

# HODNOCENÍ MUKOSITIDY U PACIENTŮ LÉČENÝCH VYSOKODÁVKOVANOU CHEMOTERAPIÍ S PODPOROU AUTOLOGNÍCH KRVETVORNÝCH BUNĚK A JEHO VÝZNAM PRO ODHAD PERORÁLNÍHO PŘÍJMU A DALŠÍCH FAKTORŮ MORBIDITY A MORTALITY

## THE EVALUATION OF MUCOSITIS IN PATIENTS TREATED WITH HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH AUTOLOGOUS STEM CELL SUPPORT AND ITS ROLE IN EVALUATION OF ORAL INTAKE AND OTHER FACTORS OF MORBIDITY AND MORTALITY

PYTLÍK R.<sup>1)</sup>, BENEŠ P.<sup>2)</sup>, GREGORA E.<sup>1)</sup>, PAŤORKOVÁ M.<sup>1)</sup>, CHOCENSKÁ E.<sup>3)</sup>, PROCHÁZKA B.<sup>4)</sup>, KOZÁK T.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

<sup>2)</sup>II. INTERNÍ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

<sup>3)</sup>ODDĚLENÍ KLINICKÉ VÝŽIVY, FAKULTNÍ NEMOCNICE KRÁLOVSKÉ VINOHRADY, PRAHA

<sup>4)</sup>ODDĚLENÍ BIOMEDICÍNY A STATISTIKY, STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV, PRAHA

**Souhrn:** *Východiska:* MUCPEAK je snadný skórovací systém pro hodnocení ústní mukositidy. Vysoké skóre MUCPEAK koreluje s rizikem bakterémie a peritransplantační mortality u pacientů léčených autologní či alogenní transplantací. Korelace MUCPEAK s orálním příjmem a ostatními parametry mukositidy nebyla dosud prospektivně hodnocena. *Metody:* V letech 1999 až 2000 byl sledován průběh mukositidy trávicího traktu u 21 autologně transplantovaných pacientů. Skóre MUCPEAK, neasea, zvracení, průjmy, krevní obraz a perorální příjem byly hodnoceny denně. Spearmanovy korelační koeficienty a Mantel-Haenszel chí-kvadrát testy byly použity ke statistickému hodnocení. *Výsledky:* MUCPEAK signifikantně negativně koreloval s perorálním příjmem a s absolutním počtem neutrofilů, nauseou a zvracením. Skóre MUCPEAK >10 nebo >12; nebo ANC <500 a <1000/mm<sup>3</sup> mohou být použity k předpovědi neadekvátního perorálního příjmu (odds ratios 5,88, 7,69, 5,34 a 5,42; p = 0,000003, 0,001, <0,000001 a <0,000001). Počet dní se skóre MUCPEAK >12 signifikantně koreloval s délkou hospitalizace po infuzi krevetvorných buněk. Pacienti s peritransplantační febrilní neutropenií měli těžší mukositidu než pacienti, kteří nebyli febrilní a začátek horečky silně koreloval se skóre MUCPEAK. Spotřeba krevních derivátů však nebyla tíží mukositidy ovlivněna. *Závěr:* MUCPEAK je spolehlivý nástroj k předpovědi adekvátního perorálního příjmu, pravděpodobnosti febrilní a délky hospitalizace u pacientů léčených autologní transplantací. Skóre MUCPEAK >10 nebo >12 nebo ANC <500 a <1000 předpovídají vysoké riziko neadekvátního perorálního příjmu a mohou být použity k identifikaci kandidátů nutriční intervence.

**Klíčová slova:** autologní, transplantace, periferní progenitorové buňky, chemoterapie, mukositis, nutriční, neutropenie

**Abstract:** *Background:* MUCPEAK is a simple scoring system for evaluation of oral mucositis. High scores of MUCPEAK has been shown to predict the risk of bacteremia and peritransplant mortality in recipients of autologous or allogeneic progenitor blood cell transplants. However, its correlation with oral intake and other factors of mucositis has not been evaluated prospectively. *Methods:* From September 1999 to September 2000, 21 ASCT patients were evaluated for signs of GIT mucositis. MUCPEAK, nausea, vomiting, diarrhoea, full blood counts and oral intake were evaluated daily; as adequate oral intake was taken  $\geq 50\%$  of 1.25x resting energy expenditure (REE). Spearman correlation coefficients and Mantel-Haenszel chi-square tests were used. *Results:* MUCPEAK showed significant negative correlation with oral intake ( $r = -0.36$ ,  $p = 0.0003$ ). However, oral intake correlated significantly also with absolute neutrophil count (ANC,  $r = 0.37$ ,  $p = 0.00003$ ), and nausea/vomiting ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.0001$ ) with strong correlation also between MUCPEAK and ANC ( $r = -0.56$ ,  $p < 0.00001$ ). The correlation of MUCPEAK and nausea/vomiting was of much less significance ( $r = 0.2$ ,  $p = 0.01$ ). MUCPEAK score >10 or >12; or ANC <500 or <1000/mm<sup>3</sup> could all be used as powerful predictors of inadequate oral intake on a given day (odds ratios 5.88, 7.69, 5.34 and 5.42;  $p = 0.000003$ , 0.001, <0.000001 and <0.000001). Number of days with MUCPEAK >12 correlated significantly with length of hospitalization after PBPC infusion ( $r = 0.471$ ,  $p = 0.05$ ). Patients with peritransplant febrile episodes had more severe mucositis than patients who did not become febrile (maximum MUCPEAK 13.8 v. 11.4,  $p < 0.001$ ) and onset of fever correlated strongly with MUCPEAK score ( $p = 0.007$ ). However, consumption of blood products was not dependent on severity of mucositis. *Conclusion:* MUCPEAK is a powerful predictor of adequacy of oral nutritional intake, probability of infection and length of hospitalization in ASCT patients. MUCPEAK is strongly dependent of ANC count but only modestly correlates with other signs of GIT mucositis. MUCPEAK score of >10 or >12 and ANC <500 or <1000 predict an inadequate oral intake on a given day and can be used for identification of candidates for nutritional intervention.

