

Radiomukozitis

neprijetna težava pri obsevanju raka glave in vratu



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

INSTITUTE
OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Avtor: prof. dr. Primož Strojan, dr. med.

Izdal: Onkološki inštitut Ljubljana

Pripravo in tisk knjižice omogočilo podjetje: Angelini Pharma d.o.o.

Oblikovanje in postavitvev: Directa, d.o.o.

Tisk: R-tisk

Naklada: 2000 izvodov

Datum izdaje: oktober 2018

Oznaka: RT/URL/2018/1

Uvod str. **4**

1. Osnovne informacije str. **5**

2. Nastanek oralnega mukozitisa str. **7**

3. Značilnosti oralnega mukozitisa str. **10**

4. Preprečevanje in zdravljenje oralnega mukozitisa str. **13**

Z radio(kemo)terapijo zdravimo velik del bolnikov z rakom glave in vratu. Pri tem je obsevan pomemben del sluznic ustne votline in žrela. Nastalo poškodbo sluznic imenujemo radiomukozitis oz. zaradi mesta nahajanja tudi oralni mukozitis ali stomatitis.

Radiomukozitis različne stopnje intenzivnosti se razvije pri skoraj vseh z radio(kemo)terapijo zdravljenih bolnikih z rakom glave in vratu. Težave, ki jih povzroča, vodijo predvsem v motnje žvečenja, požiranja in govora ter pomembno krnijo kakovost bolnikovega življenja. Težje oblike radiomukozitisa zahtevajo prekinitev zdravljenja, kar zmanjšuje možnosti za ozdravitev, začasno ali delno ozdravitev maligne bolezni.

S pojmom radiomukozitis opišemo stanje sluznice, povzročeno z žarki ionizirajočega sevanja med zdravljenjem z obsevanjem – radioterapijo. Kadar se nanaša na sluznico v ustni votlini in priležnem delu žrela, govorimo o oralnem mukozitisu ali stomatitisu.

Oralni mukozitis ali stomatitis – kaj je to?

Je akutno nastalo vnetje sluznice ustne votline in ustnega dela žrela. Povzroča neprijetne občutke, od pekočine do hujše bolečine, ki otežijo žvečenje, požiranje in govor.

Kaj ga povzroča?

Oralni mukozitis je najpogostejši neželeni učinek obsevanja (radioterapije) raka glave in vratu, kamor prištevamo maligne tumorje ust, žrela, grla, nosne in obnosnih votlin ter velikih žlez slinavk (obušesne, podčeljustne, podjezične), širše pa tudi ščitnice ter kože tega področja.

Drugi pomemben vzrok oralnega mukozitisa je kemoterapija. Večina kemoterapevtikov, ki se uporabljajo v onkologiji, je zmožna povzročiti ali vsaj prispeva k nastanku oralnega mukozitisa.

Sočasno zdravljenje z radioterapijo in

sistemske terapije – konkomitantna radiokemoterapija povečuje tveganje za nastanek oralnega mukozitisa. K razvoju oralnega mukozitisa prispevajo tudi naslednja zdravila in stanja:

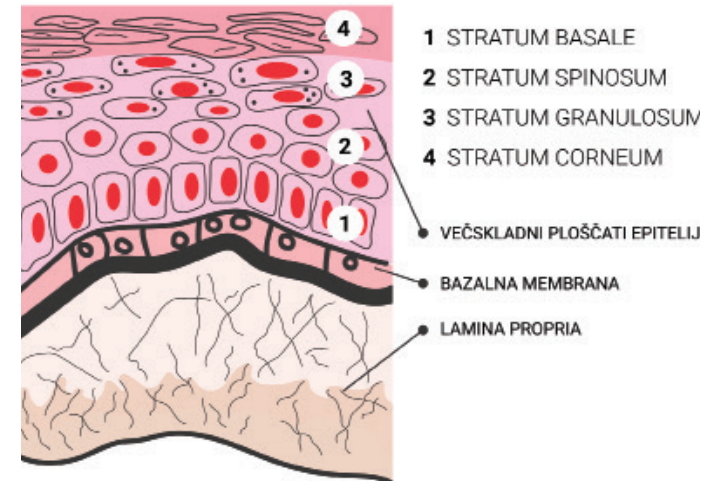
- zdravila, ki zmanjšujejo izločanje sline in povzročajo občutek suhih ust,
- peridontalna bolezen,
- stanje slabšega delovanja imunskega sistema (imunosupresija),
- starost (otroci in starostniki so dovzetnejši za razvoj oralnega mukozitisa),
- slaba ustna higiena,
- slabo prilegajoča zobna proteza,
- neustrezna prehranjenost in dehidracija,
- pridružene bolezni (sladkorna bolezen),
- uživanje alkohola in kajenje.

