

Mukozitida dutiny ústní po chemoterapii a aktinoterapii v běžné praxi

MUDr. Samuel Vokurka

Hematologicko-onkologické oddělení, FN Plzeň

Mukozitida dutiny ústní (MDÚ) představuje klinicky významné poškození sliznic a podslizniční tkáně v souvislosti s chemoterapií nebo aktinoterapií. Bývá doprovázena několikadenním diskomfortem až bolestí úst, poruchou perorálního příjmu a zvýšeným rizikem infekčních komplikací. Intenzita a rozsah poškození jsou proměnné od mírného edému sliznic, přes erytém, až po defekty často kryté pablánou. V současnosti jen naprosté minimum intervencí, jako například kryoterapie, nízkoeenergetické lasery či růstový faktor keratinocytů palifermin, dokáže prokazatelně a významně redukovat výskyt a průběh MDÚ. Odhlédneme-li od významu rozličných roztoků, včetně antimikrobiálních, na udržení hygienických poměrů a léčbu infekcí v dutině ústní, je jejich efekt na redukci výskytu mukozitidy velmi sporný. Minimálním požadavkem na péči o pacienty s MDÚ je zajištění řádných hygienických poměrů v dutině ústní, tišení bolesti a zabezpečení řádného příjmu tekutin, výživy a léků.

Klíčová slova: mukozitida, dutina ústní, chemoterapie, aktinoterapie, komplikace.

Oral mucositis in patients after chemotherapy and radiotherapy in practice

Oral mucositis represents clinically significant damage of both mucosa and submucosa caused by chemotherapy or radiotherapy. It can be accompanied by oral discomfort or pain usually lasting several days accompanied by reduced oral intake and higher risk of infectious complications. The severity and extent of mucosal damage varies from slight edema and redness to defects often covered by pseudomembrane. Recently, only a minimum of interventions such as cryotherapy or low-energy laser and keratinocyte growth factor palifermin are to reduce the incidence of this complication significantly. Apart from the fact that various oral solutions and rinses, including antimicrobial ones, may help to keep good oral hygiene and treat local infections, their effect on mucositis reduction is dubious. As a minimum demand it is necessary to ensure satisfactory oral hygiene, reduce pains and provide patients with proper nutrition, hydration and medicals.

Key words: mucositis, oral, chemotherapy, radiotherapy, complications.

Interní Med. 2009; 11(2): 77–79

Úvod a definice pojmu

Mukozitida dutiny ústní (MDÚ) představuje charakteristický typ toxicko-zánětlivého poškození sliznice a podslizniční tkáně dutiny ústní v souvislosti s chemoterapií nebo aktinoterapií. Pro případy poškození jiné etiologie, například infekční, se pak upřednostňuje výraz stomatitida.

Patofyziologie

MDÚ není jen mechanistickým následkem prosté zástavy regenerace bazální vrstvy epitelu vlivem působení cytostatik nebo radiace, ale velice komplexním procesem, při kterém zároveň dochází k poškození fibroblastů, endotelií a agregaci trombocytů v kapilárách submukózy. Jako první krok kaskády dějů navazujících na účinek cytostatik a radiace se uplatňuje přímé poškození buněk a uvolňování volných kyslíkových radikálů. Dochází k apoptóze, aktivaci nukleárního faktoru kappa-B (NF-kappaB), prozánětlivých cytokinů (např. TNF-alfa) a sfingomyelinázy hydrolyzující sfingomyelin buněčných membrán. Poškození tkáně vede ke ztrátě integrity sliz-

nice a dochází k průniku infekčních patogenů. Postupně pak v průběhu několika dní, kdy klesá produkce cytokinů a převládne stimulace proliferace epitelálních buněk, dochází k vyhojení slizničních defektů (1, 2).

Výskyt

Přestože pacienti s MDÚ jsou doménou převážně onkologů a hematologů, mohou s nimi přijít do kontaktu i lékaři z jiných oborů. Mukozitidou mohou být navíc postiženi i neoplogičtí pacienti, např. nemocní s revmatoidní artritidou léčenou metotrexátem.

Výskyt mukozitidy je závislý především na rostoucí intenzitě a typu chemoterapie, respektive aktinoterapie. Zhruba 15% incidenci MDÚ lze očekávat při standardní léčbě s rizikovými cytostatiky, jako jsou antracykliny, melfalan, metotrexát, bleomycin, cisplatina, cyklofosamid a ifosfamid. Riziko u irinotecanu je více než 20%, po léčbě 5-fluorouracilem až 40% a při intenzifikované léčbě karcinomu prsu protokolem TAC nebo FAC je téměř 60% – naštěstí většinou v lehčích formách. Autologní nebo alogenní trans-

plantace krvetvorných buněk jsou doprovázeny mukozitidou u 60–100% pacientů a prakticky 100% incidenci lze čekat při intenzivní chemo-aktinoterapii karcinomu hlavy a krku.