**Key words:** autologous, transplantation, peripheral progenitor cells, chemotherapy, mucositis, nutrition, neutropenia

### Úvod

Sliznice úst a trávicího traktu je tvořena populací buněk s rychlou obměnou a patří proto vedle kostní dřevě k tkáním nejvíce poškozeným chemo a radioterapií pro nádorová onemocnění (1). Incidence a tíže mukositidy je závislá na druhu, dávce a způsobu podání cytostatik, jejich vzájemné kombinaci

a současném či následném užití radioterapie (2). Zatímco u standardní chemoterapie se incidence mukositidy pohybuje zhruba v rozmezí 12-40% (2-4), při vysokodávkované léčbě s podporou autologních či alogenních krevetvorných buněk (ASCT, alloSCT) dosahuje kolem 75% (4-6) a při použití cílené, frakcionované radioterapie na oblast hlavy a krku 92-100%

(6, 7). Právě vzhledem k možnosti obejít hematologickou toxicitu profinádorové léčby pomocí infuze auto či alloSCT se mukositida často stává limitující toxicitou (8). Mukositida způsobuje jednak subjektivní dyskomfort pacienta (bolesti dutiny ústní, neaseu, průjmy), jednak omezení perorálního příjmu a nutnost podpůrné či úplné parenterální hydratace a výživy, rovněž zvyšuje riziko endogenních infekcí (9, 10) a ovlivňuje frekvenci a délku hospitalizace.

I přes dobrou přístupnost dutiny ústní jako reprezentativní součásti trávicího traktu neexistuje jednotný systém hodnocení slizničních změn. V polovině devadesátých let byla publikována databáze studií hodnotících chemoterapií indukovanou mukositudu: v 81 studiích bylo použito celkem 14 skórovacích systémů (11). Tyto systémy lze rozdělit do několika skupin. První skupinu tvoří jednoduché a snadno uplatnitelné systémy semikvantitativně hodnotící buď převážně vzhled sliznic (12) nebo bolest a schopnost polykání (13), případně kombinaci obou (14, 15). Poslední dva citované systémy jsou hojně užívané vzhledem k jejich adopci mezinárodními organizacemi (WHO, resp. RTOG a EORTC). Jejich výhodou je snadné použití, nevýhodou pak špatná inter- a intraobservační shoda. Druhou skupinu tvoří propracované systémy založené na měření velikosti, resp. povrchu slizničních lezí a jiných objektivních znaků a kalkulaci výsledného indexu (4, 5, 16). Jejich výhodou je dobrá inter- a intraobservační shoda a možnost použití v přísně kontrolovaných studiích, nevýhodou pak pracnost, pro niž se nehodí do každodenní praxe. Třetí skupinu tvoří systémy vyvinuté především pro ošetřovatelskou praxi a kombinující snadno hodnotitelné subjektivní a objektivní znaky (17, 18). Problémem je často náhodný výběr kritérií (např. odmítání kořeněných pokrmů a nutnost podávání opiatových analgetik) a jejich násilné spojování do jednoho skórovacího systému. Čtvrtá skupina, zkoumající změny sliznice pomocí in vitro studií (zralost a vitalita epitelových buněk) je omezena jen na ojedinělé studie (19). Žádný z uvedených systémů sledování mukositudy přitom nebyl shledán lepší než ostatní. V rámci grantu IGA 5502-3 probíhá na Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady (OKH FNKV) studie vlivu suplementace parenterálním glutaminem na rekonvalescenci pacientů po vysokodávkované léčbě s ASCT. Součástí této studie je i ověřování validity jednoho ze systémů hodnocení ústní mukositudy, tzv. Nebraska Oral Assessment Score (MUCPEAK) a jeho korelace s perorálním příjmem a parametry postižení dolního trávicího traktu. Uvedený systém byl vybrán především pro relativní snadnost použití, kombinaci převážně objektivních a snadno hodnotitelných kritérií a klinickou validitu prokázanou rozsáhlou studií na více než dvou stech pacientů (20). V tomto článku předkládáme první výsledky získané za pomoci tohoto skórovacího systému.

## Pacienti a metody

### Pacienti

Od září 1999 do září 2000 bylo zahrnuto 21 pacientů do randomizované, dvojité slepé studie vlivu podávání parenterálního glutaminu na rekonvalescenci pacientů po autologní transplantaci periferních kmenových buněk. Zahrnutí do studie mohli být všichni pacienti léčení autologní transplantací krvinek na OKH FNKV s výjimkou pacientů transplantovaných z kostní dřeně s přidávkou méně než  $1 \times 10^6$ /kg CD34+ buněk z periferie; pacientek s karcinomem ovaria léčených vysokodávkovaným paclitaxelem s karboplatinou; pacientů s nedostačnou funkcí ledvin (vstupní kreatinin přes 176  $\mu$ mol/l) nebo v metabolické acidóze a pacientů zahrnutých v jiných klinických studiích, které vylučovaly randomizaci mezi glutaminem a placebem. Vstupní charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 1. Podmínkou účasti byl podpis informovaného souhlasu, schváleného místní etickou komisí.

