

Burnos mukozitas, sukeltas konservatyviais metodais gydant galvos ir kaklo vėžį: įrodymais grįsta profilaktika ir gydymas

Prof. habil. dr. Nora Šiupšinskiė

LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika, Klaipėdos universitetas

Reikšminiai žodžiai: burnos mukozitas, spindulinis gydymas, chemoterapija, įrodymais grįsta profilaktika, gydymas. **Santrauka.** Straipsnyje detaliai nagrinėjamos galvos ir kaklo vėžio spindulinio gydymo ir (ar) chemoterapijos sukeltas burnos mukozitas. Aprašomi mukozito sunkumo laipsniai pagal Pasaulio sveikatos organizacijos klasifikaciją, rizikos veiksniai, mukozito simptomai ir požymiai, diferencinė diagnostika. Pagal apibendrintus literatūros duomenis išdėstomos burnos mukozito baigtys. Apžvelgiamos įrodymais grįstos tarptautinės burnos mukozito gydymo nuorodos. Supažindinama su bendrąja burnos higiena ir įrodymais grįsta mukozito profilaktikos ir gydymo strategija. Pagrindžiamas rekomenduojamas gydymas vietinio poveikio benzidamino hidrochloridu, morfino ar doksepino tirpalais, mažo intensyvumo siauro spektro lazerio terapija, krioterapija. Aprašomi sisteminio gydymo principai.

EVIDENCE-BASED PREVENTION AND MANAGEMENT OF HEAD AND NECK CANCER THERAPY-INDUCED ORAL MUCOSITIS

Keywords: oral mucositis, radiotherapy, chemotherapy, evidence based prevention, management.

Summary. The article includes comprehensive description of radiation and chemotherapy induced oral mucositis in the management of head and neck cancer. Its' ascribes the mucositis severity grading according the classification of World Health Organization, risk factors for mucositis and also symptoms and signs. Differential diagnosis and summarise data on the sequences of oral mucositis are included as well. Evidence-based recommendations for prevention and treatment strategy for oral mucositis based on international guidelines are highlighted. Local treatment methods, that efficacy for oral mucositis are proven such as mouthwash with benzydamine hydrochloride, morphine or doxepin solutions, low intensity and spectrum laser therapy, crioterapy are indicated. Systemic treatment principles also are presented.

Įvadas

Mukozitas – skausmingas virškinimo trakto, t. y. galvos ir kaklo organų bei viršutinio ir apatinio virškinimo trakto gleivinės (epitelio ir poepitelinio gleivinės sluoksnių), uždegimas ir išopėjimas, sukeltas šių sričių piktybinių navikų chemoterapijos ir (ar) spindulinio gydymo [1, 2]. Mukozitas skiriamas į ūminį, lėtinį, trumpalaikį ir nuolatinį.

Problema yra aktuali, nes statistikos duomenys rodo, kad žmonių, sergančių galvos ir kaklo vėžiu, pastarąjį dešimtmetį daugėja, o šios srities piktybiniams navikams gydyti dažnai skiriamas

spindulinis gydymas, chemoterapija ar jų derinys [1–5]. Greitai besidalijančios burnos gleivinės pamatinės ląstelės yra pažeidžiamesnės, jautresnės žalojantiems chemopreparatams bei spinduliuotei nei kitų virškinimo trakto vietų, todėl, apibendrintais metaanalizių ir mokslinių tyrimų apžvalgų duomenimis, mukozitas, kaip šalutinis gydymo poveikis, pasireiškia vidutiniškai 83 proc. pacientų, gydomų nuo galvos ir kaklo vėžio [4, 6]. Kai pažeidžiamos burnos ir ryklės gleivinės, diagnozuojamas burnos mukozitas [7, 8]. Gleivinės pokyčiai, sukelti spindulinio gydymo gali būti vadinami pospinduliniu mukozitu (angl. *radiation-induced mucositis*) [9].

Burnos mukozitas dažniau pasireiškia pacientams, kuriems skiriamas spindulinis ar kombinuotas gydymas, o ne vien chemoterapija: nuo 22 proc., kai taikoma vien chemoterapija, iki 100 proc. – taikant chemospindulinį gydymą [1, 4, 6]. Vienos chemoterapijos sukeltas mukozitas trunka trumpiau (nuo 3 iki 21 dienos) nei pospindulinis (nuo 3 iki 12 savaičių). Ilgiausiai trunka, greičiausiai pasireiškia ir sunkesnis būna mukozitas, kurį sukelia kombinuotas chemospindulinis gydymas [9].

Rizikos veiksniai

Moksliniais tyrimais nustatyti rizikos veiksniai, kurie gali sąlygoti pospindulinio mukozito išsivystymą. Jie skiriami į nuo paciento ir nuo gydymo priklausančius veiksnius.