Kako pogosto se pojavlja?

Pogostnost pojavljanja in stopnja oralnega mukozitisa je odvisna od:

- velikosti celokupnega odmerka radioterapije, ki je odvisen od namena obsevanja (celokupni odmerek je večji, kadar je bolnik zdravljen z namenom ozdravitve in je radioterapija osnovno zdravljenje oz. je manjši, kadar je obsevanje dopolnilno zdravljenje po operaciji ali kadar je namen radioterapije paliativen, tj. zmanjšati tumor in s tem težave, ki jih ta povzroča);
- režima obsevanja tj. na kako velike dnevne odmerke je razdeljen celokupni odmerek in koliko takih odmerkov dnevno prejme bolnik (običajno so bolniki obsevani z enim dnevnim odmerkom velikosti 2 Gy [Gray – enota za odmerek ionizirajočega sevanja], pet zaporednih dni v tednu);
- morebitnega dodatka kemoterapije (konkomitantna radiokemoterapija);
- prisotnosti zgoraj naštetih zdravil in stanj.

Oralni mukozitis se pojavi pri kar 80 do 90 % bolnikov z rakom glave in vratu, ki so zdravljeni z radioterapijo. Napredovalo obliko mukozitisa z razjedami v sluznici ima tretjina teh bolnikov. Uporaba bolj agresivnih režimov obsevanja (predvsem uporaba več kot enega dnevnega odmerka) in dodatek kemoterapije (konkomitantna radiokemoterapija) povečata ta delež na več kot 50 %.



Slika 1: Sestava sluznice s poroženevajočim epitelijem

Sluznico sestavlja vrhnji sloj ali epitelij (vrhnjica), ki nalega na sluznici lastno plast (lat. lamina propria mucosae) v kateri so vezivo, žilno in limfatično mrežje, gladkomišična vlakna in žleze.

Te s svojimi izločki skrbijo, da je sluznica primerno vlažna. Med obema se nahaja t. i. bazalna membrana, ki predstavlja prvo mehansko prepreko širjenju malignih celic iz epitelija v globlje ležeča tkiva.

Epitelij v ustni votlini in žrelu je večplasten. Odvisno od stopnje poroženelosti, je plasti več (poroženevajoči epitelij, 4 sloji) ali manj (neporože-