### Grantová studie IGA 5502-3

Pacienti byli randomizováni buď k podávání glutaminu (dipep-

Tabulka 1 - Charakteristika souboru

<b>Počet hodnocených pacientů</b>	21
<b>Věk</b> (medián, rozmezí)	53 (25-65)
<b>Muži: ženy</b> (počet, procenta)	13:8 (62%:38%)
<b>Diagnózy</b> (počet, procenta)	
Hodgkinův lymfom	1 (5%)
Non-Hodgkinův lymfom	5 (24%)
Mnohočetný myelom	7 (32%)
Chronická lymfatická leukémie	2 (10%)
Karcinom prsu	2 (10%)
Roztroušená skleróza	3 (14%)
Nádor. duplicita (ca prsu a non-Hodgkin. lymfom)	1 (5%)
<b>Přípravné režimy*</b> (počet, procenta)	
BEAM	10 (48%)
HD-Melfalan	7 (33%)
HD-ICE	3 (14%)
HD-Cyklofosfamid	1 (5%)
<b>Počet podaných CD34 + buněk</b> (medián, rozmezí - $CD34 \times 10^6$ /kg)	3.47 (1.21-7.06)
<b>Příhojení</b> (medián, rozmezí - den po převodu)	
V leukocytech nad 500/mm <sup>3</sup>	10 (8-14)
V leukocytech nad 1500/mm <sup>3</sup>	11 (9-14)
V ANC nad 500/mm <sup>3</sup>	11 (9-13)
V trombocytech nad 20 tis/mm <sup>3</sup>	11 (8-29)
V trombocytech nad 50 tis/mm <sup>3</sup>	13.5 (9-33)
<b>Počet dní s ANC pod 100</b> (medián, rozmezí)	4.5 (0-8)
<b>Počet dní s ANC pod 500</b> (medián, rozmezí)	6 (3-10)
<b>Dimise</b> (medián, rozmezí - den po převodu)	12 (9-20)
<b>Febrilní : afebrilní</b> (počet pacientů, procenta)	11:9 (55%:45%)
<b>Dny podávání růstových faktorů</b> (medián, rozmezí)	5 (0-7)
<b>Počet dní na parenterálních antibioticích</b> (medián, rozmezí)	5 (0-18)
<b>Počet podaných erytrocytových náplavů</b> (medián, rozmezí)	2 (0-6)
<b>Počet podaných trombokonzentratových jednotek**</b> (medián, rozmezí)	1 (0-5)

\*) BEAM = BCNU 300 mg/m<sup>2</sup>, Etoposid 800 mg/m<sup>2</sup>, Ara-C 800-1600 mg/m<sup>2</sup>, Melfalan 140 mg/m<sup>2</sup>; HD-Melfalan = Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>; HD-ICE = Ifosfamid 12-16 g/m<sup>2</sup>, Cykloplatin 18AUC, Etoposid 1 200 mg/m<sup>2</sup>, HD-Cyklofosfamid = Cyklofosfamid 200 mg/kg.

\*\*) Jedna trombokonzentratová jednotka představuje buď podání jednoho trombokonzentratu ze separátoru (standardní množství trombocytů  $2-4 \times 10^{11}$ ) nebo 4-8 trombonáplavů z buffy coatu (standardní množství trombocytů  $5 \times 10^{10}$  v jednom trombonáplavu).

Tabulka 2 - Nebraska Oral Assessment Score (MUCPEAK)

Parametr	1 bod	2 body	3 body
Kvalita hlasu	Normální	Hluboký nebo chraptivý	Mluvení obtížné či bolestivé
Rty	Hladké, vlhké, růžové	Suché nebo popraskané	Vždy nebo krvácení
Jazyk	Růžový, vlhký, s papilami, vyhlazený	Povleklý, bez papil nebo zarudlý	Afty nebo rozpraskaný
Sliny*)	Běžného vzhledu	Husté	Žádné
Sliznice	Růžové, vlhké	Zarudlé či povleklé bez aft	Afty s krvácením či bez krvácení
Dásně	Pevné, růžové	Oteklé, se zarudnutím či bez něj	Spontánní krvácení či krvácení při dotyku *)
Zuby	Čisté, bez povlaku	Místy povlak	Generalizovaný povlak

\*) Zkouší se ústní lopatkou

tid alanyl-L-glutamin; Dipeptiven fy Fresenius-Kabi) v dávce 30 g dipeptida, tj. 20 g glutaminu denně nebo k podání placeba (běžná aminokyselinová směs o stejném obsahu dusíku). Placebo či Dipeptiven byly podávány v 900 ml fyziologického roztoku po dobu 8 h ode dne +1 po převodu krvinek do propuštění, nejvýš však po dobu 14 dnů. V době publikace této práce studie stále probíhá a nebyla odslepena.

Denní sledování zahrnovalo stanovení orálního skóre mukositis MUCPEAK (tabulka 2) školenou transplantační sestrou a kvalitativní sledování parametrů mukositisy ostatních částí trávicího traktu: nausea, zvracení a průjemy. Ze skóre MUCPEAK byly dále vypočítávány následující indexy:

**MUKMAX** - maximální mukositis dosažená u konkrétního pacienta.

**MUK9-13** – počet dní s mukosidou skóre stejného či vyššího než uvedené číslo.

**MUK1-10** - součet skóre mukositis ve dnech 1-10. Jestliže pacient byl propuštěn před dnem 10, z předchozích dnů byl vypočten průměr a získané číslo bylo přičteno tolikrát, kolik dnů chybělo do dne 10.

**MUKPRU1** - průměr mukositud ze dní od počátku hospitalizace do dne + 10. Byl-li pacient propuštěn dříve, počítal se průměr pouze za dny hospitalizace.

**MUKPRU2** - průměr mukositud ze dní do počátku hospitalizace do propuštění. Liší se od MUKPRU1 pouze tehdy, jestliže pacient odešel domů později než den 10.

Denně bylo prováděno stanovení krevního obrazu a absolutního počtu neutrofilů (ANC). Sledování perorálního příjmu bylo prováděno denně kvalifikovanou dietní sestrou a přepočít na kilokalorie byl prováděn pomocí software „Progana“ a „Diety“ fy Ostrasoft. Adekvátnost příjmu byla hodnocena podle klidového energetického výdeje měřeného indirektním kalorimetrem V-Max fy Senzormedics, USA (mREE) a udávána v následujících indexech:

**OE** – perorální příjem uvedený v procentech, kdy 1.25xmREE = 100 %.

**OE50** – vyjadřuje adekvátní či neadekvátní perorální příjem; přičemž za adekvátní je pokládán perorální příjem více než 50 % 1.25-násobku klidového energetického výdeje (mREE). Index nabývá hodnot 0 (příjem < 50 % 1.25xmREE) nebo 1 (příjem alespoň 50 % 1.25xmREE).