Paciento rizikos veiksniai yra amžius (didesnė rizika vaikams ir vyresniems nei 50 m. žmonėms); moteriškoji lytis; genetika; prasta burnos, dantenu būklė; sumažėjęs seilių kiekis (kserostomija); žalingi įpročiai; mitybos nepakankamumas; naviko lokalizacija burnos ertmėje bei ryklėje ir sunkios gretutinės ligos.

Gydymo rizikos veiksniai sudaro švitinamo lauko lokalizacija ir apimtis, dozės akumuliacijos būdas (frakcionavimas), kartu skiriama chemoterapija, jos skyrimo būdas ir dozė [9, 10]. Reikšmingai dažniau nei standartinis spindulinis gydymas (kasdienė 2 Gy dozė, 5 d./sav. 6–7 savaites) sunkų ūminį mukozitą sukelia hiperfrakcinis (1,15–1,2 Gy 2 k./d. 5 d./sav. 7 savaites) ir pagreitintas (intensyvesnis ir trumpesnis) spindulinis gydymas (pagreitintas / standartinis, pagreitintas / hiperfrakcinis ir kiti režimai) [5, 11]. Chemospindulinis gydymas reikšmingai padidina sunkaus mukozito išsivystymo tikimybę [12]. Tyrimais įrodyta, kad cisplatina sukelia mažiau sunkių mukozitų nei 5-fluoruracilas, kuris smarkiai padidina mukozito riziką ir gali priversti neplanuotai keisti spindulinį gydymą: mažinti dozę ar laikinai jį nutraukti [9]. Kartu su spinduliniu gydymu skiriant epiderminio augimo faktoriaus receptorių inhibitoriaus cetuksimabo, sunkesnio mukozito rizika nedidėja. Tačiau spindulinio gydymo ir kitų šios grupės preparatų derinys daugiau kaip 90 proc. pacientų sukelia III laipsnio mukozitą ir disfagiją. Šiuolaikinės technologijos ir nauji gydymo protokolai, pagrįsti moksliniais tyrimais, įgalina taikyti saugesnius metodus, padedančius sumažinti spindulinių reakcijų dažnumą ir mukozito sunkumą: moduluojamo intensyvumo spindulinį gydymą, patobulintą trimačio konforminio spindulinio gydymo metodą, kai didžiausia dozė skiriama pirminiam naviko

*1 lentelė.
Diferencinė burnos gleivinės pažeidimo diagnostika*

Liga / pažeidimas	Priežastis	Klinika / laboratoriniai tyrimai	Ligos sunkumas	Gydymo principai
Burnos mukozitas	Chemoterapija ir spindulinis gydymas	Difuzinis paraudimas, opėjimas; skausmas, ypač dantų lietimosi prie audinių vietose	Įvairuoja; iki 98 proc. yra 3–4 laipsnio*	Burnos skalavimas, narkotiniai analgetikai, kiti analgetikai
Aftozinis stomatitas	Nenustatyta	Pavienės skausmingos opos	Neplintančios, skausmingos; 2 laipsnio	Vietinio poveikio vaistai
Herpinis mukozitas	HSV 1**	Pūslelės; opos	Paprastai 1–2 laipsnio	Antivirusiniai (acikloviras, valcikloviras ir kt.)
Grybelinis mukozitas	<i>Candida albicans</i>	Įvairuoja nuo neskausmingų iki mažai skausmingų baltų apnašų	Paprastai 0–1 laipsnio	Skalavimas nistatino tirpalu, sisteminio poveikio flukonazolas, ketokonazolas ir kt.
Dantų / burnos trauma	Dantų protezai	Dažniausiai vyresniems pacientams dėl laisvų protezų	Gali sutrikyti mitybą ir sumažinti kalorijas	Dantų protezų taisymas
Gangreninis stomatitas	Bakterinė infekcija	Nekrozinės pseudomembranos	Reta liga; 3–4 laipsnio	Antibakteriniai preparatai nuo burnos aerobų ir anaerobų
Ūminis nekrozinis stomatitas	Bakterinė infekcija imunodeficitu būklės ligoniams	Skausmas, karščiavimas, burnos audinių nekrozė, kraujos opos	3–4 laipsnio	Infekcijos kontrolė

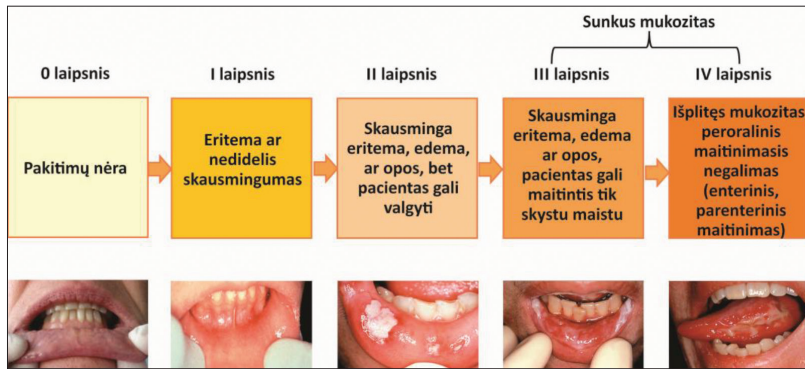
*Mukozito sunkumo klasifikacija pagal PSO; ***Herpes simplex virus* 1 tipas.

