

Význam stomatologické přípravy hematoonkologického pacienta před transplantací krvetvorných buněk

Richard Pink, Petr Michl, Petr Tvrdý, Jindřich Pazdera

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN a LF UP Olomouc

Orální komplikace spojené s protinádorovou chemoterapií a transplantací krvetvorných buněk mohou být do značné míry eliminovány dobrou stomatologickou přípravou nemocného před plánovanou onkologickou léčbou a systematickou péčí o dutinu ústní v průběhu chemoterapie. Mezioborová spolupráce a systematická stomatologická péče jsou nejdůležitějšími faktory v prevenci komplikací.

Klíčová slova: transplantace krvetvorných buněk, orální mukositida.

The importance of dental preparations of hematooncology patient before stem cell transplantation

The oral complication associated with cancer chemotherapy and hematopoietic stem cells transplantation may be prevented by excellent dental evaluation of the patient before oncology therapy and systematic oral hygiene intervention after chemotherapy. A multidisciplinary approach, systematic oral assessment are the most important factors in the prevention of significant complications.

Key words: hematopoietic stem cells transplantation, oral mucositis.

Onkologie 2011; 5(5): 291–294

Úvod

Myeloablativní chemoterapie s podporou autologního štěpu periferních krvetvorných buněk je zavedenou standardní léčebnou metodou u řady hematologických malignit. V poslední době je v zahraniční literatuře často kladen důraz na důležitost stomatologické přípravy u hematoonkologických pacientů před transplantací krvetvorných buněk. Řada studií potvrzuje, že dokonalá stomatologická příprava a následná péče o imunosuprimovaného pacienta značně snižuje riziko vzniku orálních mukosid a septických stavů.

Stomatologická příprava nemocného před plánovanou transplantací krvetvorných buněk

Tři týdny před zahájením myeloablativní chemoterapie je doporučováno provedení **standardního stomatologického vyšetření**, včetně zhotovení ortopantomogramu a parodontologického vyšetření (1, 2). Prvním krokem k eliminaci potenciálních zdrojů odontogenní fokální infekce je chirurgická sanace chrupu, spočívající v extrakcích gangrenózních zubů, zubů s rentgenologicky prokazatelnými periapikálními nálezy, částečně prořezaných třetích molárů s klinickými projevy perikoronitidy a zubů s viklavostí II. – III. stupně s aktivními parodontálními choboty. **Zuby dokonale endodonticky ošetřené, klinicky klidné, bez periapikálních patologických ložisek není nutné neextrahovat. Z parodontologického hlediska je**

součástí vstupního stomatologického vyšetření stanovení PBI (papila bleeding index), CPITN (Community Periodontal **Index** of Treatment needs) a odstranění zubního kamene ultrazvukem. Vedle radikálního odstranění potenciálních zdrojů fokální infekce je nezbytnou součástí ošetření také ohlazení ostrých hran zubů a protéz k vyloučení traumatizace okolní sliznice. Velice důležité je poučení pacienta o správné technice čištění zubů (Stillmanova metoda), o škodlivosti kouření, alkoholu a konzumaci dráždivé stravy v průběhu chemoterapie. V experimentu se v posledních letech jeví účinné použití **biostimulačních laserů** ke zvýšení reparabilní funkce sliznic (3, 4).

Stomatologické ošetření v průběhu chemoterapie a po transplantaci krvetvorných buněk

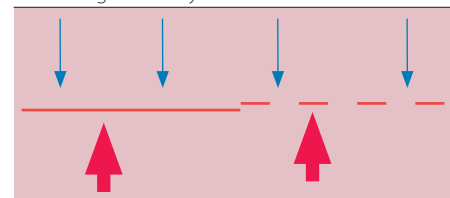
Během chemoterapie a transplantace krvetvorných buněk je důležité průběžně sledovat orální zdraví pacienta. Je důležité nemocné pozitivně stimulovat k dokonalé hygieně dutiny ústní, podpořené orálními antiseptiky. K čištění chrupu výše zmíněnou Stillmanovou metodou má být nemocným doporučen měkký kartáček (např. Curaprox ultra soft) a vhodná zubní pasta (např. Lacalut).