Parenterální výživa v dávce 26.5 kcal/kg a 1 g bílkovin/kg byla nasazována u pacientů, kteří neměli adekvátní perorální příjem po dobu 5 dnů a vysazována po 2 dnech, kdy perorální příjem překročil 50 % 1.25-násobku mREE. U pacientů s BMI nad 27 kg/m<sup>2</sup> byl parenterální příjem upravován tak, aby pacienti dostávali 34 kcal/kg LBM a 1,3 g bílkovin/kg LBM.

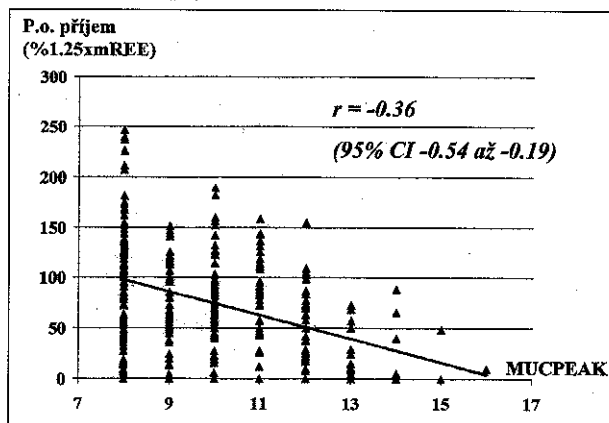
Pacienti dostávali perorálně profylakticky ciprofloxacín 2x500 mg, fluconazol 100 mg a valacyklovir 2x500 mg ode dne 0 nebo ode dne, kdy ANC poklesl pod  $0.5 \times 10^9 / l$ . Při vzestupu teploty nad 38°C axilárně byla odebrána hemokultura a podána empirická širokospektrá antibiotika dle nedávno publikovaného protokolu OKH FNKV (21).

#### Statistické zpracování

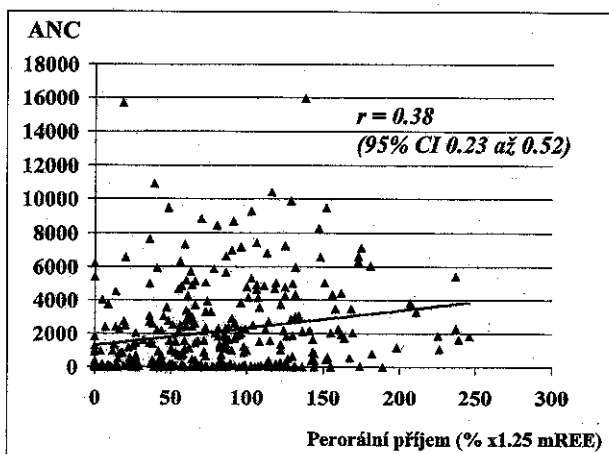
Korelace mezi neparametrickými proměnnými byly hodnoceny pomocí Spearmanova korelačního koeficientu. U veličin s opakovaným měřením u každé osoby (mukositida, orální příjem, ANC aj.) byly vypočteny zvlášť korelace pro každého jedince a pak byla testována nulovost průměrné korelace. Při srovnávání dvou souborů byl použit Studentův t-test a Wilcoxonův test. Indexy MUK<9, MUK<11, MUK<12 a MUK<14 byly srovnávány pomocí Mantel-Hanenszelova chí-dvadrát testu s parametrem OE<50 a se stratifikací podle osob. Odds ratio bylo vypočítáno pomocí Mantel-Hanenszelova váženého křížového poměru a 95% meze jeho spolehlivosti metodou podle Robince, Greenlanda a Breslowa. Stejná metodika byla uplatněna při srovnání parametru OE50 byl srovnáván se dny, kdy absolutní počet neutrofilů byl ≤100, ≤200, ≤500 a ≤1000.

Korelace byla hodnocena jako statisticky signifikantní ( $p \leq 0,05$ ) a semikvantitativně jako nevýrazná ( $r = 0$  až  $0,25$  nebo  $0$  až  $0,25$ ), středně výrazná ( $r = 0,26$  až  $0,5$  nebo  $-0,26$  až  $-0,5$ ), výrazná ( $r = 0,51$  až  $0,75$  nebo  $-0,51$  až  $-0,75$ ) a velmi výrazná ( $r = 0,76$  až  $1$  nebo  $-0,76$  až  $-1$ ). Determinační koeficient  $r^2$  byl vypočítán ke zjištění stupně podmíněnosti jedné veličiny veličinou druhou.