židiniui, o mažesnės – aplinkinėms normalioms struktūroms; dar saugesnė, ypač gydant naviko sritinį atkrytį, yra hipofrakcionuota didelės dozės galios brachiterapija [13].

Ateityje sukūrus naujus greitojo žmogaus genomo vieno nukleotido polimorfizmo (angl. *single nucleotide polymorphism*) patikros modelius, pritaikytus didesnės rizikos pacientams, būtų galima parinkti individualų, mažiausiai toksišką, pritaikytą konkrečiam asmeniui gydymą [14].

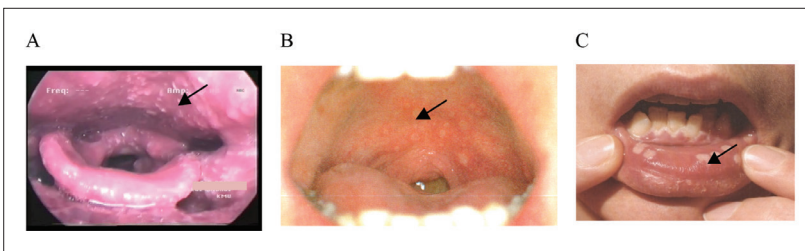
Mukozito laipsniai

Atsižvelgiant į uždegimo pobūdį, skiriamos **penkios mukozito raidos fazės**: 1) pradinė (ląstelių DNR pažeidimas, telomerų trumpėjimas), 2) pirminis atsakas į pažeidimą (imuninės uždegimo



1 pav.

Pasaulio sveikatos organizacijos burnos toksiškumo skalė



2 pav.

Antrinė infekcija, galvos ir kaklo navikus gydant chemospinduline terapija: A) grybelinis (*Candida albicans*) ryklės ir gerklų mukozitas; B) herpesinis (*herpes simplex*) minkštojo gomurio mukozitas; C) herpesinis vidinio lūpos paviršiaus mukozitas

reakcijos per uždegimo citokinus, interleukinus, adhezijos molekules, fermentus), 3) atsako pikasaugimas (citokinių gausėjimas, ląstelių apoptozė, audinių pažeidimas), 4) išopėjimas (gleivinės pažeidimas, skausmas, antrinė infekcija) ir 5) gijimas (audinių regeneracija) [3, 7].

Mukozito sunkumas yra vertinamas pagal tarptautines, validuotas skales ir kriterijus, kuriais nustatomas bendrasis ir atskirų sistemų toksiškumas, išsivystęs dėl chemospindulinio gydymo. Dažniausiai pasaulyje naudojamos dvi skalės:

1. Nacionalinio vėžio instituto bendrieji toksiškumo kriterijai (angl. *National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria* (NCI CTC)) [13];
2. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) burnos toksiškumo skalė (angl. *World Health Organization's* (WHO's) *Oral Toxicity Scale*) (1 pav.) [15].

Jose simptomų ir požymių intensyvumas vertinamas 5 balų (0–4) Likert skale: nuo 0 (nėra simptomo / skausmo) iki 4 balų (labai stiprus ar nepakeliamas simptomas / skausmas) [7, 15].

Mukozito klinika

Burnos mukozitas, pradėjus spindulinį gydymą, pasireiškia gana anksti, kai suminė spinduliuotės dozė dar nėra didelė – nuo 10–20 Gy (daugiausia – 30 Gy) kas dieną skiriant po 2 Gy dozę, o skiriant chemoterapiją – praėjus 7–10 dienų [7].

Burnos mukozitui būdinga:

- ♦ stiprus burnos ir ryklės skausmas;
- ♦ disfagija;
- ♦ skausmingas rijimas (odinofagija);
- ♦ pakitęs skonio pojūtis (disgeuzija);
- ♦ mitybos nepakankamumas dėl disfagijos;
- ♦ dehidratacija.

Šie simptomai blogina bendrąją paciento būklę ir padidina antrinės infekcijos riziką [16]. Daugiau nei pusei pacientų, kuriems išsivysto mukozitas taikant standartinį spindulinį gydymą, dėl stipraus skausmo reikia skirti parenterinių analgetikų, laikinai nutraukti gydymą, hospitalizuoti. Tačiau moksliniais tyrimais įrodyta, kad pailgėjęs ir neplanuotai pertrauktas spindulinis gydymas atsiliepa ne tik mukozito sunkumui, bet ir galvos ir kaklo plokščiųjų ląstelių vėžio baigčiai [5, 17].

Mukozito požymiai: gleivinių paraudimas, patinimas, opos, pseudomembranos (1 pav.). Superinfekcijos požymiai dažniausiai rodo grybelinį burnos, ryklės, gerklų gleivinių uždegimą (dažniausias sukėlėjas – *Candida albicans*) ar virusinės infekcijos sukeltą gleivinių uždegimą – pūsleles ir (ar) opeles (dažniausi sukėlėjai yra *Herpes simplex* ir citomegalo virusai) (2 pav.) [3].