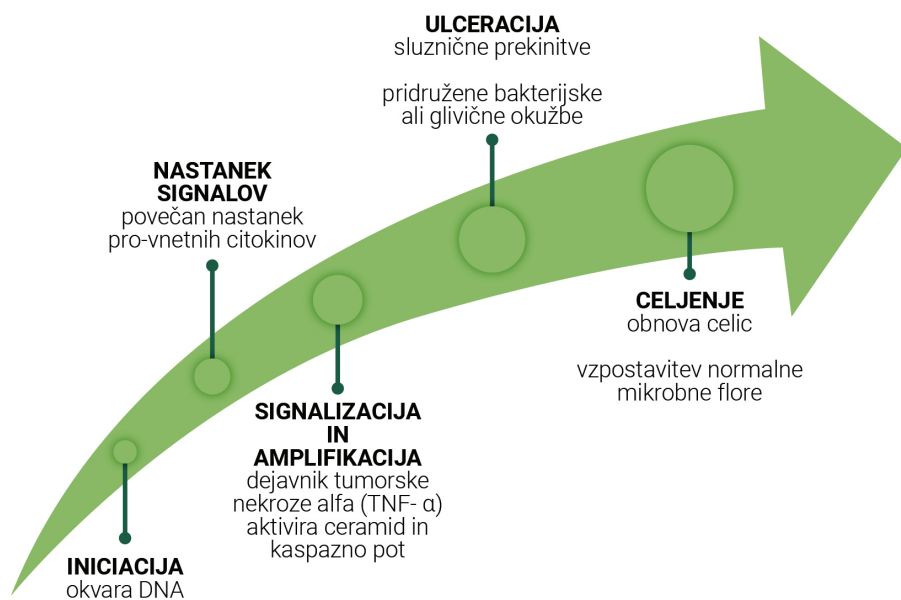
nevajoči epitelij, 2 sloja). V obeh primerih je temeljni sloj t. i. bazalna plast (lat. *stratum basale*), ki nalega na bazalno membrano in je sestavljena iz zarodnih celic, ki se živahno delijo. Tu nastajajo nove, še nezrele celice, ki se pomikajo skozi višje ležeče plasti proti površini. Na tej poti v procesu diferenciacije zorijo, kar pomeni, da se usposobijo za vlogo, ki jim je namenjena. V primeru epiteljskih celic je to zaščita pod njimi ležečih celic oz. tkiv pred škodljivostmi iz okolice. Na površini epitelija se torej nahajajo le zrele celice, ki se ne razmnožujejo več, pač pa po določenem času odmrejo in se odluščijo. Njihovo mesto zasedejo nove celice, ki so pripravele iz spodnjih plasti epitelija.

Kaj se zgodi med obsevanjem?

Nastanek oralnega mukozitisa je stopenjski proces. Na molekularni ravni prvi korak predstavlja okvara DNK molekule v celicah bazalnega sloja epitelija.

V naslednjih korakih se iz celic kot odgovor na poškodbo sproščajo različne snovi, ki spodbujajo vnetje, ki sprva povzroča le rdečino sluznice (5. do 7. dan po začetku radioterapije), v nadaljevanju pa tudi oteklino in občutek pekočine oz. bolečino.

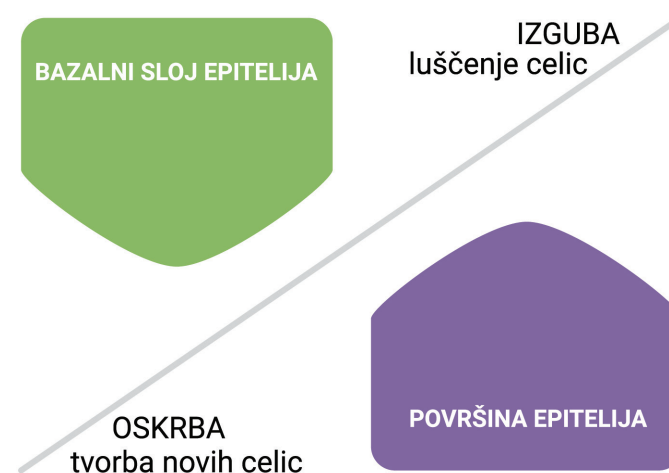
S poglobljanjem vnetja prihaja do prekinitev v epiteliju, ki se kažejo kot boleče razjede na površini sluznice (konec 2. tedna po začetku radioterapije). Te predstavljajo vstopno mesto za bakterije in glive ter razvoj pridružene (sekundarne) okužbe. Na koncu, po prekinitvi obsevanja in odsotnosti škodnega dejavnika, sledi faza celjenja: veriga negativnih dogodkov je prekinjena, kar omogoča obnovo epitelija in vzpostavitev normalne mikrobne flore v ustih.



