

# Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego wywołane leczeniem przeciwnowotworowym

*Stephen T. Sonis*

Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2010, 4: 26–30.

**Dr Sonis,**  
Harvard-Farber Cancer Center,  
Brigham and Women's Hospital,  
Boston, Massachusetts,  
Stany Zjednoczone.

**Adres do korespondencji:**  
Dr Stephen Sonis, Brigham and  
Women's Hospital,  
75 Francis Street,  
Boston, Massachusetts,  
USA;  
e-mail: ssonis@partners.org

## CEL PRACY

Objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego są częstymi działaniami niepożądanymi różnych form leczenia cytotoksycznego z powodu nowotworu złośliwego. Najczęstszym z tych objawów jest zapalenie błon śluzowych przyczyniające się do wystąpienia różnych dolegliwości upośledzających jakość życia chorego oraz wpływające na tolerancję leczenia przeciwnowotworowego i korzystanie ze świadczeń zdrowotnych. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie zakresu, czynników ryzyka, patofizjologii i możliwości leczenia chorych na zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego.

## OSTATNIE ODKRYCIA

W ostatnim dziesięcioleciu znacząco zmieniono dotychczasowy model wyjaśniający powstawanie stanu zapalnego błony śluzowej. Obecnie wiadomo, że na zapalenie błony śluzowej składa się szereg złożonych zdarzeń biologicznych, które ostatecznie prowadzą do zakłócenia integralności przewodu pokarmowego. Poznano czynniki ryzyka zapalenia błony śluzowej związane z jej biologią. Duże nadzieje wiąże się ze strategiami leczenia, dla których punktem uchwytu są szlaki przemian typowe dla zapalenia błony śluzowej.

## PODSUMOWANIE

Uszkodzenie błony śluzowej pod wpływem napromieniania lub chemioterapii jest częstym i bolesnym działaniem niepożądanym zaburzającym jej czynność. Coraz lepsze zrozumienie patofizjologii tego schorzenia pozwala wyodrębnić liczne punkty uchwytu dla leczenia mającego na celu złagodzenie objawów.

## SŁOWA KLUCZOWE

nowotwór, chemioterapia, zapalenie błony śluzowej, promieniowanie, toksyczność

## WPROWADZENIE

Praktycznie każdy odcinek przewodu pokarmowego jest podatny na nagłe i przewlekłe uszkodzenie spowodowane radiochemioterapią lub radioterapią, stosowanymi w leczeniu chorych na nowotwory. Od dawna wiadomo, że konwencjonalne leki cytotoksyczne, np. irynotekan, metotreksat i 5-fluorouracyl (5-FU), uszkadzają błonę śluzową, co powoduje wystąpienie wielu objawów, takich jak owrzodzenia jamy ustnej, ból gardła i ból podczas połykania, zaburzenia połykania, nudności, wymioty oraz biegunka.<sup>1</sup> Napromienianie chorych na nowotwory układu przewodu pokarmowego lub sąsiadujących z nim narządów także uszkadza błonę śluzową powodując owrzodzenia jamy ustnej, krtaniowej, części gardła, przełyku i jelit połączone z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej, przełyku, żołądka i jelit oraz odbytnicy. Chociaż mechanizmy działania nowych leków przeciwnowotworowych znacznie się różnią, wiele z nich niekorzystnie wpływa na przewód pokarmowy. Takimi lekami są m.in. inhibitory celu rapamycyny u ssaków (mammalian target of rapamycin, mTOR),<sup>2</sup> inhibitory kinaz<sup>3</sup> oraz leki o ukierunkowanym działaniu.<sup>4</sup>

W przeszłości częstość występowania toksycznych objawów ze strony przewodu pokarmowego opisywano oddzielnie dla poszczególnych odcinków. Staje się jednak jasne, że zmiany toksyczne rzadko występują pojedynczo. Zazwyczaj są to zespoły objawów wywołane podobnymi mechanizmami.<sup>5\*</sup>

Objawy toksyczne ze strony przewodu pokarmowego występują często. Chorzy skarżą się na ból jamy ustnej i gardła, zaburzenia mowy, nudności, wymioty oraz biegunkę. Częstość występowania takich dolegliwości jest różna w zależności od rodzaju chemioterapii, typu nowotworu, rodzaju radioterapii i innych czynników. Wiadomo jednak, że zgłaszana ogólna częstość występowania tych objawów jest prawdopodobnie zaniżona. Wśród toksycznych objawów ze strony przewodu pokarmowego najlepiej poznany jest prawdopodobnie zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, odzwierciedlające wiele zagadnień odnoszących się do przewodu pokarmowego.