V prevenci rozvoje orální mukositidy v průběhu léčby cytostatiky, vedle výplachů slizničními antiseptiky (5, 6, 7, 8) (např. Listerine, Meridol, Tantum Verde) používaných opakovaně, může být u nemocných s mnočetným myelomem

využita kryoterapie. Kryoterapie není vázána pouze pro léčbu pacientů s myelomem, léčených bolusovou aplikací melphalanem (Alkeranem). Melphalan je také součástí vysokodávkované chemoterapie BEAM využívané v léčbě lymfomů, kde lze rovněž kryoterapii využít. Podstatou protektivního účinku této metody je navození vazokonstrikce slizničních krevních kapilár. V důsledku správně načasované krátkodobé ischemizace ústní sliznice tak dochází ke snížení nežádoucího účinku cytostatika na buňky sliznice dutiny ústní.

Po transplantaci krvetvorných buněk je nezbytné, aby pacienti nadále striktně dodržovali zásady orální hygieny, vyvarovali se zlovyků a vyloučili dráždivou stravu (9). U pacientů s projevy postchemoterapeutické trombocytopenie ($\geq 30 \times 10^9/l$) a orální mukositidy vyššího stupně se doporučuje mechanické stírání zubů tamponem jako prevence krvácení z dásní. S ohledem na snížení produkce sliny po chemoterapii je velice důležitá kompenzace xerostomie např. methylcelulózou či mukopolysacharidy. U bezzubých pacientů se doporučuje omezit používání totálních náhrad (prevence

Obrázek 1. Algoritmus stomatologické a hematoonkologické léčby



Tabulka 1. Schéma hodnocení slizničních změn (WHO)

0	1	2	3	4
Žádná reakce	Nebolestivá ulcerace, mírná bolestivost	Bolestivý erytém, otok, ulcerace (může jíst)	Bolestivý erytém, otok, ulcerace (nemůže jíst)	Těžké poškození sliznice (nutná parenterální nebo enterální výživa)

vzniku dekubitů a následných slizničních lézí). Standardem je pravidelné mechanické čištění a dezinfekce snímacích zubních náhrad anti-septickými roztoky.

Posouzení vývoje slizničních změn v průběhu chemoterapie a po jejím ukončení je založeno na každodenním intraorálním vyšetření pacienta a na vyhodnocení stavu orálních sliznic. V tabulce 1 je příklad použitého schématu WHO založeného na objektivním vyhodnocení stavu sliznice. Lokalizace a rozsah orální mukositivity může být zakreslena do schématu.

Prevence sekundární infekce orální sliznice

Profylaxe sekundární infekce orální sliznice spočívá v podávání preparátů s antibakteriálními účinky. Volba systémového či lokálního preparátu závisí na rozsahu zánětu a závažnosti celkového stavu. Často se forma podání preparátů kombinuje.

Systémové použití léčiv s antibakteriálním účinkem

Ze systémových antimykotik využíváme (Flukonazol, Amfotericin B, Mycomax) zejména k léčbě závažných kandidóz. U hematoonkologických pacientů jsou antimykotika součástí podpůrné léčby. Antivirotika ve formě lokálně i celkově aplikovaného Acykloviru zajišťují profylaxi virových onemocnění (herpes simplex typ I, varicella zoster). K profylaxi bakteriálních onemocnění vyvolaných oportunní bakteriální flórou dutiny ústní (Streptokoky, Staphylokoky,

Pseudomonady, Staphylococcus, Bacteriodes, Veillonella) jsou využívána antibiotika penicilinové nebo cefalosporinové řady (2).

