

MUKOZITIDA DUTINY ÚSTNÍ A GASTROINTESTINÁLNÍHO TRAKTU U PACIENTŮ PO CHEMOTERAPII – PŘEHLED

ORAL AND GASTROINTESTINAL MUCOSITIS IN PATIENTS AFTER CHEMOTHERAPY – REVIEW

VOKURKA S.

HEMATOLOGICKO-ONKOLOGICKÉ ODD., FN PLZEŇ

Souhrn

Mukozitida dutiny ústní a gastrointestinálního traktu představuje klinicky významné postižení sliznic a podslizniční tkáně v souvislosti s chemoterapií, resp. aktinoterapií. Patofyziologicky jde o složitý komplexní proces probíhající v několika fázích vývoje. Mukozitida dutiny ústní zřetelně negativně ovlivňuje průběh léčby u tisíců onkologických pacientů ročně. Bývá doprovázena několikadenním dyskomfortem až bolestí úst, poruchou perorálního příjmu a zvýšeným rizikem infekční komplikace. Intenzita a rozsah postižení je proměnný od mírného edému sliznic, přes erytém, až po defekty často kryté pablánou. Pro klinické hodnocení tíže mukozitidy není stanoven jednoznačný konsensus, nicméně WHO hodnotící kritéria patří mezi nejvíce využívaná. Žádná shoda a neochvějná jistota prakticky neexistuje ani v definici faktorů, které zapříčiňují individuálně těžší postižení u pacientů léčených stejným protokolem chemoterapie. Mnohá sledování jsou buď kontroverzní, nebo neověřená. V současnosti jen naprosté minimum intervencí, jako například kryoterapie nebo He-Ne laser dokáže významně redukovat výskyt a průběh mukozitidy dutiny ústní ve specifických případech. Pali-fermin, jako představitel široké skupiny keratinocyty stimulujících faktorů – KGF, reprezentuje prostředek, který ve studii fáze III. u pacientů po autologní transplantaci krvetvorných buněk (příprava s celotělovým ozářením + etoposid + cyklofosfamid) rovněž významně redukoval výskyt a trvání této komplikace a související bolesti. Odhlédneme-li od významu rozličných roztoků, včetně antimikrobiálních, na udržení hygienických poměrů a léčbu infekcí v dutině ústní, je jejich efekt na redukcii výskytu mukozitidy velmi sporný. Do budoucna je nezbytné nadále poznávat její patofyziologii, pokusit se definovat rizikové faktory a hledat další možnosti ovlivnění.

Klíčová slova: mukozitida, chemoterapie, komplikace, rizikové faktory, hodnocení, léčba.

Summary

Oral and gastrointestinal mucositis represent clinically significant damage of both mucosa and submucosa caused by chemotherapy or radiotherapy. Pathophysiology of mucositis is complex and complicated and several stages of the process can be recognized. Oral mucositis impairs therapy schedule in thousands of oncology patients every year. 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. No international consensus has been generally set out and accepted to evaluate severity of mucositis, however, the WHO scoring is one of the most frequently used. Similarly, no general consensus and confidence exist in recognition of factors leading to individually worse course of this complication in patients treated with the same kind of chemotherapy. Most observations are either controversial or unconfirmed. Recently, only a minimum of interventions such as cryotherapy or He-Ne laser, and only in some specific situations, are able to significantly reduce the incidence of this complication. Palifermin, representing the large group of keratinocyte growth factors (KGF), also significantly reduced the occurrence and duration of oral mucositis and pain in the phase III trial in patients after autologous stem cell transplantation (total body irradiation + etoposide + cyclophosphamide conditioning regimen). 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. For the future, it is very important to carry on learning the pathophysiology of this complication, try to define individual risk factors, and look for new interventions.

Key words: mucositis, chemotherapy, complication, risk factors, assessment, treatment.

Úvod a definice pojmu:

Pojem *mukozitida dutiny ústní* (MDÚ), nebo gastro-intestinálního traktu (GIT) reprezentuje charakteristický typ postižení sliznic a podslizniční tkáně vzniklý v souvislosti s chemoterapií nebo aktinoterapií. Synonymem pro MDÚ může být i výraz stomatitida, nicméně ten se ale spíše používá v případě postižení dutiny ústní jiné etiologie.¹ MDÚ, která postihuje tisíce onkologických pacientů ročně,

představuje významnou komplikaci s nemalými následky, obzvláště pak při vysokodávkové chemoterapii. Omezuje perorální příjem, zvyšuje incidenci infekcí, vede k prodloužení hospitalizace a vyšším celkovým nákladům na léčbu pacienta.² Zřetelně negativně tedy ovlivňuje průběh onkologické léčby a pacienty podstupujícími transplantaci krvetvorných buněk je vnímána jako nejvíce vyčerpávající a zneschopňující komplikace.³