Slika 2: Stopnje v razvoju in sanaciji radiomukozitisa

Na celični ravni je osnovni mehanizem nastanka sluznične poškodbe neravnovesje med nastajanjem novih celic v bazalnem sloju epitelija (njihovo število se zmanjšuje, ker umirajo zaradi sevalne poškodbe) in izgubo – luščenjem zrelih celic na površini epitelija. Ko se zaradi zmanjšanja »pritoka« celic iz spodnjih plasti epitelija ravnovesje nagne na stran izgube zrelih celic na površini epitelija, se na njej pojavijo sprva manjše in plitve prekinitve, ki se v nadaljevanju lahko širijo, zlivajo med seboj in poglobljajo v obsežne in globoke razjede. Ali se bodo pojavile razjede na sluznici in kdaj, je odvisno od trajanja zoritvenega cikla celic v bazalnem sloju epitelija oz. življenjske dobe zrelih celic in

intenzivnosti zdravljenja (celokupni odmerek in režim obsevanja, dodatek kemoterapije): običajno se pojavijo 10–14 dni po začetku radio(kemo)terapije. Večina nastalih razjed se po prekinitvi obsevanja zaceli v obdobju 2–4 tednov. Celjenje je rezultat uspešne obnove razdelka zarodnih celic v bazalni plasti epitelija, ki po zaključenem procesu zorenja zapolnijo vrzeli na površini sluznice. Sluznična poškodba je torej običajno akutna in obnovljiva. Le zelo globoke in obsežne razjede se ne zacelijo na opisani način, temveč se na poškodovanem mestu razraste vezivo. V tem primeru pravimo, da je okvara sluznice kronična.



Slika 3: Nastanek razjed v sluznici je rezultat izgube ravnovesja med nastajanjem novih celic v bazalnem sloju epitelija in izgubo zrelih celic s površine epitelija

3. Značilnosti oralnega mukozitisa

DELITEV

Glede na stopnjo izraženosti razdelimo oralni mukozitis na več stopenj, ki sledijo časovnemu poteku dogodkov in s tem intenzivnosti mukozitisa.

Temu so prilagojena tudi priporočila za preventivno in terapevtsko ukrepanje.



Slika 4: Stopnje oralnega mukozitisa in ukrepi

Znaki in simptomi

Vnetje sluznic v ustni votlini in žrelu se kaže z rdečino in oteklino, ki se pojavita 5 do 7 dni po začetku obsevanja. Občutek sprva nežne pekočine ob stopnjevanju vnetja, predvsem pa s pojavom razjed po sluznici, preide v različno hudo bolečino.

Ta je še posebej izražena pri govoru, žvečenju in požiranju hrane, tekočine ali sline oz. je posledica gubanja poškodovane sluznice med govorjenjem in aktom požiranja.

Tem težavam se pridružuje delna ali popolna izguba občutka za okus (kar imenujemo hipogevzija in agevzija) zaradi obsevalne poškodbe celic v okušalnih brstičih jezika ali živčnih vlaken, ki jih oživčujejo. Ta v različni meri zmanjšuje željo po hrani. Naslednja, z obsevanjem povezana težava, ki vpliva na potek radiomukozitisa, so spremembe v količini in sestavi sline, ki jo tvorijo žleze slinavke v obsevanem delu sluznice. Te se pojavijo že po prvih nekaj odmerkih obsevanja: poveča se količina izločene sline, ki postane gostejša in lepljiva, zmanjša se stopnja njene kislosti.

Kakšne so posledice?

Vsekakor je kakovost življenja bolnika z oralnim stomatitisom pomembno okrnjena. Prva stopnja, za katero je značilna pordelost sluznice, poteka običajno brez simptomov, čeprav bolniki lahko slabše prenašajo vročo in pekočo hrano. Napredovanje oralnega mukozitisa povečuje tveganje za nastanek krvavitev sluznice, občutka suhih ust (kar imenujemo kserostomija) in okužbe (ki je lahko bodisi lokalna, omejena na ustno votlino in žrelo, ali sistemska).