Lokální použití léčiv s protizánětlivým a ochranným účinkem na sliznici

Podle zahraničních literárních pramenů je snaha využít systémově používaná léčiva i v lokální terapii (10). **Sukralfát** jako medikament na bázi soli hliníku, používaný u léčby žaludečního vředu, tvoří na sliznici ochranný plášť a aktivuje Prostaglandin E2 s ochranným účinkem na epitelální buňky. Sukralfát stimuluje také epitelální migraci i proliferaci, zvyšuje prokrvení sliznice a zvyšuje tvorbu mucinu. **Prostaglandin E2** (indometacin) jako inhibitor cyklooxygenázy, působí ochranným účinkem na epitelie sliznice. Lokálně aplikované **Cytokiny**, transformující růstový faktor beta 3 (TGF-β3), působí jako inhibitor proliferace bazálních buněk s kladným účinkem na stabilizaci buněčné membrány. V lokální aplikaci formou výplachů dutiny ústní se uplatňují **růstové faktory**, standardně využívané systémově G-CSF + GM-CSF (granulocyte colony stimulating factor + granulocyte macrophage colony stimulating factor), které zvyšují počet aktivovaných neutrofilů ve sliznici a tím aktivují keratinocyty a fibroblasty a další buňky potřebné k reparaci slizničního epitelu. K prevenci vzniku orální kandidózy (aspergilózy) je vhodná jejich lokální aplikace (imidazolová antimykotika, např. Clotrimazol, Flukonazol, Amfotericin B, příp. Nystatin)

V této souvislosti je třeba uvést, že u žádného z uvedených přípravků není jednoznačně prokázán efekt podle srovnávacích studií a nejsou tedy zahrnuty do doporučení podle (MASCC/ISOO – Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology) (11) a (ESMO – European Society for Medical Oncology) (12).

Celkově aplikovaná léčiva

V systémové terapii orální mukosity jsou využívány **vitaminy skupiny A** a jeho deriváty působící svým protizánětlivým účinkem (10). Vitaminy A zpomalují buněčné dělení, epitelální membrána se patrně stává stabilnější, což zvyšuje rezistenci epitelálních buněk vůči cytotoxické léčbě. **Vitaminy skupiny E** jakožto antioxidanty a stabilizátory epitelální membrány se využívají vůči volným radikálům vznikajícím v průběhu orální mukositivity (11).

Amifostin jako antioxidant chrání buňky selektivně, ve smyslu prevence maligního zvratu. Amifostin má ochranný účinek na epitelální buňky, avšak pro jeho časté vedlejší účinky (nauzea, hypotenze) je jeho využití diskutabilní. **Růstový faktor stimulující keratinocyty** (Palyfermin) je velice účinná látka, která stimuluje dělení a zrání epitelálních buněk, kromě výborného terapeutického účinku má také negativní vedlejší účinky, jako je potenciace maligního zvratu prekanceróz. V neposlední řadě to jsou **růstové faktory** dnes plně využívané po transplantaci kostní dřeně, v přesně stanovených léčebných algoritmech G-CSF + GM-CSF (granulocyte colony stimulating factor + granulocyte macrophage colony stimulating factor).

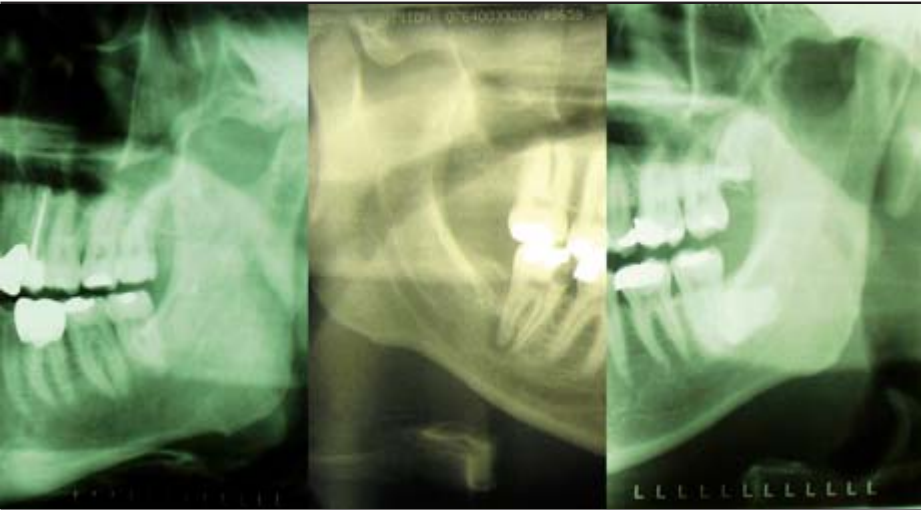
Léčba bolesti při projevech orální mukositivity