Patofyziologie

Procesy, které podmiňují rozvoj a průběh mukozitidy jsou velice komplexní a zdaleka neodpovídají původním představám o této komplikaci, jako následku pouhé dočasné zástavy regenerace bazální vrstvy epitelu vlivem působení cytostatik nebo radiace. Ukazuje se, že vedle epiteliálního poškození se velice podstatné změny odehrávají zároveň v submukóze, kde dochází k poškození fibroblastů i endotelií spolu s agregací trombocytů v kapilárách. Vývoj mukozitidy je dynamický proces, u kterého je v současnosti podle *S.Sonise*⁴ definováno pět fází průběhu:

Iniciace: prakticky ihned v okamžiku aplikace cytostatika nebo radiace dochází k přímému poškození DNA a následně apoptóze epitelii v bazální vrstvě sliznice a dále endotelií a fibroblastů v submukóze. Uvolňují se volné kyslíkové radikály, které pak rovněž vedou k další apoptóze buněk. Klinicky nejsou na sliznici patrné žádné změny. Cytostatika, radiace a volné radikály dále spouští kaskádu procesů a poškození tkáně se rozvíjí.

Up-regulace: působením cytostatik, radiace a kyslíkových radikálů dochází v oblasti epitelu a submukózy k aktivaci *nukleárního faktoru kappa B* (NF-kappaB), který zvyšuje aktivitu desítek dalších mediátorů, což vede ve svém důsledku k nadprodukcí prozánětlivých cytokinů, např. *TNF-alfa* a interleukinů *IL-1beta* a *IL-6*, které jsou zodpovědné za pokračující poškození tkáně. Rovněž je aktivována *sfinngomyelináza* a *ceramid-syntetáza* hydrolyzující sfinngomyelin buněčných membrán.

Amplifikace: v této fázi dominuje zvýraznění biologických změn v epitelu a submukóze díky pozitivní zpětné vazbě zvyšující nadále produkci cytokinů. Právě např. vyplavovaný TNF-alfa zpětně dále aktivuje NF- κ B a rovněž sfinngomyelinázu. V této fázi ještě nemusí být patrné žádné makroskopické změny na sliznici, její celistvost je neporušena, ale může se již objevovat např. erytém.

Ulcerace: zde dosahuje poškození tkáně maxima. Nastává ztráta integrity sliznice a vznikají defekty obnažující submukózu, která již není chráněna před invazí mikroorganismů. Zvyšuje se riziko systémových infekcí, narůstají hladiny cirkulujících endotoxinů a dochází ke stimulaci další produkce cytokinů, zánětu, apoptózy a tak opět destrukci tkáně. Řada defektů bývá na povrchu kryta fibrinovou pablánou.

Hojení: s odstupem několika dní od iniciace, klesá produkce cytokinů a vlivem signálů z oblasti submukózy dochází ke stimulaci migrace, proliferace a diferenciaci epiteliálních buněk vedoucí v konečném efektu k vyhojení slizničních defektů. Charakter hojivého procesu závisí na rozsahu poškození sliznice. Pro zacelení hlubokých defektů nestačí prostá migrace epitelii, ale je nutná jejich proliferace s angiogenezí.⁵ V oblasti GIT však přetrvává funkční nedostatečnost sliznice s omezenou enzymatickou aktivitou a malabsorbce ještě několik týdnů po jejím morfoloickém zhojení.⁶

Klinický obraz a souvislosti:

Třežbaže na buněčné úrovni se poškození epitelu a submukózy rozvíjí okamžitě po působení cytostatik, makroskopické změny na sliznici DÚ jsou patrné teprve s odstupem několika dní, nejčastěji v den 4 až 8 po chemoterapii, a přetrvávat mohou podle tíže poškození zhruba 7 až 14 dní. V úvodu lze klinicky v dutině ústní pozorovat prosáknutí

sliznic, které mívají vybledlý nádech a na bukální sliznici a po okraji jazyka se pak zřetelně objevuje jakési vroubkování, či žebrování způsobené otisky zubů (tzv. scalloping). Dále se mohou objevit oblasti erytému, atrofie (obzvláště dobře patrná na jazyku s vyhlazením papil) a pak také různé rozsáhlé a hluboké defekty kryté většinou bělavou, či žlutavou pablánou, která se v průběhu dalších dní postupně od okrajů odhojuje. V případě těžkých mukozitid se mohou objevovat slizniční krvácivé projevy, obzvláště v období trombocytopenie.

Poškozená slizniční bariéra usnadňuje průnik patogenům a zvyšuje tak incidenci bakteriémie viridujících (alfa-hemolytických) streptokoků, jako je např. *Streptococcus mitis*.^{7,8} Pronikat však mohou i jiné mikroorganismy jako jsou např. *Candida* sp., anaerobní *Fusobacterium*, koaguláza-negativní stafylokoky (*S.epidermidis*) nebo gram negativní tyčky *Leptotrichia buccalis*, *Klebsiella pneumoniae*, či *Pseudomonas aeruginosa*.⁹

MDÚ bývá neřídka doprovázena dyskomfortem až bolestivostí, která může z důvodu pozitivního ovlivnění případně vyžadovat i aplikaci silných analgetik včetně opiátů.¹⁰ Pacienti dále mohou pociťovat poruchu vnímání chuti, trpět sníženou salivací a v celém kontextu pak také omezením orálního příjmu potravy a případně i tekutin.