Pasekmės. Apibendrintais metaanalizių duomenimis (n = 61631), mukozito, išsivysčiusio dėl chemospindulinio galvos ir kaklo navikų gydymo, pasekmės yra šios [4, 6]:

- ♦ Opinis (III/IV laipsnio pagal PSO) mukozitas nustatomas vidutiniškai 83 proc. pacientų;
- ♦ Svorio mažėjimas – iki 34 proc.;
- ♦ Zondinis maitinimas – iki 19 proc.;
- ♦ Hospitalizacija dėl mitybos nepakankamumo – 5–32 proc.;
- ♦ Gydymo pertrauka dėl mukozito – vidutiniškai 11 proc. atvejų (2,4 proc. – dėl lengvo; 46,8 proc. – dėl sunkaus).

Šiems pacientams dėl sunkaus mukozito gali pasireikšti nepakenčiamas skausmas, kurį reikia gydyti ligoninėje ir malšinti parenteriniais narkotinėmis analgetikais, ar antrinė infekcija, kuri gali tapti sisteminė. Antrinę infekciją galima įtarti, kai, baigus vėžio gydymą, mukozitas paūmėja ar užsitęsia. Tokiems pacientams prieš skiriant antibakterinį gydymą, reikia paimti pasėlį. Diferencinė burnos gleivinės pažeidimo diagnostika apibendrinta 1 lentelėje. Ūminės reakcijos, baigus gydymą, tęsiasi vidutiniškai tris mėnesius. Oksidacinis stresas, audinių hipoksija ir citokinai lemia užsitęsusius, kartais iki kelių metų, uždegimo pokyčius. Jie yra reikšmingai susiję su buvusiomis sunkesnio laipsnio reakcijomis, todėl mukozito profilaktika ankstyvuojų laikotarpiu yra svarbi mažinant vėlyvųjų reakcijų dažnumą [9].

2 lentelė.

Apibendrintos įrodymais grįstos burnos mukozito, gydant galvos ir kaklo vėžį, profilaktikos ir gydymo rekomendacijos [1, 2, 9, 19–27]

Priemonė	Įrodymų esmė	Rekomendacijų ir įrodymų lygmuo*
Spindulinis gydymas		
Trimačio konforminio spindulinio gydymo ir jo patobulintų metodikų taikymas, vidurinės linijos blokai	Sumažina sunkaus burnos mukozito tikimybę	Rekomendacija (B)
Burnaryklės skalavimas benzidamino hidrochlorido tirpalu	Apsaugo nuo burnos mukozito pacientus, kurių spindulinio gydymo dozė siekia iki 50 Gy; mažina sunkaus mukozito išsivystymą, skausmą, sisteminio poveikio analgetikų poreikį	Stipri rekomendacija (A)
Burnaryklės skalavimas morfino ir doksepino tirpalais	Lokalus skausmą malšinantis poveikis	Pasiūlymas (C)
Burnaryklės skalavimas chlorheksidino tirpalu	Neveiksmingas mažinant mukozito dažnumą, sunkumą ir gydant spindulinio gydymo sukeltą mukozitą**	Nerekomenduojama (B)
Burnaryklės skalavimas sukralfato tirpalu	Neveiksmingas mažinant mukozito dažnumą ir sunkumą, gydant pacientus spinduline terapija	Nerekomenduojama (A)
Antimikrobinių pastilių vartojimas	Neveiksmingas mažinant mukozito dažnumą ir sunkumą, gydant pacientus spinduline terapija	Nerekomenduojama (B)
Mažo intensyvumo lazerio terapija (raudonoji šviesa ir infraraudonieji spinduliai)	Mažina santykinę mukozito riziką, mukozito sunkumą, mažina skausmą, skatina regeneraciją, trumpina mukozito trukmę	Rekomendacija (A, B)
Geriamųjų cinko preparatų vartojimas	Mažina mukozito dažnumą, sunkumą, skausmą, sisteminio poveikio analgetikų poreikį, greitina gijimą pacientams, gydomiems spinduline ir chemospinduline terapija	Pasiūlymas (C)
Chemoterapija		
Ledukų čiuulpimas 30 min. prieš chemoterapiją (5-fluoruracilą; edatreksatą)	Sumažina burnos mukozito ir sunkaus mukozito tikimybę	Stipri rekomendacija (A, B)
Antivirusiniai, antibakteriniai vaistai	Neveiksmingi apsaugant nuo mukozito	Nerekomenduojama (B)
Keratinocitų augimo faktorius 1	Veiksmingi apsaugant nuo mukozito, kai skiriama kombinuota chemoterapija	Rekomendacija (B)