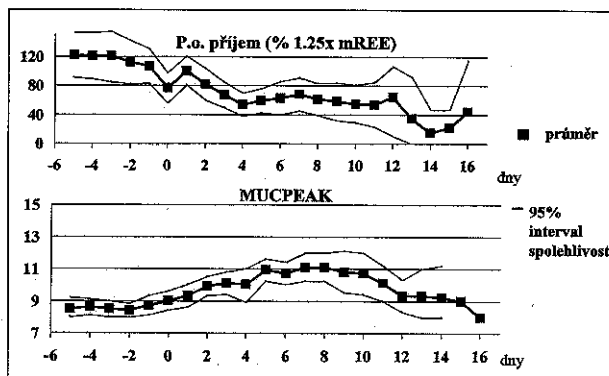
Obr. 1 – Perorální příjem a mukositis



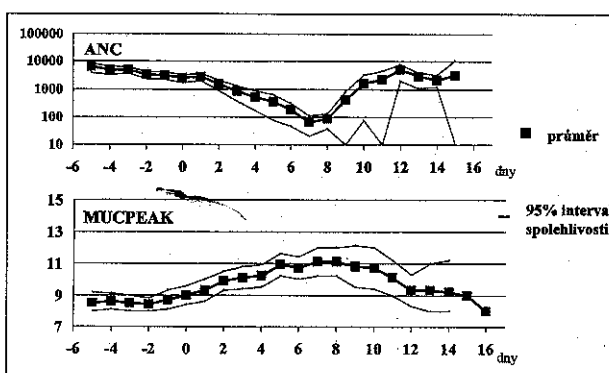
Obr. 2 – Perorální příjem a ANC



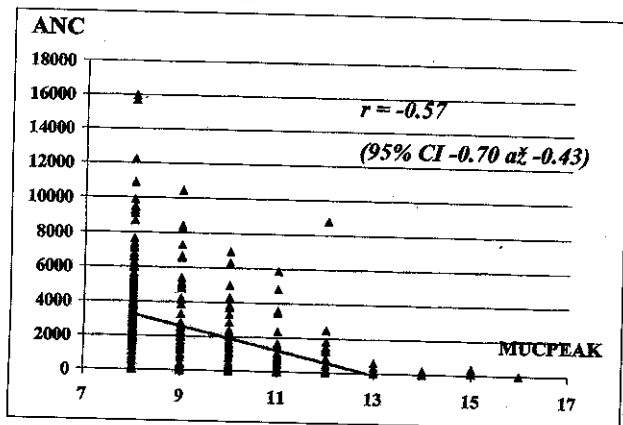
Obr. 3 – Perorální příjem a mukositis v časovém průběhu



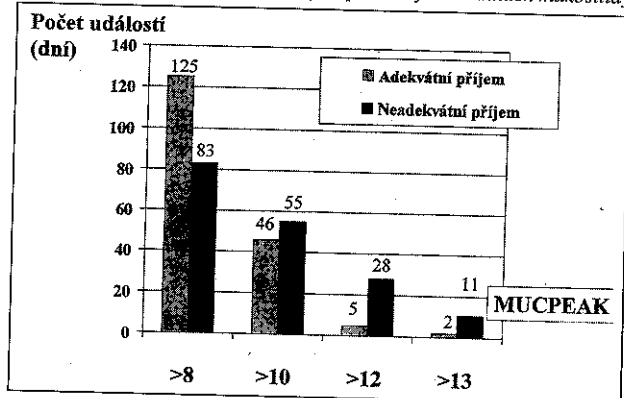
Obr. 4 – ANC a mukositis v časovém průběhu



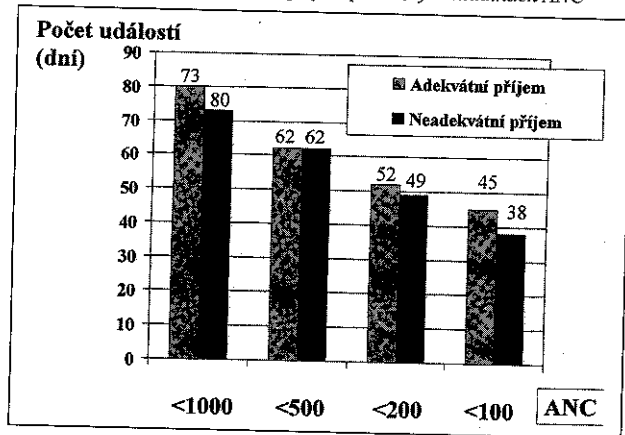
Obr. 5 – ANC a MUCPEAK



Obr. 6 – Riziko nedostatečného příjmu při různých hladinách mukositivity



Obr. 7 – Riziko nedostatečného příjmu při různých hladinách ANC



### Výsledky

#### Korelace perorálního příjmu s jednotlivými parametry mukositivity a ANC.

Byla zjištěna středně výrazná, statisticky signifikantní negativní korelace ( $r = -0.36$ ,  $p = 0.0003$ ) mezi perorálním příjmem vyjádřeným jako OE a skóre mukositivity MUCPEAK (obr. 1). Obdobná negativní korelace byla zjištěna též mezi OE a nauseou ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.002$ ) a OE a zvracením ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.0001$ ). Středně výrazná, statisticky signifikantní korelace byla nalezena mezi počtem neutrofilů ANC a OE ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.00003$ ) (obr. 2). Korelace mezi mukositivou a orálním příjmem, stejně jako korelace mezi orálním příjmem a počtem neutrofilů jsou dobře patrné i na časové ose, uvádějící průměrné hodnoty těchto parametrů během jednotlivých dnů peritransplantačního období (obr. 3 a 4; den 0 = den infuze progenitorových buněk).

Tabulka 3 - průměrné korelace sledovaných parametrů mukositivity

	Průměrná korelace	Hladina statistické významnosti
Prům- nausea	0.34	$p = 0.002$
Prům- zvracení	0.30	$p = 0.01$
Nausea - zvracení	0.49	$p < 0.00001$
MUCPEAK - nausea	0.20	$p = 0.01$
MUCPEAK - zvracení	0.17	$p = 0.06$
MUCPEAK - průmjy	0.31	$p = 0.004$

Tabulka 4 - předpověď neadekvátního perorálního příjmu (OE<50) na základě MUCPEAK a ANC

	Odds ratio	95% meze spolehlivosti	Hladina statistické významnosti
<b>MUCPEAK</b>			
Více než 8	3.22	1.49-7.14	$p = 0.002$
Více než 10	5.88	2.7-12.5	$p < 0.00001$
Více než 12	7.69	2.17-25	$p = 0.001$
Více než 13	25	do ní hranice 2.17 horní hranice nelze	$p = 0.01$
<b>ANC</b>			
Méně než 100	3.0	1.44-6.22	$p = 0.004$
Méně než 200	3.88	1.97-7.65	$p = 0.00004$
Méně než 500	5.34	2.67-10.67	$p < 0.00001$
Méně než 1000	5.42	2.76-10.64	$p < 0.00001$

Tabulka 5 - korelace indexů mukositivity s dobou hospitalizace po převodu progenitorových buněk

	Bez zahrnutí pacientů hosp. na ARO		Se zahrnutím pacientů hosp. na ARO*)	
	Prům. korelace	p =	Prům. korelace	p =
MUKMAX	0.518	<b>0.028</b>	0.460	<b>0.041</b>
MUK1-10	0.503	<b>0.033</b>	0.593	<b>0.006</b>
MUK13	0.471	<b>0.05</b>	0.442	<b>0.05</b>
MUKPRU1	0.412	<b>0.09</b>	0.488	<b>0.03</b>
MUKPRU2	0.284	<b>0.253</b>	0.396	<b>0.08</b>

\*)K vyloučení neúměrně velké chyby odhadu byla doba hospitalizace u pacientů překládaných na ARO arbitrárně stanovena na 25 dní.