GIT je vzhledem k výraznému prokrvení a vysoké mitotické aktivitě epitelu obzvláště citlivý na působení cytostatik. Mukositida vedoucí k atrofii sliznic, krypt a klků, případně i defektům se klinicky manifestuje převážně abdominální bolestivostí, průjmů,¹¹ dyspepsií a je vstupní branou pro rozvoj systémových infekcí, na kterých se podílí především gram negativní tyčky jako např. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* nebo *Clostridium* sp. Synonymem pro těžké formy mukositidy GIT je tzv. *neutropenická enterokolitida*, která doprovází především režimy s vysokodávkovým ara-C, antracykliny a etoposidem.⁶

V souvislosti s alogenní transplantací krvevorných buněk nelze pominout ani možný význam mukozitidy v patogenetice akutní reakce štetu proti hostiteli (GvHD), která je nejspíše predisponována vyššími hladinami prozánětlivých cytokinů, které jsou vyplavovány rovněž při mukozitidě, a dále také vlivem střevní mikroflóry a průnikem bakteriálních toxinů.^{6,12,13} Na druhé straně akutní GvHD může přispět k modifikaci průběhu MDÚ po alogenní transplantaci krvevorných buněk ve smyslu delšího přetrvávání slizničního poškození dutiny ústní.¹⁴

Výskyt:

Výskyt mukozitidy je velice variabilní v závislosti na intenzitě a typu chemoterapie. V případě intenzivních vysokodávkových režimů zajištěných autologní nebo alogenní transplantací periferních krvevorných buněk se MDÚ objevuje u naprosté většiny, respektive u 60-100% pacientů v závislosti na konkrétním typu předtransplantační přípravy.^{11,14} Obdobný výskyt poškození lze předpokládat i v oblasti GIT.

Při běžné chemoterapii s podáváním cytostatik jako jsou např. antracykliny, ara-C, melphalan, methotrexat, bleomycin, cyklofosamid nebo ifosamid je výskyt mukozitidy přibližně do 15%, u irinotecanu pak více než 20% a po léčbě 5-fluorouracilem až u 40% pacientů.^{11,15} Průběh a výskyt mukozitidy není při shodných režimech chemoterapie naprosto stejný, ale má jisté individuální odlišnosti.

Rizikové faktory:

Odhlédneme-li od poměrně jednoznačného, všeobecně akceptovaného a ověřeného faktoru *onkologické léčby*, pod který lze zahrnout vliv intenzity a typu chemoterapie na rozdílnou incidenci a tíži MDÚ (viz výše), zbývá kategorie faktorů *individuálních*. Mezi ty bývá v teoretické rovině zahrnována celá řada proměnných, z nichž však bohužel zatím naprostá většina zůstává neověřená, sporná a dokonce i kontroverzní. Z důvodu rozporuplných nebo nepotvrzených pozorování nelze zatím definitivně potvrdit, zda opravdu lze za rizikový faktor považovat např. ženské pohlaví a do jaké míry ovlivňuje průběh MDÚ věk, hodnota body mass indexu (BMI), vstupní počet neutrofilů nebo obsah CD34+ buněk v autologním štetpu periferních krvetvorných buněk.^{10,19-26} Opakovaně však nebylo například prokázáno, že by kuřáctví cigaret mělo nezávislý negativně prognostický vliv.^{20,22,23,27}

Zcela jistě budou významnou roli ve vnímavosti vůči cytostatikům hrát genetické predispozice, jak lze dokládat např. polymorfismem enzymů zodpovědných za degradaci 5-fluorouracilu a methotrexatu a s tím souvisejícím vyšším rizikem toxicity u některých pacientů.^{16,17} Genetické vlivy se uplatňují nejspíše i u pacientů s psoriázou, u kterých lze pozorovat zřetelně nižší riziko mukozitidy, nejspíše i z důvodu nižší tendence buněk k apoptóze.¹⁸

Hodnocení:

V rámci hodnocení výskytu a tíže MDÚ v klinických studiích patří mezi nejvíce využívaná především kritéria „NCI-CTC“ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (43%) a „WHO“ World Health Organization (38%).²⁶ V praxi evropských hematologických transplantačních center je pak WHO systém hodnocení zaveden u 74% z nich.²⁸ Význam WHO systému hodnocení spočívá především v jeho výrazném rozšíření, nekomplikované proveditelnosti a ohledu na makroskopické postižení sliznice, obtíže pacienta a funkčností dutiny ústní ve smyslu schopnosti příjmu potravy. Přestože se jedná o jednoznačně definovaná a relativně jednoduchá kritéria, je přesnost hodnocení zatížena nezanedbatelným chybováním a přesnost interpretace výsledků je závislá na zkušenostech a proškolení hodnotitelů, což ale platí i pro jiné systémy.^{29,30}