* A – įrodymai pagrįsti klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų arba metaanalizių duomenimis; B – įrodymai pagrįsti vieno klinikinio atsitiktinių imčių tyrimo arba didelio klinikinio tyrimo, kurio metu atsitiktinė atranka netaikyta, duomenimis; C – įrodymai pagrįsti stebėjimo tyrimais (atvejo ir kontrolės, kohortiniai tyrimai);

** gali būti skiriamas gydant gingivitą.

Burnos mukozito gydymo taktika

Mukozito profilaktika ir gydymas tebėra aktuali problema [18, 19]. Klinikinėje praktikoje remiamasi Tarptautinės palaikomojo vėžio gydymo asociacijos (angl. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, MASCC) ir Tarptautinės burnos onkologijos draugijos (angl. *International Society of Oral Oncology*), Nacionalinio valstybinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) bei įrodymais grįstų Kochreino duomenų bazės apžvalgų ir sisteminių metaanalizių rekomendacijomis [1, 2, 19–27].

Mukozito gydymo principus sudaro bendroji burnos higiena, mukozito profilaktika ir mukozito gydymas. Apibendrintos įrodymais grįstos burnos mukozito, sukkelto galvos ir kaklo vėžio gydymo, profilaktikos ir gydymo rekomendacijos pateiktos 2 lentelėje [1, 2, 9, 19–27].

Bendroji burnos higiena

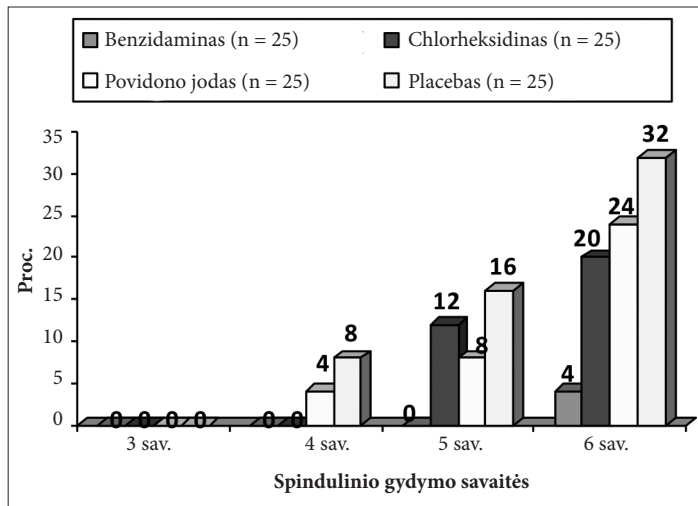
Bendroji burnos higiena yra svarbus mukozito profilaktikos veiksnys. Pacientai apmokomi higienos pagrindų atsižvelgiant į priimtus standartinius burnos higienos protokolus, kurių esmė – valyti dantis du kartus per dieną švelniu šepetėliu, dažnai keisti dantų šepetėlį, išsiskalauti burną dideliu kiekiu sterilaus vandens ar druskos ir sodos tirpa-

lo (į 1 l vandens – po pusę šaukštelio druskos ir sodos), nuolat tikrintis pas odontologą. Taip pat vengti aštraus maisto, žalingų įpročių ir alkoholio turinčių burnos skalavimo skysčių [2, 9].

Svarbi ir visuotinai rekomenduojama hidratacija. Skatinama gerti pakankamai skysčių, vartoti vietinio poveikio hidratantus / lubrikantus, į kurių sudėtį įeina hialurono rūgštis. Šie produktai padengia burnaryklės gleivinę ir reikšmingai sumažina skausmą bei ryklės diskomfortą [28]. JAV maisto ir vaistų kontrolės tarnyba (angl. *Food and Drug Administration*) yra registravusi keletą šio poveikio medicinos priemonių skirtingais pavadinimais (*Gelclair* ir kt.), Lietuvoje registruotas kompleksinis hialurono rūgšties ir mineralų, skatinančių seilių išsiskyrimą, vietinio poveikio preparatas (*GeloRevoice*), kuris suformuoja hidrogelio kompleksą, išliekantį ant gleivinių daugiau kaip valandą, ir reikšmingai mažina ryklės sausumo pojūtį bei disfagiją [29].

Mukozito profilaktika

Įrodymais grįstos mukozito profilaktikos priemonės apima burnos skalavimą benzidamino hidrochlorido tirpalu, krioterapiją, lokalią žemo dažnio (mažo intensyvumo) lazerio terapiją ir geriamųjų cinko (Zn) preparatų vartojimą spindulinio, chemo- ar chemospindulinio gydymo



3 pav.