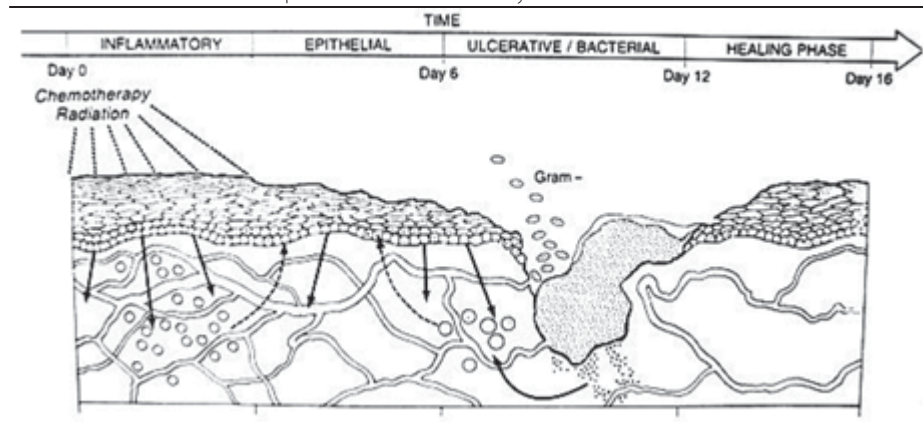
Orální mukosita se vyznačuje celkovým diskomfortem dutiny ústní, tedy hlavně bolestivostí, jejíž intenzita je přímo úměrná jejímu stupni postižení. Při lehkém postižení orální sliznice, dle klasifikace WHO, využíváme **lokálně aplikovanou anestetika** (Benzidamin – protizánětlivé agens s anestetickým účinkem, Xylocain gel, Lidocain). Při závažných orálních mukositidách jsou často využívány systémově aplikované **opiáty**.

Diskuze

V letech 2006–2009 na Hematoonkologické klinice a klinice ústní, čelistní a obličejové chirurgie Fakultní nemocnice Olomouc jsme prováděli výzkum zaměřený na orální zdraví hematoonkologických pacientů. Zaměřili jsme se na dokonalou stomatologickou přípravu pacienta před

Obrázek 2. Stomatologická příprava pacienta před transplantací krvetvorných buněk



Obrázek 3. Náznorné schéma průběhu orální mukositivity v horizontu 14 dní

autologní transplantací krvetvorných buněk a následnou péčí dutiny ústní během a po myeloablativní chemoterapii. V práci jsme upozornili na využití hladiny neutrofilů ve slině jako vedlejšího diagnostického markeru v diagnostice při hojení štěpu. Do studie bylo zařazeno celkem 45 pacientů. Nemocní byli léčeni dle ustanovených léčebných protokolů pro ne-hodgkinské lymfomy, Hodgkinovu nemoc a mnohočetný myelom (13).