Pro správné ohodnocení stavu MDÚ podle WHO kritérií je zásadní ten fakt, že v případě přítomnosti defektu na sliznici (respektive pablány, která jej kryje) se bude jednat o postižení stupně 2 až 4 s tím, že definitivní rozhodnutí o tíži pak již závisí jen na schopnosti postiženého přijímat potravu (včetně kašovitě stravy) nebo tekutiny perorálně, přičemž musí být odlišeno, zda není důvodem omezeného příjmu jiná příčina nesouvisející s postižením DÚ mukozitidou (např. trvalá nauzea). Pro postižení stupně 1 platí, že musí být přítomno zarudnutí sliznice a zároveň pacientem vnímán alespoň dyskomfort až bolest v dutině ústní (přičemž nesmí být přítomen slizniční defekt).

Hodnocení postižení GIT mukozitidou je komplikované pro nemožnost bezproblémového sledování sliznice, které je jinak možné zajistit v omezené míře pouze endoskopem. Nepřímo a ne zcela specificky je však možné usuzovat na rozsah poškození střevních sliznic prostřednictvím testů permeability, resp. absorpčních testů (laktulózo-manitolový test).⁶ Snížená močová exkrece monosacharidů (např. manitol), které jsou absorbovány z lumen střeva transcelulárně, představuje ukazatel rozsahu redukce absorpční plochy sliznice. Naopak zvýšená

exkrece disacharidů (lactulosa), které se z lumen transportují skrze meziepiteliální spoje, ukazuje na poškození slizniční bariéry a její integrity. Mnohem přesnějším ukazatelem rozsahu postižení tenkého střeva je pak plasmatická hladina citrulinu a její pokles související s úbytkem masy enterocytů při jejich poškození např. chemoterapií.^{31,32}

Tabulka č.1.: - kritéria pro hodnocení tíže mukozitidy dutiny ústní podle WHO kritérií

Stupeň postižení	St. 0	St. 1.	St.2.	St.3.	St.4.
Charakter	Není	Nepohoda až bolest v dutině ústní a zarudnutí sliznice	defekt, ale je možno přijímat tuhou stravu perorálně	defekt, možno přijímat perorálně jen tekutiny (včetně kaší) z důvodu postižení mukozitidou	defekt, nemožnost přijímat perorálně ani tekutiny pro postižení mukozitidou

Možnosti ovlivnění

Z čistě didaktického pohledu, je možné vysledovat několik základních skupin intervencí používaných s nadějí na omezení a zmírnění mukozitidy:

1) Ošetřování, hygiena a ochrana sliznic dutiny ústní a chrupu

Intervence vedoucí k udržení kvalitních hygienických poměrů v DÚ zůstávají zlatým standardem péče o pacienty ohrožené nebo již postižené MDÚ. Snahou a cílem je udržet čistotu sliznic a omezit negativní vliv mikroflóry na průběh mukozitidy, snížit riziko místních a celkových infekcí. Zavedení ošetřovatelských protokolů zaměřených na péči o dutinu ústní má povětšinou pozitivní efekt a je doporučováno panelem expertů z *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* a *International Society for Oral Oncology* (MASCC/ISOO) z roku 2004.¹¹

Základní hygienická ošetřovatelská péče by měla spočívat v zajištění běžného čištění chrupu měkkým zubním kartáčkem. Čištění zubních protéz a jejich odkládání na noc³³ případně i během dne při mukozitidě by mělo být samozřejmostí. Pacient by měl provádět pravidelné výplachy DÚ vhodnými roztoky, které by měly být obecně nezávadné, netoxické a pacientovi neodporné, a protože již samotný mechanický efekt výplachů může mít svůj význam v udržování čistoty sliznic, jeví se jako důležité, aby pacient vůbec vyplachoval.¹⁰ Doposud nebylo prokázáno, že by kterýkoliv konkrétní roztok byl nesporně lepší, než ostatní. A nejedná-li se jasně o infekční postižení dutiny ústní infekcí, není nejspíše nutné přehnaně lpět na užívání antimikrobiálních roztoků případně krémů a dokonce jejich kombinaci, není-li jiný důvod pro jejich aplikaci (viz níže).^{9,34} Rozvoji mukozitidy opravdu nejspíše nezabrání. Jednoznačný ochranný efekt na sliznici dutiny ústní nebo GIT před vlivem cytostatik nebo radioterapie nebyl opakovaně prokázán ani pro sukralfát.³⁷⁻³⁹ Jiné roztoky, jako např. bikarbonát a peroxid vodíku, mohou být pro hojení sliznice dokonce nepříznivé.^{35,36} Naopak určitou formu ochrany sliznic v oblasti žaludku a duodena vykazuje ranitidin a především pak omeprazol, u kterých byla v reprezentativních studiích^{40,41} prokázána

redukce epigastrické bolesti a výskytu slizničních erozí po chemoterapii s methotrexatem, cyklofosfamidem a 5-fluorouracilem. Podávání omeprazolu a ranitidinu je preventivně doporučena i panelem MASCC/ISOO.¹¹