Na rozvoj MDÚ a individuálně těžký průběh mají však vliv i další faktory. Četnější poškození bylo např. opakovaně pozorováno spíše u žen a významnou roli hrají také genetické faktory, jako je např. polymorfismus enzymů zodpovědných za degradaci cytostatik 5-fluorouracilu a metotrexátu a také polymorfizmy genů zodpovědných za regulaci prozánětlivých dějů a vnímavost vůči cytostatikům. Významným činitelem zhoršujícím a komplikujícím průběh MDÚ je špatná hygiena dutiny ústní a stav chrupu. Věk nejspíše není rizikovým faktorem (3, 4).

Význam

Diskomfort, bolestivost a případné defekty sliznice při MDÚ zcela jistě zhoršují kvalitu života pacienta, negativně ovlivňují průběh onkologické léčby a zvyšují rizika infekcí. Pacienti mohou také trpět poruchou vnímání chuti, sníženou salivací a v celém kontextu pak omezením orál-

Tabulka 1. Kritéria pro hodnocení tíže mukozitidy dutiny ústní podle WHO

Stupeň postižení	St. 0	St. 1	St. 2	St. 3	St. 4
charakter	není	bolest a zarudnutí sliznice	defekt, ale je možno přijímat tuhou stravu perorálně	defekt, z důvodu MDÚ možno přijímat perorálně jen tekutiny (kaše)	defekt, nemožnost přijímat perorálně ani tekutiny z důvodu MDÚ

ního příjmu potravy, a dokonce i tekutin. U těžkých případů poškození mohou silné bolesti vyžadovat až aplikaci silných analgetik včetně opiátů. Pacienti po transplantaci krvetvorných buněk vnímají MDÚ jako nejvíce zneschopňující komplikaci (2, 5).

Klinický obraz, diagnostika

Prakticky jediným způsobem diagnostiky je pečlivé klinické vyšetření dutiny ústní a znalost časové návaznosti na předchozí chemoterapii nebo aktinoterapii. Projevy MDÚ po chemoterapii nastupují nejčastěji za 4–8 dní a přetrvávají podle tíže poškození zhruba 7 až 14 dní, někdy však i déle. Po aktinoterapii vrcholí změny zhruba za 5–6 týdnů a ustupují za 2–3 měsíce poté. Zajímavé je, že ne všechny oblasti dutiny jsou postiženy stejně, často jde o jakýsi regionální výskyt (nejčastěji bývá postižen jazyk a bukální sliznice). V úvodu problémů lze pozorovat prosáknutí sliznic, které mívají lehce vybledlý nádech a bukálně nebo po okraji jazyka může být patrné jakési vroubkování či žebrovaní způsobené otisky zubů (tzv. scalloping). Dalším projevem MDÚ pak bývá erytém a při těžších poškozeních také různě rozsáhlé defekty kryté většinou bělavou či žlutavou pablánou, která se v průběhu dalších dní postupně od okrajů odhojuje. V případě těžkých postižení bývá patrné krvácení defektů. Nejtěžším poškozením po aktinoterapii pak může být i nekróza tkáně.

Vždy u každého pacienta je nutné pátrat po případných projevech místní infekce. Jakékoliv hlenohnisavé projevy jsou vždy podezřelé z bakteriálního původu. U neutropenických nemocných však může hnisavá složka zánětu chybět. Objevovat se mohou i typické projevy kandidózy sliznic (tzv. soor, moučnivka) ve formě bělavých „moučnatých“ kulatých či splývavých ložisek, které mohou také připomínat zbytky ulpívajícího jogurtu či tvarohu. Aftózní afekce pak bývají charakteristické pro virové postižení, např. coxackie nebo herpes.

Hodnocení

V klinických studiích a v praxi evropských hematologických transplantačních center patří mezi nejvíce využívané systémy hodnocení kritéria podle „WHO“ a „NCI-CTC“ (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria). Minimálně

je však nutné mít představu o klinickém stavu dutiny ústní, respektive přítomnosti defektů, o intenzitě bolesti pacienta (např. vizuální analogová škála 0–10) a o schopnosti příjmu potravy, tekutin a léků.