Dalis pacientų, kuriems išsivystė III laipsnio mukozitas, gydant galvos ir kaklo vėžį standartine spinduline terapija ir mukozito profilaktikai vartojant skirtingus burnos tirpalus arba placebo

laikotarpiu (2 lentelė) [1, 2, 9, 19–26]. Apsaugoti nuo burnos mukozito ar jį gydyti kitos priemonės – burnos skalavimas chlorheksidino, druskos, sodos tirpalais, L-gliutamino, vietinio poveikio sintetinio prostaglandino E1, augimo faktorių ir granulocitų kolonijas ar granulocitų ir makrofagų kolonijas stimuliuojančių faktorių preparatai – šiuo metu nėra rekomenduojamos, nes duomenys apie jų veiksmingumą yra priešaringi [2, 9, 19]. Susisteminti duomenys rodo, kad sudėtiniai vietinio poveikio vaistai, vadinamasis stebuklingas skystis burnai skalauti (angl. *magic mouthwash*), kuris standartiškai susideda iš gelinio lidokaino, I kartos antihistamininio vaisto difenhidramino ir rūgštingumą mažinančios suspensijos magnio ir aliuminio hidroksidų (*Maalox*), nėra veiksmingi mukozito profilaktikai ir gydymui, bet gali apsunkinti burnos higieną ir skatinti dantų ėduonį [2]. Naujosios (2013 m.) vaikų, gydomų nuo vėžio, burnos mukozito vietinių profilaktikos priemonių rekomendacijos, kurios rėmėsi burnos mukozito sisteminės 19 skirtingų duomenų bazių 27 straipsnių analizės duomenimis, nustatė, kad geru (pakankamu) profilaktiniu poveikiu šiuo metu pasižymi tik du vietinio poveikio gydymo metodai: benzidamino hidrochlorido vartojimas ir krioterapija. Prostaglandino E1 (misoprostolio), granulocitus stimuliuojančio faktoriaus burnos skalavimo skysčių, sukalfato suspensijos rekomenduojama vengti, o chlorheksidino ir lazerio terapijos poveikiui įrodyti reikia tolesnių tyrimų [23].

Pagrįsti vietinio poveikio vaistai. Vienas pagrindinių vietinio poveikio vaistų, skirtas gydant bet kurios raidos fazės ir sunkumo mukozitą, yra benzidamino hidrochlorido 0,15 proc. tirpalas (Lietuvoje registruotas *Tantum Verde*

firminiu pavadinimu). Moksliniais tyrimais yra įrodytas benzidamino hidrochlorido uždegimą ir skausmą slopinantis, antibakterinis ir mukozito vystymąsi bei sunkumą mažinantis poveikis. Šis vietinio poveikio burnos skalavimo skystis rekomenduojamas vartoti mukozito profilaktikai ir simptominiam gydymui pacientams, kuriems skiriamas spindulinis gydymas [1, 9, 14, 19–25].

Neseniai atliktas geros metodologijos tyrimas, kuriame dalyvavo 100 pacientų, sirgusių burnos mukozitu, sukeltu standartinio spindulinio gydymo nuo galvos ir kaklo piktybinio naviko. Mukozitas gydytas vietinio poveikio vaistais: benzidamino hidrochlorido 0,15 proc., chlorheksidino 0,2 proc., joduoto povidono 5 proc. tirpalu, bei placebo skalavimui skiriant po 15 ml 4 kartus per dieną. Tyrimu nustatyta, kad benzidamino hidrochlorido 0,15 proc. tirpalo aplikacijos ne tik nutolino sunkaus mukozito išsivystymą ir sutrumpino gijimo laiką, bet ir sumažino skausmo intensyvumą, palyginti su kontroline grupe, ir buvo veiksmingiausias iš vietinio poveikio vaistų (3 pav.) [30].

Kaupiami duomenys apie benzidamino hidrochlorido naudą apsaugant nuo mukozito pacientus, gydomus nuo galvos ir kaklo vėžio chemospinduline terapija. Neseniai atlikti keli tyrimai patvirtino benzidamino hidrochlorido veiksmingumą pacientams, gydomiems chemospinduline terapija, tačiau, norint pagrįsti šiuos pirmuosius duomenis, reikia tolesnių kokybiškų tyrimų [19].

Mažo intensyvumo lazerio terapija – tai burnaryklės gydymas naudojant mažo intensyvumo, siauro dažnio, monochromatinę, koherentinę šviesą, kuri pasižymi skausmą, uždegimą slopinančiu, regeneraciniu poveikiu, nesukelia šalutinių reakcijų ir yra visuotinai rekomenduojama mukozito profilaktikai, kai spindulinis gydymas skiriamas prieš kaulų čiulpų transplantaciją bei didelių dozių chemoterapiją [26]. Pastaraisiais metais padaugėjo duomenų apie mažo intensyvumo lazerio (raudonosios šviesos ir infraraudonųjų spindulių) terapijos taikymą mukozito profilaktikai ir gydymui pacientams, nuo galvos ir kaklo vėžio gydomiems spinduline ar chemoterapija. Sisteminės apžvalgos ir metaanalizė atskleidė, kad šis gydymo metodas, naudojant pakankamą dozę (>1 J), reikšmingai, iki 2,7 kartų, sumažina santykinę mukozito išsivystymo riziką, palyginti su placebo. Be to, šis gydymo būdas reikšmingai sumažina mukozito sunkumo laipsnį, vidutiniškai 4,38 dienomis sutrumpina mukozito trukmę, palyginti su placebo, todėl rekomenduojamas mukozito profilaktikai ir gydymui pacientams, gydomiems nuo galvos ir kaklo vėžio [1, 26]. Skiriant profilaktikai,

gydymas pradamas savaitę prieš vėžio gydymą [26]. Tačiau metodas brangus, reikia specialios aparatūros ir apmokymo, todėl dar nepaplitęs [9].