Izguba vlažilnih in čistilnih lastnosti sline (zaradi spremenjene konsistence) ter izguba njene zaščitne (baktericidne) vloge, ki sama po sebi pospešujeta razvoj in prispevata k poglobljanju oralnega mukozitisa, imata pomembne posledice:

- slina se lepi na zobe in sluznico (težko jo je izpljuniti ali požreti, kar prispeva k nastanku zobnih oblog, v katere se ujamejo ostanki hrane in ki predstavljajo ugodno gojišče za bakterije in glive);
- spremeni se sestava ustne mikroflore (poveča se delež anaerobnih bakterij, razraščati se pričnejo glive, kot npr. *Candida albicans*), kar povečuje nevarnost za nastanek očitnih okužb v ustih in žrelu; ob prisotnih razjedah in zmanjšanju števila belih krvnih teles (levkocitov) v krvi bolnikov, zdravljenih s kemoterapijo, se poveča tveganje za razvoj življenje ogrožajoče sistemske okužbe (sepsa).

4. Preprečevanje in zdravljenje oralnega mukozitisa

Ustrezna kondicija (stanje zdržljivosti) bolnika je predpogoj za uvedbo ustreznega onkološkega zdravljenja, ki je praviloma dolgotrajno, agresivno in izčrpavajoče. Ker oralni mukozitis skoraj vedno spremlja bolj ali manj izražena bolečina in motnje okusa, je otežen oz. zmanjšan vnos hrane in tekočin. Posledici sta dehidracija z zapleti v delovanju srčnožilnega sistema in dihal, predvsem pa neustrezen vnos hranil, ki vodi v hujšanje bolnika in do sprememb v sestavi telesa (upad mišične mase), v slabokrvnost, utrujenost in upad volje do hrane, zdravljenja in življenja nasploh.

K nastanku teh težav lahko pomembno prispevajo tudi znaki in simptomi, ki so posledica razraščanja samega tumorja: bolečina in zakrčenost žvečnih mišic; nezmožnost nošenja zobne proteze; vraščanje tumorja v jezik ali mišice požiralke, kar otežuje žvečenje in obračanje hrane v ustih ter kontrolirano napredovanje bolusa po prebavni poti v želodec; delna ali popolna zapora za prehod hrane in tekočin.

Po nekaterih ocenah naj bi znašal delež bolnikov z rakom glave in vratu, ki potrebujejo prehrabno podporo med zdravljenjem z radio(kemo)terapijo, preko 90 %.

Napredovale oblike oralnega stomatitisa (predvsem stopnja III in vedno stopnja IV) lahko resno ogrozijo potek radio(kemo)terapije oz. zahtevajo začasno ali trajno prekinitev zdravljenja, kar negativno vpliva na njegovo učinkovitost in zmanjšujejo bolnikove možnosti za uspešno ozdravitev, začasno ali delno ozdravitev bolezni.

Izpeljava radio(kemo)terapevtskega zdravljenja v predvidenem času in s predpisanim odmerkom je pogoj za doseg zastavljenega cilja, bodisi uničenja tumorja – ozdravitve ali njegovega učinkovitega zmanjšanja – paliacije.

Preprečevanje

Nastanka oralnega mukozitisa pri obsevanih bolnikih se ne da popolnoma preprečiti, lahko pa odložimo nastanek in omilimo njegov potek ter zmanjšamo že nastale težave. Priporočeni preventivni ukrepi so usmerjeni v izboljšanje ustne higiene ter so enostavni in poceni. Tudi izdelki, ki se uporabljajo v ta namen, so široko dostopni v drogerijah in v lekarnah (zanje ni potreben zdravniški recept):

- pregled in popravilo zobovja s puljenjem okvarjenih zob (pregled je del diagnostičnega postopka; puljenje zob je potrebno opraviti najmanj 10 dni pred začetkom radio(kemo)terapije);

- redno in natančno čiščenje zob po vsakem obroku (z uporabo majhnih in zelo mehkih zobnih ščetk ter otroških zobnih past z vsebnostjo fluora; agresivni načini čiščenja z uporabe zobne nitke in električne zobne prhe se zaradi možnosti poškodb medzobnih prostorov odsvetuje);

- omejeno nošenje zobne proteze in njeno skrbno čiščenje po vsakem obroku (ker draži sluznico, povzroča mehanske poškodbe in ovira njeno čiščenje, naj se nosi le ob hranjenju ali v družbi);