Možnosti prevence a léčby

Hygiena sliznic dutiny ústní a chrupu

Zajištění kvalitních hygienických poměrů v dutině ústní je základem péče o pacienty ohrožené nebo již postižené MDÚ. Čistota sliznic omezuje nepříznivý vliv mikroflóry na průběh mukozitidy a snižuje riziko místních a celkových infekcí. Pacient by měl provádět pravidelné vyplachy dutiny ústní roztoky, které mají být ne-dráždivé (bez alkoholu), netoxické a hlavně by měly pacientovi vyhovovat, protože již samotný mechanický, zvlhčující a mírně úlevový efekt vyplachů je významný. Navíc není prokázáno, že by kterýkoliv konkrétní roztok byl zřetelně lepší než jiný. V případě těžké MDÚ, u nesamostatných pacientů a zcela jistě pak při infekčním postižení jsou vhodné roztoky s antimikrobiálním účinkem, které jinak samy o sobě potenciálně zabránit rozvoji MDÚ nemají. Mezi rozšířenější antimikrobiální roztoky patří přípravky s chlorhexidinem, povidon-iodinem a z antimykotik pak např. intrakonazol. Benzzydamin (Tantum) je anti-inflamatorní přípravek, který může navodit úlevu od bolesti, ale výraznější efekt na potlačení MDÚ

po chemoterapii u něj nelze rovněž očekávat. Na druhé straně je však doporučován pro pacienty léčené středně intenzivní aktinoterapií v oblasti hlavy a krku (3, 4, 6, 7).

V případě pacientů před intenzivní a rizikovou chemoterapií nebo aktinoterapií v oblasti hlavy a krku je doporučeno ošetření defektního chrupu, protéz a zubního kamene stomatologem, případně také náhrada kovové protetiky a výplní za jiné z důvodu rizika sekundárního vyzářování po samotné aktinoterapii a s tím souvisejícího následného většího postižení přiléhajících tkání. Pacienti by měli k čištění chrupu používat měkký zubní kartáček, čistit zubní protézy a odkládat je na noc a při mukozitidě i během dne. K omezení rizik traumatu sliznice je vhodné vynechat kousání tuhých, ostrých potravin, např. tvrdý chléb a tuhé maso (3, 4, 7).

Ochrana (cytoprotekce) před cytostatiky a radiací

Tato kategorie má velmi dobré zastoupení tří zásadních a dobře ověřených intervencí, mezi které patří zajištění kryoterapie a dále možnost farmakologického působení paliferminu a amifostinu. V případě aktinoterapie v oblasti hlavy a krku je nutné používat účinné stínění, výplně, bloky a jiné pomůcky chránící zdravé tkáně.

Kryoterapie představuje nejjednodušší, ale současně i velmi účinný mechanismus ochrany sliznic úst, bohužel však pouze před vlivem úzké skupiny cytostatik, kdy se pomocí ledové vody, tříští nebo lízátky dosáhne místního podchlazení, vazokonstrikce, snížení průtoku krve a tím menší expozice tkáně cytostatiku. Postup je ověřený a plně doporučovaný v případě aplikace fluorouracilu, adetrexatu a nebo melfalanu v bolusu, eventuálně v krátké infuzi (do 15 minut). Působení chladu má začínat 5 minut před aplikací cytostatika a pokračovat po dobu půl hodiny. Delší aplikace již nemusí mít větší prospěch a naopak se mohou zhoršit nepříjemné pocity, jako je celkový chlad, bolestivost dásní, hlavy a nevolnost. S efektem kryoterapie nelze počítat při delších infuzích nebo při aplikaci cytostatik s dlouhým poločasem (3, 4, 7).

Palifermin – rekombinantní analog lidského růstového faktoru keratinocytů (KGF) – má velmi komplexní působení na podporu proliferace epitelů, ochranu před volnými kyslíkovými ra-

Obrázek 1. Mukozitida dutiny ústní po vysokodávkované chemoterapii s melfalanem, den 8. po aplikaci, na bukální sliznici vpravo erytém a defekt krytý pablánou, na patře nevitální a odlučující se epitelie (nejedná se o kandidovou infekci, kterou může náležet připomínat)



dikály, potlačení prozánětlivých cytokinů a omezení apoptózy. Ve formě intravenózní aplikace je doporučován jako profylaxe MDÚ u pacientů podstupujících autologní transplantaci krvetvorných buněk po přípravě s celotělovým ozářením (MASCC, NCCN, ESMO). Prokázal také dobrý efekt po léčbě s 5-fluorouracilem a u pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) léčených vysokodávkovaným metotrexátem. Limitem využití však zatím zůstává cena přípravku, úzká indikační oblast a také stále ještě malé zkušenosti.