Lze-li to zajistit, měl by být pacient před zahájením chemoterapie, obzvláště pak vysokodávkové s transplantací krvetvorných buněk, vyšetřen stomatologem s cílem odstranění zubního kamene, zabroušení ostrých hran, ošetření zubního kazu a parodontózy.^{34,42}

2) Antimikrobiální – protizánětlivé roztoky

Antimikrobiální roztoky jsou v běžné praxi velice rozšířenou intervencí v profylaktické a léčebné péči o MDÚ a to s ohledem na určitý podíl infekcí na patogenезi této komplikace. Chlorhexidin zlepšuje hygienické poměry v dutině ústní, ale jeho jednoznačný efekt na redukcii výskytu MDÚ nebyl opakovaně prokázán.^{9,43-45} Původně popisovaný pozitivní efekt roztoku povidon-iodinu na omezení výskytu MDÚ během radiochemoterapie⁴⁶ nebyl v randomizované studii u pacientů po vysokodávkované chemoterapii s autologní transplantací krvetvorných buněk prokázán.¹⁰ Benzyl-damin, krom určité úlevy od bolesti, rovněž nepřinášel zřetelný efekt a pro nejisté výsledky^{47,48} u pacientů léčených chemoterapií je panelem MASCC-ISOO 2004 doporučen jen v profylaktické péči po aktinoterapii v oblasti hlavy a krku.¹¹ Antimikrobiální roztoky nejspíše nemají zásadní efekt na profylaxi MDÚ⁹, nicméně by pravděpodobně mohly prospívat pacientům s pokročilým ulcerózním poškozením s ohledem na rizika bakteriální superinfekce.¹¹ Obdobné hodnocení se vztahuje na iseganan – antimikrobiální peptid ze skupiny protegrinů.⁴⁹

3) Ochrana buněk (cytoprotekce) před vlivem cytostatik

V praxi nejjednodušší mechanismus cytoprotekce sliznic DÚ před vlivem cytostatik představuje kryoterapie, jejímž principem je podchlazení tkáně ledovou vodou, chladicími nebo lízátky, které vede k místní vasokonstrikci, snížení průtoku krve a tím i menšímu vystavení sliznice vlivu aplikovaného cytostatika. Efekt kryoterapie je plně ověřený a doporučovaný i panelem MASCC/ISOO 2004¹¹ v případě bolusové aplikace fluorouracilu nebo adetrexatu. Působení chladu má začínat 5 minut před aplikací cytostatika a pokračovat do celkové doby 30 minut. Delší aplikace nemá již další prospěch a je nutné myslet i na možnost výskytu nepříjemných pocitů souvisejících s kryoterapií, jako je celkový chlad, bolestivost dásní a hlavy a nevolnost. Předpokládat lze až 50% redukce výskytu MDÚ u fluorouracilu, ale na druhé straně nelze počítat s efektem v případě delších nebo kontinuálních infuzí a při aplikaci cytostatik s dlouhým poločasem.^{11,50-53} Význam kryoterapie lze také pozorovat u krátké infuze vysokodávkového melphalanu s transplantací krvetvorných buněk.⁵⁴⁻⁵⁶

Amifostin, selektivní protektor zdravých buněk před vlivem chemo/aktinoterapie, respektive před uvolněními kyslíkovými radikály, má mimo jiné nejspíše i pozitivní vliv na redukcii výskytu mukozitidy v případě jeho profylaktického podání krátce před aplikací vysokodávkového melphalanu u pacientů s autologní transplantací krvetvorných buněk.^{57,58} Tyto pozitivní výsledky ale vyžadují ověření ve větších randomizovaných studiích. V případě ochrany pacientů léčebných kombinovanou chemo-aktinoterapií pro nemalobuněčný plicní karcinom je však amifostin doporučován.^{11,59}

Palifermin:

Palifermin je rekombinantním analogem humánního růstového faktoru keratinocytů (KGF). Je schopný zajistit zvýšenou proliferaci, migraci a diferenciaci epitelii, ochranu před volnými kyslíkovými radikály, potlačovat prozánětlivé cytokiny, omezovat apoptózu a DNA poškození. V tomto smyslu je preparátem, který má generální vliv na patofyziologii mukozitidy. Ve studii fáze III u pacientů s autologní transplantací krvetvorných buněk po přípravě s celotělovým ozářením, etoposidem a cyklofosfamidem vedl oproti placebo skupině k redukcii trvání těžké mukozitidy DÚ (WHO 3-4) o 67% (medián trvání 3 dny vs. 9 dní), omezení výskytu těžké MDÚ o 36% (63% vs. 98%) a bolestivosti o 38%.⁶⁰ Význam paliferminu by snad mohl být dále rozšířen o jeho následný potenciální vliv na profylaxi GvHD, nicméně první pozitivní zprávy na myších modelech⁶¹ nebyly zatím ještě jednoznačně a definitivně potvrzeny u lidí.