Z výsledků naší studie bylo zřejmé, že pacienti trpěli v průběhu chemoterapie převážně lehkými orálními mukositidami. Druhý a třetí stupeň orální mukositivity podle NCI-CTC se vyskytoval u pacientů léčených kombinovanou chemoterapií a při nulových hladinách neutrofilů ve slině a krvi. Právě u pacientů léčených kombinovanou chemoterapií pro ne-hodgkinský a Hodgkinův lymfom byla doba trvání orálních mukositid delší. Potvrdili jsme, že závažnost slizničního poškození je tedy úměrná toxicitě myeloablativní chemoterapie. V této souvislosti můžeme také upozornit na protektivní schopnost neutrofilů, kdy po vzestupu jejich hladiny ve slině došlo k rychlému ústupu klinických příznaků orální mukositivity.

Otevřenou kapitolou zůstává radikalita stomatologické přípravy pacientů před transplantací krvetvorných buněk a chirurgickými výkony. Zdá se, že při plánování této přípravy by měl být zohledněn typ transplantace a agresivita předpokládané chemoterapie. Striktně radikální postup lze doporučit u pacientů před alogenní transplantací krvetvorných buněk. Naše zkušenosti potvrzují názor Starosty a Fabera (14), že před autologní transplantací krvetvorných buněk je možno postupovat s menší radikalitou: není tedy nutné extrahovat zuby, byť endodonticky ne zcela dokonale ošetřené, které nemají rentgenologicky prokazatelný periapikální nález. V každém případě je důležité vyloučit rizika mechanické iritace měkkých tkání ostrými hrana-

mi zubů, protéz, popřípadě zubním kamenem a předejít tak vzniku slizničních lézí.

Orální mukositivity jako komplikace myeloablativní chemoterapie se nejčastěji manifestují na bukální sliznici a na spodině dutiny ústní a jazyka. Sliznice tvrdého patra a gingivy jsou vůči toxickému působení cytostatik relativně odolné. Vyvolávajícím momentem ohraňovaných slizničních lézí může být také mechanické dráždění ostrými okraji zubů, jejich kořenů nebo zubních náhrad. Významnou roli hraje samozřejmě i sekundární infekce bakteriálního, virového nebo mykotického původu.

Literární údaje z poslední doby naznačují, že v patogenezi orálních mukositid se neuplatňuje pouze toxický vliv radioterapie a chemoterapie na dělení buněk. Zdá se, že z hlediska patogenese má orální mukositis 4 biologická stadia (obrázek 3) (15):

- iniciální stadium
- stadium progrese
- stadium ulcerace
- stadium hojení

Nejednotnost hodnotících schémat užívání při klasifikaci orálních mukositid neumožňuje korelaci mezi závažností toxických účinků myeloablativní chemoterapie a efektivitě léčby. Nejčastěji užívaná jsou schémata WHO a NCI – CTC (16).

Standardní součástí prevence a léčby orálních mukositid je použití orálních antiseptik. V literatuře byla na toto téma publikována řada prací, jejichž závěry nejsou zcela jednoznačné. Např. Vokurka a spol. nenalezli rozdíly mezi použitím jodidových preparátů jako orálních antiseptik ve srovnání s fyziologickým roztokem (7). Preparát Listerine (Pfizer), který jsme použili u našich pacientů, je antiseptikum složené z esenciálních olejů (thymol, eucalyptol, methyl salicylát, mentol) a alkoholu. Antibakteriální mechanismus jeho účinku je založen na blokádě

buněčného metabolismu (5). K tomu přistupuje ještě účinek antimykotický a antivirový. Listerine přitom nenarušuje rovnováhu bakteriální flóry dutiny ústní a nezabarvuje sklovinu zubů při dlouhodobém užívání.

Rovněž využití zkráceného cyklu kryoterapie v prevenci orální mukositivity prováděné oblémy kostkami ledu 15 minut před chemoterapií, 15 minut v průběhu chemoterapie a 30 minut po chemoterapii se ukázalo být dostatečně účinné. Je tedy možno souhlasit s názorem, že dlouhodobá kryoterapie by byla pro pacienta zbytečně zatěžující (17–20).