Krioterapija. Įrodyta, kad ledo gabalėlių čiulpimas chemoterapijos metu, kai į veną sušvirškčiama 5-fluoruracilo ar edatreksato (gydymo trukmė – 30 min., pradedama 5 min. prieš vaistų leidimą), apie pusę pacientų sumažina mukozito sunkumą [13]. Teigiamas poveikis pospinduliniam mukozitui dar nėra įrodytas.

Natūralieji vietinio poveikio preparatai taip pat gali būti skiriami burnos mukozito profilaktikai, nes aplikacijų veiksmingumas jau patvirtintas ne vienu tinkamos metodologijos tyrimu [8, 18]. 2010 m. Indijoje atliktas daugiacentris atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 60 pacientų, sergančių toli pažengusiu burnos srities vėžiu. Standartinio spindulio gydymo laikotarpiu 15 min. prieš kiekvieną gydymo seansą bei 15 min. ir 6 val. po seanso tiriamieji skalavo ryklę arba 15 ml vietinio poveikio benzidamino hidrochlorido 0,15 proc. tirpalu, arba 20 ml natūralaus medaus aplikacijomis, arba izotoniniu 0,9 proc. tirpalu (placebo pacientai). Tyrimo duomenimis, pacientams, kurie vartojo medų ir benzidamino hidrochloridą, burnos mukozitas gijo reikšmingai greičiau nei placebo grupės asmenims [8]. Vis dėlto, nors medaus aplikacijų veiksmingumas patvirtintas ne vienu tinkamos metodologijos tyrimu, visuotinių rekomendacijų dar nepriimta [24].

Sisteminio poveikio preparatai, skirti mukozito profilaktikai. Trijuose tinkamos metodologijos tyrimuose buvo įrodytas teigiamas geriamųjų cinko preparatų poveikis, reikšmingai mažinantis mukozito dažnumą, sunkumą, skatinantis greitesnę žaizdų gijimą, palyginti su kontroline grupe. Todėl mukozito profilaktikai, pacientams gydomiems nuo galvos ir kaklo vėžio spinduline ir chemospinduline terapija, siūloma kasdieną skirti cinko preparatų [24].

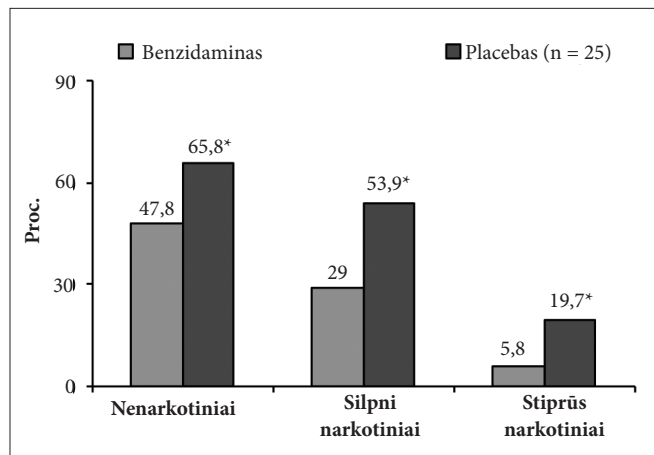
Kitų natūralių preparatų – vitaminų A, E, glutamino, alavijo, ramunėlių ekstrakto, fermentų – veiksmingumas taikant mukozito profilaktiką ir gydymą nėra patvirtintas.

Simptominis mukozito gydymas

Skausmo malšinimas

Skausmo malšinimas yra svarbiausias simptominio mukozito gydymo aspektas. Skausmui malšinti vartojami sisteminio ir vietinio poveikio (cheminiai, natūralūs produktai) vaistai nuo skausmo ir uždegimo, dažnai šias priemones derinant tarpusavyje.

Priklausomai nuo skausmo intensyvumo, atsižvelgiant į PSO rekomenduojamą pakopinį skaus-



4 pav.