4) Podpora regenerace sliznice

Schopnost růstových faktorů pro granulo a monocytární řadu (GM/G-CSF) stimulovat mimo jiné proliferaci endotelii a keratinocytů a lokální efekt GM-CSF na hojení tkání^{62,63} vedla k řadě studií ověřujících efekt na profylaxi nebo léčbu mukozitidy. Systémová aplikace růstových faktorů v některých případech vedla k jejímu pozitivnímu ovlivnění^{64,65}, jiné studie však žádný zřetelný prospěch neprokázaly.^{66,67} Výsledky studií s GM-CSF lokálně aplikovanými do dutiny ústní v době rozvoje MDÚ snad mohou přispět k redukcii její tíže a trvání,⁶⁸⁻⁷⁰ nicméně v aktuálních doporučeních MASCC/ISOO 2004 nadále zůstávají G/GM-CSF klasifikovány jako léky s nedostatečně prokázaným efektem.¹¹

Glutamin, jako aminokyselina velmi významná pro zajištění integrity sliznic GIT, byl rovněž námětem řady výzkumů. Dosaďované výsledky studií zaměřených tímto směrem jsou však spíše sporné a není tak zcela jednoznačně prokázáno, že by glutamin suplementovaný perorálně nebo parenterálně vedl jednoznačně ke snížení incidence mukozitidy.⁷¹⁻⁷⁴ V doporučení MASCC/ISOO tak podávání glutaminu zůstává klasifikováno jako léčebný postup s nedostatečně prokázaným efektem.¹¹ Nízkoenergetické lasery (LLLT, low-level laser therapy) mají schopnost podporovat hojení tkání a byl také prokázán zřetelný pozitivní efekt Helium-Neon (He-Ne) laseru na snížení výskytu a trvání MDÚ u pacientů, kterým bylo poskytnuto toto ošetření sliznic dutiny ústní v rámci vysokodávkové chemoterapie s transplantací krvetvorných buněk.^{75,76} Použití nízkoenergetických laserů v této skupině pacientů pak doporučuje i panel expertů MASCC/ISOO 2004.¹¹ Otázkou však zůstává především dostupnost v běžné praxi s ohledem na technickou, ekonomickou a časovou náročnost.

5) Symptomatika a analgetika

V případě průjmů souvisejících s mukozitidou GIT po chemoterapii, obzvláště pak vysokodávkové nebo po 5-fluorouracilu a irinotecanu, je při nedostatečném efektu loperamidu doporučeno podávat octreotid v dávce přinejmenším 100 ug dvakrát denně podkožně.¹¹ Plně oprávnění má rovněž aplikace analgetik při MDÚ a souvisejících bolestech, kdy v případě těžkého postižení, obzvláště po transplantacích krvetvorných buněk, je indikováno podávat pacientovi i opiáty. Lokální roztoky nebo gely anestetik (např. mesocain) mohou být rovněž nabídnuty k vyzkoušení, nicméně je třeba mít na paměti i možnost jejich resorpce a celkové působení s toxicitou.¹¹

Závěr:

Mukozitida dutiny ústní a obzvláště pak GIT skrývá rozsáhlý potenciál neznámých a nedořešených problémů a představuje tak významnou výzvu do budoucnosti. Je nezbytné pokračovat v poznávání detailů patofyziologie, pokusit se definovat rizikové faktory ovlivňující průběh této komplikace a hledat další možnosti jejího ovlivnění. Prioritou v přístupu vůči onkologickému pacientovi ohroženému mukozitidou by mělo být zajištění maxi-

málně účinné podpůrné léčby, která zajistí ochranu sliznic DÚ a GIT bez rizika sníženého efektu protinádorové léčby.

Poděkování:

Děkuji prof. Stephenu Sonisovi, Brigham and Women's Hospital in Boston U.S.A za možnost konzultací a prim. MUDr. Vladimíru Kozovi, Hematologicko-onkologické oddělení FN v Plzni za podporu.

Literatura:

- Raber-Durlacher J, Barasch A, Peterson E. et al. Oral Complications and management considerations in patients treated with high-dose cancer chemotherapy. *Supportive Cancer Therapy* 2004; 1, 219-229.
- 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.
- Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A et al. Patients reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; 8, 33-39.
- Sonis S. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4, 277-284.
- Moss SF, Wright NA. Molecular aspects of mucosal repair: a summary (comment). *J Biol Med* 1996; 69, 155-158.
- Blijlevens N, Donnelly JP, De Pau BE. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25, 1269-1278.
- Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998; 82, 2275-281.
- Donnelly JP, Dompeling EC, Meis JF et al. Bacteremia due to oral viridans streptococci in neutropenic patients with cancer: cytostatics are a more important risk factor than antibacterial prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1995; 20, 469-4670.
- Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB et al. Antimicrobial therapy to prevent or to treat oral mucositis. *Inf Dis* 2003; 3, 405-412.
- Vokurka S, Bystricka E, Koza V et al. The comparative effects of povidone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy and APBSCT—results of a randomized multicentre study. *Support Care Cancer* 2005; 13, 554-558.
- 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.
- Hill GR, Crawford JM, Cooke KR et al. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood* 1997; 90, 3204-3213.
- Beelen DW, Elmaagacil A et al. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood* 1999; 93, 3267-3275.
- Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM et al. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72, 1612-1617.
- Popescu RA, Norman A, Ross PJ et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 year or older. *J Clin Oncol*. 1999; 17, 2412-2418.
- Ulrich C, Yasui Y, Storb R et al.: Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001; 98, 231 – 234.
- Kuilenburg A, Haasjes J, Richel D et al.: Clinical Implications of Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD) Deficiency in Patients with Severe 5-Fluorouracil-associated Toxicity: Identification of New Mutations in the *DPD* Gene. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6, 4705.
- Chen E. Impact of Addisons disease and psoriasis on the frequency of oral mucositis. Thesis. Harvard School of Dental Medicine, 2003.
- Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R et al., A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30, 587-591.
- Robien K, Schubert M, Bruemmer B et al., Predictors of Oral Mucositis in Patients Receiving Hematopoietic Cell Transplant for Chronic Myelogenous Leukemia. *JCO* 2004; 22, 7, 1268-1275.
- Raber-Durlacher JE, Weijl NI, Abu Saris M et al., Oral mucositis in patients treated with chemotherapy for solid tumors: a retrospective analysis of 150 cases. *Support Care Cancer*, 2000; 8, 366-71.
- Montserrat VL, Sonis S, Oster G. Burden of oral mucositis and/or esophagitis in patients undergoing radiation treatment for head and neck cancer or non-small cell lung cancer. *JCO*, 2004; 22, 8104.
- McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H et al. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracil. *Oral Oncol* 1998; 34, 484-90.
- Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T et al. Analysis of Factors that correlate with Mucositis in Recipients of Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplant. *JCO* 1999; 17, 2446-2453.
- Branda RF, Naud SJ, Brooks EM et al. Effect of vitamin B12, folate, and dietary supplements on breast carcinoma chemotherapy induced mucositis and neutropenia. *Cancer* 2004; 100, 1058-64.
- Sonis ST, 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.
- Dodd MJ, Miskowski C, Shiba GH et al. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. *Cancer Invest* 1999; 17, 278-84.
- Stone R, Clare S, Potting C et al. Current practices for prevention and treatment of oral mucositis in adult patients with haematological malignancies undergoing bone marrow/peripheral blood progenitor cell transplantation: a survey of European transplant centres. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35, suppl.2, abstr.N920.
- Stone R, Quinn B., McCann S. et al.: Improving oral care in transplantation: quality control of oral mucositis (OM) assessment in the EBMT prospective oral mucositis audit (POMA). *Bone Marrow Transpl* 2006; 37, suppl.1, abstr. N966.
- Stockman MA, Sonis ST, Dijkstra PU et al.: Assessment of oral mucositis in clinical trials: impact of training on evaluators in multi-centre trial. *Eur J Cancer* 2005; 41, 1735-8.
- Blijlevens NM, Lutgens LC, Schattenberg AV et al. Citrulline: a potentially simple quantitative marker of intestinal epithelial damage following myeloablative therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34, 193-6.
- Lutgens LC, Blijlevens NM, Deutz NE et al.: Monitoring myeloablative therapy-induced small bowel toxicity by serum citrulline concentration: a comparison with sugar permeability tests. *Cancer* 2005; 103, 191-9.
- Overholser CD Jr. Oral care for the cancer patient. *Klustersky J* (ed.) *Supportive care*. Marcel Dekker, N.York, 1996, vol.9, pp 125-146.
- Karthus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis – are there new strategies? *Bone Marrow Transplant* 1999; 24, 1095-1108.

35. Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clin Oncol* 1996; 8, 106-111.
36. DeWalt EM, Haines AK. The effects of specified stressors on healthy oral mucosa. *Nurs res* 1969; 18, 22-27.
37. Nottage M, Mc Lachlan SA, Brittain MA et al : Sucralfate mouthwash for prevention and treatment of 5-fluorouracil-induced mucositis: a randomized, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2003; 11, 41-47.
38. Lorpinzi CL, Ghosh C, Camoriano J et al. Phase III controlled evaluation of sucralfate to alleviate stomatitis in patients receiving fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15, 1235-1238.
39. Castagna L, Benhamou E, Pedraza E et al.: Prevention of mucositis in bone marrow transplantation: A double blind randomized controlled trial of sucralfate. *Ann of Oncol* 2001; 12, 953-955.
40. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I et al. Misoprostol and omeprazole in prevention of chemotherapy-induced acute gastroduodenal mucosal injury. A randomized, placebo-controlled pilot study. *Cancer* 1996; 78, 1477-1482.
41. Sartori S, Trevisani L, Nielsen I et al. Randomized trial of omeprazole or ranitidine versus placebo in the prevention of chemotherapy-induced gastroduodenal injury. *J Clin Oncol* 2000; 18, 443-445.
42. Sonis S, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncol Huntingt* 1991; 5, 11-18.
43. Ferreti GA, Raybould TP, Brown AT et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69, 331-338.
44. Weisdorf DJ, Bostrom B, Raether Det al. Oropharyngeal mucositis complicating bone marrow transplantation: prognostic factors and the effect of chlorhexidine mouth rinse. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4, 89-95.
45. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23, 921-927.
46. Rahn R, Adamietz IA, Boettcher HD et al. Povidone-iodine to prevent mucositis in patients during antineoplastic radiochemotherapy. *Dermatology* 1997; 195, suppl 2, 57-61.
47. Prada A, Chiesa F. Effects of benzydamine on the oral mucositis during antineoplastic radiotherapy and/or intra-arterial chemotherapy. *Int J Tissue React* 1987; 9, 115-119.
48. Lever SA, Dupuis LL., Chan HS. Comparative evaluation of benzydamine oral rinse in children with antineoplastic -induced stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21, 369-361.
49. Giles F, Miller CB, Hurd DD et al. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial of isegagan for the prevention of oral mucositis in patients receiving stomatotoxic chemotherapy (PROMPT-CT trial). *Leuk Lymphoma* 2003; 44, 1165-1172.
50. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9: 449-452.
51. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL et al. Oral cooling (cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil-induced stomatitis. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B: 234-236.
52. Roche LK, Loprinzi CL, Lee JK et al. A randomized clinical trial of two different durations of oral cryotherapy for prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis. *Cancer* 1993; 72: 2234-2238.
53. Dreicer R, Propert KJ, Kuzel T et al. A phase II trial of edatrexate in patients with advanced renal cell carcinoma. An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 251-253.
54. Dumontet C, Sonnet A, Bastion Y et al. Prevention of high dose L-PAM-induced mucositis by cryotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1994; 3: 492-494.
55. Meloni G, Capria S, Proia A, Trisolini SM et al. Ice pops to prevent melphalan-induced stomatitis. *Lancet* 1996; 347: 1691-1692.
56. Aisa Y, Mori T, Kudo M et al. Oral cryotherapy for the prevention of high-dose melphalan-induced stomatitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* 2005; 13: 266-269.
57. Thieblemont C, Dumontet C, Saad H et al. Amifostine reduces mucosal damage after high-dose melphalan conditioning and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30, 769-775.
58. Capelli D, Santini G, DeSouza C et al. Amifostine can reduce mucosal damage after high-dose melphalan conditioning for peripheral blood progenitor cell autotransplant: a retrospective study. *Br J Haematol* 2000; 110, 3000-3007.
59. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M et al. Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51, 915-922.
60. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351, 2590-2598.
61. Krijanovski O, Hill G, Cooke K et al. Keratinocyte growth factor separates graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host-disease. *Blood* 1999; 94, 825-831.
62. Bussolino F, Wang JM, Defilipi P et al., Granulocyte- and granulocyte-macrophage-colony stimulating factors induce human endothelial cell to migrate and proliferate. *Nature* 1989; 337, 41-473.
63. Vialov S, Desmoliere A, Gabbiani G. GM-SCF-induced granulation tissue formation: relationships between macrophage and myofibroblast accumulation. *Virchows Arch B cell Pathol* 1993; 63, 231-239.
64. Neumanitis J, Rosenfeld C, Ash R et al. Phase III randomized, double-blind placebo controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15, 949-954.
65. Cardamakis E, Ginopoulos P, Stathopoulos N et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients receiving chemotherapy for gynaecologic cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (suppl 8): 19 A68.
66. Pettengell R, Gurney H, Radford JA et al. Granulocyte colony-stimulating factor to event dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood* 1992; 80, 1430-1436.
67. Atkinson K, Biggs JC, Downs K et al. GM-CSF after allogeneic bone marrow transplantation: accelerated recovery of neutrophils, monocytes and lymphocytes. *Aust N Z J Med* 1991; 21, 686-692.
68. Cartee L, Petros WP, Rosner GL et al. Evaluation of GM-CSF mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized, double-blind, dose-ranging study. *Cytokine* 1995; 7, 471-477.
69. Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G et al. Effect of oral topical G-CSF application on oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22, 781-785.
70. Bez C, Demarosi F, Sardella A et al. GM-CSF mouthrinses in the treatment of severe oral mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Rad Endod* 1999; 88, 311-315.
71. Anderson PM, Ramsay NKC, Shu XO et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22, 339-344.
72. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: A randomized, double-blind study. *JPEN* 1999; 23, 117-122.
73. Zaanen HC, Lelie H, Timmer JG et al. Parenteral glutamine dipeptide supplementation does not ameliorate chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 1994; 74, 2879-2884.
74. Daniele B, Perrone F, Gallo C et al. Oral glutamine in the prevention of fluorouracil induced intestinal toxicity: a double blind, placebo controlled, randomized trial. *Gut* 2001; 48, 28-33.
75. Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76, 2550-2556.
76. Cowen D, Tardieu C, Schubert MM et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997; 38, 367-703.