Tabulka 6 - korelace indexů mukositivity s věkem

	Průměrná korelace	Hladina statistické významnosti
MUKMAX	0.48	$p = 0.03$
MUK1-10	0.38	$p = 0.1$
MUK13	0.46	$p = 0.04$
MUKPRU1	0.50	$p = 0.02$
MUKPRU2	0.48	$p = 0.05$

#### Korelace jednotlivých parametrů mukositivity mezi sebou navzájem a s ANC

Jednotlivé parametry mukositivity spolu vesměs statisticky signifikantně korelovaly na nevýrazné či středně výrazné úrovni (tab. 3). Výjimku tvoří korelace MUCPEAK se zvracením, která nedosáhla statistické významnosti ( $p = 0.06$ ) a korelace nausea a zvracení, podle očekávání středně výrazná a statisticky signifikantní ( $r = 0.49$ ,  $p < 0.00001$ ). Potvrdili jsme rovněž očekávanou negativní korelaci mezi mukositivou a absolutním počtem neutrofilů (ANC) – tato korelace byla výrazná a statisticky signifikantní ( $r = -0.57$ ,  $p < 0.00001$ , obr. 5), ale dle determinačního koeficientu  $r^2$  je mukositiva podmíněna počtem neutrofilů pouze z 32% ( $r^2 = 0.32$ ) a z 68% tedy jinými faktory.

Tabulka 7 – Korelace mukositidy s ostatními parametry pro soubory prvních 12 a prvních 21 pacientů

	Prvních 12 pacientů		Všech 21 pacientů	
	Korelační koeficient	95% interval spolehlivosti	Korelační koeficient	95% interval spolehlivosti
Perorální příjem v. MUCPEAK	- 0.34 až -0.08	-0.6 až -0.19	- 0.36	-0.54
Perorální příjem v. ANC	0.35 až 0.61	0.09 až 0.52	0.38	0.22
MUCPEAK v. ANC	- 0.55 až -0.31	-0.78 až -0.43	- 0.57	-0.70
MUCPEAK v. nausea	0.24 až 0.42	0.06 až 0.36	0.21	0.05
MUCPEAK v. zvracení	0.16 až 0.38	-0.06 až 0.37	0.18	-0.01
MUCPEAK v. průjmy	0.24 až 0.56	-0.08 až 0.51	0.31	0.11
nausea v. zvracení	0.32 až 0.56	0.07 až 0.63	0.49	0.34
nausea v. příjem	0.33 až 0.58	0.08 až 0.53	0.34	0.15

#### Předpověď adekvátního příjmu na základě aktuálních hodnot MUCPEAK a ANC

Riziko neadekvátního perorálního příjmu (odds ratio) stouplalo s indexem mukositidy, takže bylo zhruba 3x větší u pacientů se skóre mukositidy MUCPEAK nad 8, 6x větší u pacientů s MUCPEAK nad 10, 8x větší u pacientů s MUCPEAK nad 12 a 25x větší u pacientů s MUCPEAK nad 13 oproti pacientům se skóre MUCPEAK pod těmito hodnotami. Statistická významnost však byla největší u pacientů s mukosiditou nad 10, u vyšších skóre mukositidy byly široké intervaly spolehlivosti ovlivněné nízkým počtem pozorovaných událostí, tj. dní, kdy pacienti mají mukosiditu uvedené tíže či horší (tab. 4, obr. 6).

Riziko neadekvátního perorálního příjmu (odds ratio) rovněž vzrostlo s poklesem neutrofilů pod 1000. Toto riziko bylo zhruba 5 až 5.5krát větší u pacientů s ANC pod 1000 a pod 500, 4x větší u pacientů s ANC pod 200 a 3x větší u pacientů s ANC pod 100 než u pacientů s ANC nad uvedenými hodnotami. Statistická významnost zde klesala od ANC 500 níže, což bylo spíše než nízkým počtem pozorovaných událostí způsobeno výrazným ovlivněním perorálního příjmu jinými faktory (tab. 4, obr. 7).

#### Korelace mukositidy s ostatními klinickými parametry.

Několik indexů mukositidy (nejvyšší dosažené skóre MUCPEAK, součet mukositidy ve dnech 1-10 a počet dní s mukosiditou nad 12) statisticky signifikantně a středně výrazně až výrazně korelovalo s počtem dní do propuštění pacienta (tab. 5). Nalezena byla rovněž pozitivní, výrazná korelace nejvyššího dosaženého skóre mukositidy a počtu dní s mukosiditou nad 12 s věkem; starší pacienti tedy měli sklon k těžší mukositidě (tab. 6). Mukositida ve dnech, kdy pacientům začala jejich první febrilní epizoda, byla větší než průměrné skóre mukositidy ode dne +1 do propuštění (průměr MUCPEAK pro začátek febrilní epizody 11.2 versus MUCPEAK 9.8 pro ostatní dny;  $p = 0.003$ ). Naopak se nepodařilo zjistit vliv mukositidy na spotřebu krevních derivátů - trombonáplavů a erymas. Vzhledem k malému počtu událostí nebylo možno zjistit vliv mukositidy na incidenci bakteriemií a život ohrožujících komplikací - korelace výše zmíněných indexů mukositidy s počtem dnů do propuštění pacienta byla sice výraznější po zahrnutí dvou pacientů vyžadujících asistovanou ventilaci, avšak je nutno vzít do úvahy, že po překladu těchto pacientů na anesteziologicko-resuscitační oddělení již nebylo možno mukosiditu dobře sledovat (tab. 5).

#### Diskuse

Naše studie prokázala význam sledování slizničních změn u pacientů léčených autologní transplantací. Pacienti s vyšším skóre mukositidy MUCPEAK měli vyšší riziko neadekvátního perorálního příjmu, vyšší riziko febrilní neutropenie a delší dobu hospitalizace po převodu periferních progenitorových buněk. Ranní stanovení skóre mukositidy umožňuje předpovědět riziko neadekvátního perorálního příjmu v ten který den průběhu autologní transplantace a vytipovat tak kandidáty nutriční intervence.