- čiščenje sluznic z grgranjem mlačnega kamiličnega čaja z dodatkom sode bikarbne ali fiziološke raztopine (dodatek ene žlice sode ali kuhinjske soli na 1 liter tekočine) vsako polno uro oz. vsaj enkrat preko noči (uporaba ustnih vodnic za osvežitev zadaha se zaradi možnosti dodatnega draženja sluznice odsvetuje);

- redno vlaženje sluznice zjutraj in zvečer, po potrebi tudi čez dan, z nanosom oljčnega olja ali z inhalacijo kamiličnih par ali par fiziološke raztopine (te mehčajo obloge zasušene sluzi na sluznici, ki jih je zato lažje odstraniti in izpljuniti);

- čiščenje jezika (odstranjevanje oblog) s pomočjo zobne ščetke ali ustne gobice in ob sočasni uporabi sode bikarbne ali oljčnega olja.

Poleg skrbi za ustno higieno so za preprečevanje oralnega mukozitisa pomembni še naslednji ukrepi:

- opustitev kajenja (kajenje suši sluznico in stopnjuje obstoječe težave, hkrati pa zmanjšuje učinkovitost radioterapije);
- zaužita hrana naj bo primerno mlačna in nezačinjena oz. prilagojena zmožnosti žvečenja in požiranja, da ne bo povzročala dodatnega draženja ali novih poškodb sluznice ter spodbujala nastanka kariesa);
- vnos zadostne količine tekočin za zagotovitev ustrezne hidracije telesa in vlažnosti sluznic (dnevno do 2 litra vode ali nesladkanega čaja; pitje gaziranih pijač in alkohola se zaradi draženja in sušenja sluznice odsvetuje);
- terapija z nizkoenergijskim laserjem.

Zdravljenje

Zmanjševanje težav, ki so posledica radiomukozitisa stopenj II do IV, dosežemo s kombinacijo doslednega izvajanja zgoraj naštetih preventivnih ukrepov, uporabe zdravil, medicinskih pripomočkov ter intenzivne prehranske podpore s strokovnim svetovanjem.

Zdravljenje je v domeni medicinskega osebja in vključuje zdravila, ki so na voljo brez recepta ali pa jih predpiše zdravnik na recept. Pri težjih oblikah oralnega stomatitisa so zaradi njegovega negativnega vpliva na prehranjenost in funkcijsko sposobnost organizma potrebne redne kontrole krvne slike in biokemičnih parametrov za pravočasno prepoznavo odklonov od normalnega stanja in ukrepanje.

V to skupino spadajo tudi nekatera zdravila, ki so dostopna v lekarnah brez recepta in vsebujejo učinkovine, ki pospešujejo obnovo sluznice ali antibakterijske encime.

Zdravila in medicinski pripomočki:

- zdravila in medicinski pripomočki, ki se uporabljajo pri vnetjih v ustni votlini (v obliki različnih raztopin ali tablet, pastil, praškov, gelov ali ustnih vodíc);
- protibolečinska zdravila – analgetiki za lokalno (v obliki gela, praška, raztopine) in sistemsko uporabo (v obliki kapljic, kapsul, tablet, svečk ali obližev; iz skupine nesteroidnih antirevmatikov ali opioidov);
- protimikrobna zdravila – antibiotiki in antimikotiki (ob znakih okužbe; v obliki gela, raztopine, tablet in kapsul).

Prehranska podpora:

- zagotovitev poti za vnos zadostne količine hrane in tekočin (zaželen je vnos skozi usta, ki edina vzdržuje ustrezno aktivnost mišic požiralnega aparata; kadar to ni mogoče je potrebno vstaviti nosno-želodčno cevko ali kirurško oz. endoskopsko izdelati odprtino v trebušni steni – stoma za vnos hrane neposredno v želodec; omejen čas je mogoče dodajanje hrane preko katetra v žilo);
- uporaba visokokaloričnih živil za posebne zdravstvene namene, ki jih je mogoče zaužiti skozi usta, preko nosno-želodčne cevke oz. stome;
- uporaba infuzijskih raztopin za parenteralno prehrano za kritje potreb po posameznih skupinah hranil;
- individualno prehransko svetovanje z izdelavo prehranskega načrta.