Dalis pacientų, vartojusių sisteminio poveikio analgetikus, gydant galvos ir kaklo vėžį standartine spinduline terapija ir mukozito profilaktikai vartojant arba benzidamino hidrochlorido burnos tirpalą, arba placebo

* Statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$) [17].

mo gydymą, kai skausmas lengvas (1–3 balai pagal 10 cm vaizdinio atitiktens skalę, VAS), rekomenduojama skirti sisteminio poveikio nenarkotinių analgetikų: paracetamolį ar nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU). Vidutinio intensyvumo (4–6 balai pagal VAS) skausmui malšinti rekomenduojami silpni narkotiniai analgetikai (kodeinas, dihidrokodeinas, tramadolis ir kt.) kartu su adjuvantiniais vaistais (gliukokortikoidais) ar nenarkotiniais analgetikais. Vaistai gali būti geriama, vartojami į tiesiąją žarną, švirškčiami į raumenis ar veną [31]. Narkotiniai analgetikai, pirmiausia morfinas, skiriami, kai skausmas yra stiprus ar nepakeliamas (7–10 balų pagal VAS). Gydyti vienais gliukokortikoidais ar sisteminio poveikio uždegimą slopinančiais prostoglandiniais (E1 ir E2) dėl neįrodyto veiksmingumo, gydant burnos mukozitą, nėra rekomenduojama [9, 10, 16, 19, 23, 27].

Vietiniam skausmo malšinimui, sukaupus pakankamai įrodymų, rekomenduojamas morfino 2 proc. bei doksepinio 0,5 proc. burnos skalavimo skysčiai pacientams, gydomiems nuo galvos ir kaklo vėžio spinduline, chemo- ar chemospinduline terapija [15, 25].

Gydant mukozitą, įrodytas ir benzidamino hidrochlorido tirpalo vietinis skausmą malšinantis poveikis. Trijuose atsitiktinių imčių dvigubai akluose tyrimuose buvo patvirtinta, kad, skalaujant burną benzidamino hidrochlorido skysčiu, reikšmingai sumažėja sisteminio poveikio analgetikų poreikis (4 pav.) [17, 19].

Disfagijos gydymas

Skiriant spindulinį gydymą, profilaktinis enterinis nazogastrinis maitinimas nėra rekomenduojamas.

Toks gydymo būdas taikytinas, kai netenkama daug svorio, navikas yra didelis ir lokalizuojasi burnaryklėje [9]. Įrodyta, kad papildomai ryjamas maistas pro natūralius takus, kai yra įstatytas nazogastrinis zondas, ir atliekami rijimo kompensaciniai pratimai lemia geresnes vėlyvąsias rijimo sutrikimų baigtis [9].

Antrinės infekcijos gydymas

Dėl silpnosios imuniteto dažniausiai pasireiškia antrinė grybelinė infekcija: kandidozė ar herpinė infekcija. Kandidozę galima gydyti vietinio poveikio nistatino preparatais, tačiau veiksmingiau veikia sisteminio poveikio ketokonazolas (200–400 mg per parą 7–14 d.), flukonazolas (pirmą parą – 100 mg, kitas – 50 mg 7–14 d.) ar jų derinys [3]. Įtariant antrinę bakterinę infekciją, būtinas pasėlis ir antibakterinis gydymas pagal pasėlio rezultatus. Vietinio poveikio polimiksino B, tobramicino, amfotericino B, chlorheksidino efektyvumas gydant spindulinės terapijos sukeltą mukozitą ir jo bakterines komplikacijas nėra įrodytas, todėl šie vaistai nerekomenduojami [25]. Nerekomenduojama ir rutiniškai skirti vaistų herpinio mukozito profilaktikai [1, 10].

Literatūra

- Peterson DE, Bensadoun R-J, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*. 2009; 20 (Supplement 4):174–177.
- McGuire DB, Fulton JS, Park J et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients *Support Care Cancer*, 2013;21:3165–3177.
- Lionel D, Christophe L, Marc A, Jean-Luc C. Oral mucositis induced by anticancer treatments: pathophysiology and treatments. *Ther Clin Risk Manag*, 2006;2(2):159–68.
- Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*, 2006; 106:329–336.
- Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation Treatment Breaks and Ulcerative Mucositis in Head and Neck Cancer. *The Oncologist* 2008, 13:886–898.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: A systematic literature review. *Radiother Oncol*, 2003;66:253–262.
- Sonis ST. Oral mucositis in cancer therapy. *J Support Oncol*, 2004;2:3–8.
- Sadaksharam J, Narasimhan B. Evaluating the Effectiveness of Topical Application of Natural Honey and Benzidamine Hydrochloride in the Management of Radiation Mucositis. *Indian Journal of Palliative Care*, 2012;18(3):190–95.
- Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. *Semin Radiat Oncol*, 2009;19:29–34.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. *Cancer*, 2004;100(9 Suppl):2026–46.
- Overgaard J, Hansen HS, Specht L et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*, 2003;362:933–940.
- Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2004;350:1937–1944.
- Rudžianskas V. Galvos ir kaklo plokščialąstelinio vėžio atkryčio spindulinio gydymo veiksmingumo ir saugumo tyrimas. Disertacija: Kaunas: LSMUL, 2013; 171 p.
- Petersoe DS, Keefe DM, Sonis ST. New frontiers in Mucositis. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2012;32:545–551.
- World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1979; p. 15–22.
- Paccitti. Symptomatic treatment of radiation-induced mucositis in head and Neck cancer: Current practice, literature review and evidence-based Recommendations. *J Radiother Pract*, 2004;4:47–54.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 31) – redakcijoje.