Námi používané skóre mukositidy bylo jednoduché a snadno použitelné. Transplantační sestry se rychle zacvičily v jeho používání a vlastní hodnocení zahrnuje 1-2 minuty času u lůžka pacienta - slizniční změny byly vyznačovány přímo do uvedeného formuláře (tab. 2) (22).

V porovnání s Rapoportovou studií (20) měli naši pacienti podstatně mírnější průběh mukositidy. Rapoport pozoroval medián maximálního skóre mukositidy 15 u skupiny 202 pacientů, z nichž zhruba 38% bylo transplantováno alogenně a 62% autologně. V naší skupině tvořil medián maximálního skóre 12.5 a pouze 1 pacient dosáhl skóre mukositidy nad 15. Nemohli jsme tedy potvrdit jeho pozorování, kdy pacienti s MUCPEAK  $\geq 18$  měli 2x vyšší riziko krevní infekce (60% v. 30%) a 6x vyšší riziko úmrtí (24% v. 4%) než pacienti se skóre mukositidy pod 18. V naší skupině jsme úmrtí do 100 dnů po transplantaci nezaznamenali a pouze 3 pozitivní hemokultury neumožňují smysluplné srovnání. Pozorovali jsme ovšem vyšší riziko febrilní neutropenie a delší hospitalizaci u pacientů s těžším průběhem mukositidy. Rozdíly mezi naší a Rapoportovou studií je možno vysvětlit několika způsoby. V naší skupině se nevyskytovali pacienti léčení režimem s celotělovým ozářením, kteří tvořili 30% jeho pacientů a měli signifikantně vyšší skóre mukositidy. Rovněž alogenní transplantace může vést k vyššímu riziku mukositidy, především vzhledem k akutní reakci štetu proti hostiteli (23). Navíc nejtěžší průběh mukositidy z jednotlivých diagnóz měli u Rapoportova pacientů s akutní leukémií a myelodysplastickým syndromem, kteří nebyli v naší studii zastoupeni. Vzhledem k tomu, že Rapoport neuvádí hodnocení perorálního příjmu, nemůžeme provést přímé srovnání. Pozorovali jsme však podstatně nižší potřebu parenterální výživy než Rapoport (průměrně 3.3 dne v. 12.3 dne), což nepřímo svědčí pro to, že naši pacienti skutečně měli průběh mukositidy lehčí a že rozdílná skóre nebyla způsobena subjektivními rozdíly v hodnocení. Otázkou je, do jaké míry jsou tato rozdílná skóre způsobena souběžně podáváním glutaminem, zejména vzhledem k tomu, že studie stále probíhá a ještě nebyla odsloupena. Podávání glutaminu mohlo jistě zkrátit či zmírnit mukosiditu u části pacientů, ale domníváme se, že to nic nemění na validitě prezentovaných výsledků. Naopak, námi publikované hodnocení bylo provedeno mimo jiné proto, abychom si ověřili klinickou validitu námi užívaných markerů mukositidy a měli jistotu, že eventuelní rozdíl v tíži mukositidy mezi skupinou pacientů s glutaminem a bez něho nebude způsoben nekonzistentním měřením. Vzhledem k tomu, že jsme již dříve provedli hodnocení skóre mukositidy na prvních 12 pacientech (24), můžeme konstatovat, že po rozšíření souboru se zjištěné korelace podstatněji nemění, vesměs došlo pouze ke zúžení 95% intervalů spolehlivosti (tab. 7).

Poznatek, že i velmi mírná mukositida zvyšuje riziko nedostatečného perorálního příjmu je velmi významný, protože umožňuje prospektivně odhalit kandidáty aktivní nutriční intervence. V naší studii bylo prováděno sledování perorálního příjmu u všech pacientů, v běžné praxi však sledování mukositidy dle MUCPEAK umožní soustředit se pouze na ohroženou skupinu, tj. pacienty s MUCPEAK nad 10 či nad 12. Hodnocení rizika neadekvátního příjmu dle denního skóre mukositidy pokládáme za smysluplnější než hodnocení pomocí ANC, jednak vzhledem k tomu, že v rutinní praxi nebývá každý den stanovení ANC požadováno, jednak proto, že výpovědní hodnota stoupá se skóre MUCPEAK avšak klesá s poklesem ANC pod 500.

Nutriční intervence u pacientů s mukosítidou nemusí zahrnovat okamžité podání úplné parenterální výživy, ale může spočívat v úpravě diety dle preference pacientů a v přidavné enterální výživě. Tímto postupem se nám podařilo zvýšit standardizovaný orální příjem pacientů léčených autologní transplantací na více než dvojnásobek, čímž bylo dosaženo snížení nároků na totální parenterální výživu průměrně z 5.5 dne na 1.5 dne. Uvedené zvýšení orálního příjmu bylo dosaženo u všech stádií mukosítidy (25). Otázkou dalšího výzkumu je to, zda by bylo možno rovněž antimikrobiální profylaxi omezit pouze na pacienty s těžší mukosítidou, což by vedlo i k nezanedbatelným úsporám, zejména vzhledem k tomu, že cena antimikrobiální profylaxe pro jednoho pacienta v tomto souboru činila průměrně 3250 Kč (95 % CI, 2465-4045 Kč). Prevence a léčba rozvinuté mukosítidy je obtížná. V prevenci mukosítidy způsobené methotrexátem, 5-fluorouracilem nebo mefalanem se osvědčilo ochlazení sliznic ledem po dobu podávání chemoterapie (26), u léčby etoposidem

pak podávání propanthelinu (27). U rozvinuté mukosítidy byl zjištěn příznivý vliv perorálně (23) nebo parenterálně (28) podávaného glutaminu, i když vliv parenterálně podávaného glutaminu v jiné studii nebyl prokázán (29). Rovněž se uvádí příznivé působení parenterálně (30) či orálně (31) podávaných růstových faktorů (G-CSF, GM-CSF), zejména u druhé strategie se však jedná o mimořádně drahou léčbu. Příznivé účinky může mít i podávání keratinocytového růstového faktoru (32) či interleukinu 11 (33). Vzhledem k tomu, že i toto jsou extrémně drahé a dosud experimentální léčebné postupy, je nutné, aby byly nejprve validovány v randomizovaných klinických studiích. Jejich nezbytným předpokladem je právě užití klinicky relevantního skórovacího systému pro sledování mukosítidy. Domníváme se, že námi užitý skóre MUCPEAK plně odpovídá požadavkům, které na takový skórovací systém můžeme uplatňovat a přimlouváme se za jeho další rozšíření v klinickém výzkumu i v běžné praxi.