Komplementární možností léčby orálních mukositid jsou měkké lasery (4), aplikované na oblast slizničních lézí, případně vitamin A a E, které jsme u našich pacientů nevyužili (10). V zahraničí se v poslední době osvědčilo také systémové podání Paliferminu, růstového faktoru keratinocytů. Ten má bohužel také významné negativní vedlejší účinky, jako je možnost indukce karcinomu tlustého střeva u familiární polypózy (21). Navíc jeho použití je v současné době finančně neúnosně náročné.

Závěr

Výsledkem dobré spolupráce mezi stomatologem a hematologem je nejen snížení frekvence a závažnosti výskytu orálních mukositid, ale i eliminace rizika potenciálních odontogenních komplikací léčby. Orální zdraví může i v této souvislosti sloužit jako indikátor celkového zdravotního stavu pacienta.

Literatura

1. Bartáková V. Problémy stomatologického ošetřování u vybraných skupin rizikových pacientů. Čs Stomatologie 1986; 4: 255–260.
2. Rubenstein E, Peterson D, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for prevention and treatment of cancer therapy – induced oral and gastrointestinal mucositis. Cancer 2004; 100: 2026–2046.
3. 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.
4. Cowen D, Tardieu C, Schubert MM, et al. Low energy helium-neon laser in prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplantation – results of double blind randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 38: 367–703.
5. Miller TF, Silva A, Ferreira SM, Jabra-rizk MA, Kelley JL, Depaola LG. Efficacy of Listerine antiseptic in reducing viral contamination of saliva. J Clin Periodontol 2005; 32: 341–346.
6. Minah GE, Depaola LG, Overholser CD, Miller TF, Niehaus C, Lamm RA, Ross NM, Dills SS. Effects of 6 months use of an antiseptic mouthrinse on supragingival dental plaque microflora. Journal of Clinical Periodontology 1989; 15: 347–352.
7. Vokurka S, Bystřická E, Koza V, et al. The comparative effects of providone-iodine and normal saline mouthwashes on oral mucositis in patients after high-dose chemotherapy.

py and APBSCT – results of a randomized multicentre study. Support Care Cancer 2002; 13: 554–558.

8. Walker C, Clark W, Tyler K, Ross N, Dill S. Evaluation of microbial shifts following long-term antiseptic mouthrinse use. Journal of Periodontology 1997; 48: 646–649.

9. 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 Transplantation 2006; 37: N966.

10. Wolfgang J. Köstler Hejna M, Catharina W, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: opinions for prevention and treatment. CA Cancer J Clin 2001; 51: 290–315.

11. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al. Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. Cancer 2007; 109: 820–831.

12. Perteson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Recommendations. Annals of Oncology 2009; 20: 174–177.

13. Pink R, Vondráková J, Tvrđý P, Michl P. Salivary neutrophils level as an indicator of bone marrow engraftment. Biomedical papers 2009 Dec; 153(4): 263–269.

14. Starosta M, Faber E. Stomatitis u nemocných po autologní transplantaci hemopoetických kmenových buněk. Praktické zubní lékařství 2000; 48: 131–136.

15. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. Oral Oncol. 1998; 34: 39–43. Fine, D.H. Mouthrinses as adjunct for plaque and gingivitis management. A status report for the American Journal of Dentistry 1988; 1: 259–263.

16. 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: 1735–1738.

17. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, et al. Oral cooling (cryotherapy), and effective treatment for prevention of 5-fluorouracil induced stomatitis. Eur. J. Cancer B. Oral Oncology 199; 30B: 234–236.

18. Mahood DJ, Dose AN, Loprinzi CL, et al. Inhibition of 5-fluorouracil – induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol 1991; 9: 449–452.

19. Mori T, Yamazaki R, Aisa Y, Nakazato T, Ikeda Y, Okamoto S. Brief 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.

20. 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.

21. 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.

MUDr. Richard Pink, Ph.D.

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie

FN a LF UP Olomouc

I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc

richard.pink@seznam.cz