Dane wykorzystywane w celu określenia częstości występowania poszczególnych objawów toksycznych uzyskano z trzech głównych źródeł: zdarzeń zgłaszanych przez praktykujących lekarzy, posługujących się powszechnie przyjętymi kryteriami toksyczności (takimi jak National Cancer Institute-Common Terminology Criteria [NCI-CTC] skala v3), w których objawy toksyczne opisano jako działania niepożądane będące głównym przedmiotem badania, zgłaszanych przez praktykujących lekarzy zdarzeń wymienione w standaryzowanych skalach, w których ocena toksyczności jest głównym badaniem punktem końcowym, a także zdarzeń zgłaszanych przez chorych korzystających z narzędzi przygotowanych w celu oceny objawów.<sup>6</sup> Nie dziwi zatem duża niespójność i niezgodność tych opisów. Działania toksyczne zgłaszane okazjonalnie bardzo się różnią od zgłaszanych

działań niepożądanych będących przedmiotem badania. Na przykład częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej różni się aż o 100% w zależności od tego, czy jest opisywana jako skutek zastosowania pewnego schematu chemioterapii, czy wymaga interwencji i wówczas jest punktem końcowym badania oceniającego wpływ działania tego samego schematu. Jeszcze większe różnice pojawiają się między oceną częstości występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej przez lekarza a częstością bólów jamy ustnej i gardła zgłaszaną przez chorych.

Wykorzystując standardowe metody opisu toksyczności NCI i uznając, że zgłaszana częstość uszkodzenia błony śluzowej jest zawsze mniejsza od rzeczywistej, na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych można szacować, że ogólna częstość ciężkiego (NCI 3 i 4 stopnia) zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego wynosi około 5–15%.<sup>6</sup> Często ograniczanie zgłaszanych działań toksycznych do zdarzeń o znacznym nasileniu pomniejsza znaczenie łagodniejszych zmian klinicznych, mimo że przeszkadzają one choremu i upośledzają jakość jego życia. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej o różnym stopniu nasilenia występuje u blisko 40% chorych leczonych z powodu nowotworów umiejscowionych poza obszarem głowy i szyi. Natomiast wśród chorych na nowotwory jamy ustnej, ustnej części gardła, krtaniowej części gardła lub krtani leczonych standardowymi schematami radioterapii częstość występowania wrzodzącego zapalenia błony śluzowej przekracza 60% i praktycznie u każdego chorego na raka jamy ustnej można się spodziewać uszkodzenia błony śluzowej. Znaczne uszkodzenia tego typu występują też u większości chorych otrzymujących duże dawki chemioterapii ablacyjnej, np. towarzyszącej kondycjonującym schematom leczenia poprzedzającym przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

Ponieważ większość chorych na nowotwory otrzymuje cykliczne kursy chemioterapii, Elting i wsp.<sup>7</sup> ocenili częstość występowania zapalenia błony śluzowej jako funkcję odsetka kursów, podczas których u chorych pojawiły się podmiotowe i przedmiotowe objawy zapalenia. Zmiany zapalne błony śluzowej jamy ustnej wystąpiły w trakcie 22% spośród 1236 kursów chemioterapii, zmiany zapalne błony śluzowej żołądka i jelit podczas 7%, zaś oba te rodzaje zmian podczas 8% kursów. Ciężkie zapalenie błony śluzowej, za które uznano zmiany 3 lub 4 stopnia według NCI, obserwowano w trakcie 11% kursów.