## Literatura

1. Sonis ST: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncology* 34:39-43, 1998
2. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A: Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis - are there new strategies? *Bone Marrow Transplantation*, 24:1095-1108, 1999
3. Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK: Scoring Oral Mucositis. *Oral Oncology* 34:63-71, 1998
4. Schubert MM, Williams BE, Lloid ME et al: Clinical assessment scale for the rating of oral mucosal changes associated with bone marrow transplantation. *Cancer* 69:2469-2477, 1992
5. Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, Sonis AL: A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 72:1612-1617, 1993
6. Matson T, Heimdahl A, Dahllof G et al: Variables predicting oral mucosal lesions in allogeneic bone marrow recipients. *Head Neck* 13:224-229, 1991
7. Maciejewski B, Skladowski K, Pilecki B et al: Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. *Radiotherapy and Oncology*, 40:137-145, 1996
8. Vaughan WP, Kris E, Vose J et al: Phase I/II study incorporating intravenous hydroxyurea into high-dose chemotherapy for patients with primary refractory or relapsed and refractory intermediate grade and high-grade malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 13:1089-1095, 1995
9. Reed EC: Infectious complications of autotransplantation. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 7:717-735, 1993
10. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ et al: The impact of mucositis on a hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 82:2275-81, 1998
11. Sonis ST, Costello KA: A database for mucositis induced by cancer chemotherapy. *European Journal of Cancer and Oral Oncology* 31B: 258-260, 1995
12. Spijkervet FLK, Van Saene HKF, Panders AK et al: Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 18:167-171, 1988
13. Byfield JE, Frankel SS, Sharp TR et al: Phase I and pharmacologic study of 72-hour infused 5-fluorouracil and hyperfractionated cyclical radiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 11:791-800, 1985
14. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Vol 48. World Health Organization. Offset publication, Geneva, 1979, pp.15-22.
15. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 31:1341-1346, 1995
16. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB et al: Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer* 85:2103-2113, 1999
17. Western Consortium for Cancer Nursing Research: Development of a staging system for chemotherapy-induced stomatitis. *Cancer Nursing* 14:6-12, 1991
18. Armstrong TS: Stomatitis in the bone marrow transplant patient. An overview an proposed oral care protocol. *Cancer Nursing* 17:403-410, 1994
19. Wymenga ANM, van der Graaf WTA, Spijkervet FLK et al: A new in vitro assay for quantitation of chemotherapy-induced mucositis. *British Journal of Cancer* 76:1062-1066, 1997
20. Rapoport AP, Miller Watelet LF et al: Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *Journal of Clinical Oncology*, 17:2446-2553, 1999.
21. Pytlík R, Bendová E, Kozák T, Gregora E: Bakteriologické monitorování hematologických pacientů a jeho význam pro tvorbu klinicky relevantního empirického antimikrobiálního protokolu. *Klinická mikrobiologie a infekční lékařství*, 5:305-310, 1999
22. Paťorková M, Chocenská E: Mukositis a její projevy, sledování perorálního příjmu, spolupráce s dietní sestrou u pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krevtvořných buněk. XIV olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, sborník abstrakt str. 96, Olomouc 2000.
23. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO et al: Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 22:339-344, 1998
24. Pytlík R, Beneš P, Klepetář J et al: Nebraska oral assessment score (MUCPEAK) a jeho korelace s perorálním příjmem a jinými parametry slizniční toxicity u pacientů léčených vysokodávkovanou chemoterapií s autologní transplantací krevtvořných buněk (ASCT). XIV olomoucké hematologické dny s mezinárodní účastí, sborník abstrakt str. 51, Olomouc 2000
25. Chocenská E, Paťorková M, Pytlík R et al: The role of dietary specialist in nursing of autologous stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplantation*, 27 (suppl. 1), 2001 - odesláno k publikaci
26. Dummonet C, Sonnet A, Bastino Y et al: Prevention of high-dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone Marrow Transplant* 14:492-494, 1994
27. Oblon DJ, Paul SR, Oblon MB, Malik S. Propantheline protects the oral mucosa after high-dose ifosfamide, carboplatin, etoposide and autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 20:961-963, 1997
28. Ziegler TR, Young LS, Benfell K et al: Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. *Annals of Internal Medicine*, 116:821-828, 1992
29. van Zannen HCT, van der Lelie H, Timmer JG et al: Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy induced toxicity. *Cancer* 74:2879-2884, 1994
30. Nemunaitis J, Rosenfeld CS, Ash R et al: Phase III randomized, double-blind placebo-controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 15:949-954, 1995
31. Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G et al: Effect of topical oral G-SSF on oral mucositis: a randomised placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplantation*, 22:781-785, 1998
32. Farrel CL, Bready JV, Rex KL et al: Keratinocyte growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. *Cancer Research* 58:933-939, 1998
33. Schwerkoske J, Schwartzberg L, Weaver CH et al: A phase I double-masked placebo-controlled study to evaluate tolerability of Neumega (rhIL-11: Oprelvekin) to reduce mucositis in patients with solid tumors off lymphoma receiving high-dose chemotherapy (CT) with autologous peripheral blood stem cell reinfusion (PBSCT). Proc 35<sup>th</sup> ASCO, abstract 2256, 1999