A., Barasch, A., Jarvis, V., Jensen, S.B., Zadik, Y., Elad, S., Bowen, J., Lalla, R.V.(2013); Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Nov;21(11):3209-21. doi: 10.1007/s00520-013-1869-5. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23764678.

Yarom, N., Hovan, A., Bossi, P., Ariyawardana, A., Jensen, S.B., Gobbo, M., Sacca-Hazboun, H., Kandwal, A., Majorana A., Ottaviani, G., Pentenero, M., Nasr, N.M., Rouleau, T., Lucas, A.S., Treister, N.S., Zur, E., Ranna, V., Vaddi, A., Barasch, A., Lalla, R.V., Cheng, K.K.F., Elad, S.(2020) Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines - part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Support Care Cancer*. 2020 May;28(5):2457-2472. doi: 10.1007/s00520-019-05256-4. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32056010.

Yavuz B, Bal Yılmaz H.(2015) Investigation of the effects of planned mouth care education on the degree of oral mucositis in pediatric oncology patients. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2015 Jan-Feb;32(1):47-56. doi: 10.1177/1043454214554011.

Zadik, Y., Arany, P.R., Fregnani, E.R., Bossi, P., Antunes, H.S., Bensadoun, R.J., Gueiros, L.A., Majorana, A., Nair, R.G., Ranna, V., Tissing, W.J.E., Vaddi, A., Lubart, R., Migliorati, C.A., Lalla, R.V., Cheng, K.K.F., Elad, S.(2019); Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3969-3983. doi: 10.1007/s00520-019-04890-2. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31286228.

Zeltzer, L. K., Dolgin, M. J., LeBaron, S., & LeBaron, C. (1991). A randomized, controlled study of behavioral intervention for chemotherapy distress in children with cancer. *Pediatrics*, 88, 34-42.

Zernikow, B., Smale, H., Michel, E., Hasan, C., Jorch, N. and Andler, W. (2006), Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder — results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. *European Journal of Pain*, 10: 587-587. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.09.002>

Zernikow B, Michel E, Craig F et al, (2009), Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. *Paediatr Drugs* 11:129–151.

Zimmermann, C., Swami,N., Krzyzanowska,M., Leighl, N.,Rydall, A., Rodin,G., Tannock,I. & Hannon,B.(2016) Perceptions of palliative care among patients with advanced cancer and their caregivers, *CMAJ*, 188 (10) E217-E227; DOI: 10.1503/cmaj.151171

Zorba P, Ozdemir L.(2018) The Preliminary Effects of Massage and Inhalation Aromatherapy on Chemotherapy-Induced Acute Nausea and Vomiting: A Quasi-Randomized Controlled Pilot Trial. *Cancer Nurs*. 2018 Sep/Oct;41(5):359-366. doi: 10.1097/NCC.0000000000000496. PMID: 28426542.

### **Ελληνική Βιβλιογραφία**

Βρυώνης,Γ.(n.d.) Η διαχείριση του πόνου στα παιδιά: η εμπειρία ενός παιδίατρο, Παν/μιο Ιωαννίνων, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών

Γκοβίνα,Ο.(2019) Διαταραχές στη Γαστρεντερική Λειτουργία στο : Βασικές Αρχές Ογκολογικής Νοσηλευτικής και Ανακουφιστικής Φροντίδας,Γκοβίνα, Ο. & Κωνσταντινίδης, Θ., Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, Broken Hill Publishers,2019

### **Ηλεκτρονικές πηγές**

World Health Organization (2018). Definition of palliative care. Διαθέσιμο στο: [Palliative care \(who.int\)](https://www.who.int), προσβάσιμο στις 24/3/21

Cancer.net Διαθέσιμο στο (<https://www.cancer.net/cancer-types/childhood-cancer/introduction>) προσβάσιμο στις 27/4/21

Μαριόλη, Α. Ογκολογία- Υποστηρικτική αγωγή ασθενών με καρκίνο, διαθέσιμο στο [http://www.sotiria-meduoa.gr/sites/default/files/education/naytia-emesi\\_kai\\_loipa\\_symptomata\\_aro\\_to\\_ges.pdf](http://www.sotiria-meduoa.gr/sites/default/files/education/naytia-emesi_kai_loipa_symptomata_aro_to_ges.pdf), πρόσβαση στις 23/4/21