Amifostin – selektivní protektor zdravých buněk před kyslíkovými radikály – má nejspíše vliv na redukcí výskytu MDÚ při jeho profylaktickém podání krátce před aplikací melfalanu v rámci autologní transplantace krvetvorných buněk, obecně je ale doporučován při aktinoterapii oblasti hlavy a krku a při kombinované chemo-aktinoterapii nemalobuněčného plicního karcinomu (3, 4, 7).

Podpora regenerace sliznice

V této kategorii se prakticky objevují tři zásadní intervence – nízkoeenergetické lasery (LLLT, low-level laser therapy), glutamin a růstové faktory granulo a monocytární řady (GM/G-CSF). Nízkoeenergetické lasery podporují hojení tkání a mají prokázaný efekt na snížení výskytu a trvání MDÚ u pacientů po vysokodávkované chemoterapii s transplantací krvetvorných buněk a také po aktinoterapii v oblasti hlavy a krku, dostupnost metody je však omezená. Glutamin, aminokyselina významná pro zajištění integrity sliznic GIT, v perorální nebo parenterální suplementaci není aktuálně a na základě dosavadních vesměs protichůdných závěrů řady studií jednoznačně doporučován a totéž platí pro GM/G-CSF,

kteří sice mají schopnost stimulovat mimo jiné také proliferaci endotelií a keratinocytů, ale jejich efekt v systémové a lokální aplikaci je v indikaci profylaxe a léčby MDÚ velmi sporný (3, 4, 7).

Symptomatika a analgetika

Bolest a diskomfort v dutině ústní jsou velmi častými a nezdědka i velice intenzivními doprovodnými projevy MDÚ. Nepřinášeli-li úlevu roztoky používané pacientem k základním výplachům dutiny ústní, lze dále nabídnout více adhezivní viskózní přípravky, jako jsou např. Bioextra-Gel a nebo Gelclair, které vytváří na sliznici lehce vazký adhezivní film a tím působí mírně analgeticky – Bioextra také antimikrobiálně. Variantou pro zajištění výraznější lokální úlevy jsou pak roztoky s lokálními anestetiky (např. mesocain ve vodě pro injekce). Při jejich používání je však třeba mít na paměti, že výplachy a kloktání mohou výrazně omezit citlivost, blokovat polykací reflex a zvýšit riziko traumatu sliznice při kousnutí se do jazyka a tváře. Myslet je také třeba na riziko resorpce anestetik při poškození velkých ploch sliznice. Při výrazných a neustupujících bolestech, obzvláště pak při bolesti v oblasti hypofaryngu, kterou nelze dobře lokálně ovlivnit, jsou na místě systémová analgetika s možností využití slabých, např. tramadol, nebo dokonce i silných opioidů typu morfinu či fentanylu (3, 7).

Závěr

Mukozitida dutiny ústní je jedním z častých problémů postihujících pacienty po chemoterapii a aktinoterapii. Nadále představuje oblast vyžadující zvýšenou pozornost a další zlepšování možností léčebné a ošetrovatelské péče. Je nezbytné pokračovat v poznávání detailů patofyziologie

a definovat rizikové faktory průběhu. Prioritou v přístupu vůči onkologickému pacientovi ohroženému mukozitidou by mělo být zajištění maximálně účinné podpůrné léčby, která zajistí ochranu sliznic dutiny ústní bez rizika sníženého efektu protinádorové léčby. Minimálním požadavkem je zajištění řádných hygienických poměrů v dutině ústní, tišení bolesti a zabezpečení řádného příjmu tekutin, výživy a léků a v případě aplikace fluorouracilu, adetrexatu a melfalanu vždy myslet na přínos kryoterapie.

Literatura

1. Sonis S, Elting LS, Keefe D et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 1009, 1995–2025.
2. Sonis S, Oster G, Fuchs H et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19, 2201–2205.
3. Rubenstein E, Peterson D, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100, 2026–2046.
4. Bensinger W, Schubert M, Ang KK et al. Task Force Report. prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008; 6 Suppl 1: 1–21.
5. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A et al. Patients reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; 8, 33–39.
6. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB et al. Antimicrobial therapy to prevent or to treat oral mucositis. *Inf Dis* 2003; 3, 405–412.
7. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations. *Ann. Onc.* 2008; 19: 122–125.

MUDr. Samuel Vokurka

Hematologicko-onkologické oddělení FN
Alej Svobody 80, Plzeň 304 60
vokurka@fnplzen.cz