Uszkodzenie błony śluzowej przez zastosowany schemat leczenia nie tylko wywołuje objawy, lecz również wpływa niekorzystnie na wynik leczenia z powodu nowotworu. Wynika to częściowo z niemożności pełnego opanowania poważnego zapalenia błony śluzowej, co zaburza optymalne leczenie przeciwnowotworowe. Następstwa zapalenia błony śluzowej, zwłaszcza występujące u chorych z niedoborem granulocytów, zwiększają wskaźniki chorobowości i umieralności. Poza skutkami klinicznymi powstają obciążenia ekonomiczne. Wśród chorych cyklicz-

nie otrzymujących chemioterapię koszty powodowane przez konieczność leczenia zapalenia błony śluzowej zwiększają się o 6000 USD,<sup>7</sup> a u chorych przyjmujących jednocześnie leki cytotoksyczne z powodu raka płuca lub nowotworów narządów głowy i szyi zwiększenie kosztów sięga 18 000 USD.<sup>8</sup> Główną przyczyną takich kosztów są częste pobyty w szpitalu chorych wymagających nawodnienia, leczenia przeciwbólowego i leczenia zakażeń.

#### RYZYKO ZAPALENIA BŁONY ŚLUZOWEJ

Wiadomo, że prawdopodobieństwo powstania toksycznych uszkodzeń błony śluzowej jest różne u poszczególnych chorych. Nie określono wprawdzie ostatecznie czynników ryzyka, ale wiele czynników zwiększało częstość występowania zapalenia błony śluzowej. Ogólnie wyróżniono wśród nich czynniki związane z leczeniem i czynniki związane z chorem.<sup>9</sup> Do pierwszej grupy zaliczono: rodzaj leku, jego dawkę, schemat podawania wlewów, skumulowaną dawkę promieniowania, dzienną dawkę frakcyjną promieniowania, obszar napromieniania oraz jednoczesne stosowanie chemioterapii i radioterapii. Na przykład irynotekan i 5-FU bardzo często wywołują biegunki, cisplatyna powoduje występowanie nudności i wymiotów u ponad 90% leczonych, a melfalan podawany w dużych dawkach zwiększa ryzyko powstania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej do ponad 50%.<sup>6</sup> Najważniejszymi czynnikami ryzyka są rodzaj i dawkowanie chemioterapii. Dlatego wśród chorych na raka języka poddawanych radiochemioterapii prawdopodobieństwo rozwoju zapalenia błony śluzowej sięga blisko 100%. Z drugiej strony, u chorego na raka dolnej części gardła radiochemioterapia stwarza tylko 50-procentowe ryzyko powstania takich zmian, ponieważ jama ustna znajduje się poza zasięgiem obszaru napromieniania. Za obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej uznaje się chorych poddawanych leczeniu przygotowującemu do przeszczepienia komórek macierzystych układu krwiotwórczego (hematopoietic stem cell transplant, HSCT).<sup>10</sup> Ryzyko jest duże w przypadku wielu schematów, zwłaszcza złożonych z napromieniania całego ciała i dużych dawek leków uszkadzających błonę śluzową jamy ustnej. W celu jego zmniejszenia transplantolodzy zaczęli wykorzystywać mniej toksyczne schematy, dzięki czemu częstość występowania zapalenia jamy ustnej znacznie się zmniejszyła. Dlatego u znakomitej większości chorych na nowotwory ryzyko wystąpienia zapalenia błony śluzowej zależy od czynników niezwiązanych ze schematem leczenia. W dużej mierze wiąże się ono z dawkowaniem leków i odpowiedzią. Zaczęto zatem powszechnie wykorzystywać strategię eskalacji dawkowania, by zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia błony śluzowej. Uszkodzenia błony śluzowej nasilają się w miarę kumulowania się dawki promieniowania i zwiększania dawki przypadającej na frakcję. Dlatego

stosowanie schematów hiperfrakcjonowania zwiększa ryzyko wystąpienia tego powikłania.

Czynnikami ryzyka związanymi z chorem są wiek, masa ciała oraz płeć.<sup>9</sup> Nie określono jednak ilościowo wpływu żadnego z nich na ryzyko. Wyjątkiem jest zależność od płci, bowiem kobiety są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych niektórych leków, np. 5-FU i metotreksatu.<sup>11</sup> Mniej uwagi poświęcono wpływowi współistniejących chorób na ryzyko powstawania zapalenia błony śluzowej, chociaż wiadomo, że niektóre z nich modyfikują szlaki przemian związane z patogenezą tego zapalenia. Na przykład Chen<sup>12</sup> oceniał chorych na łuszczycę i osoby dotknięte chorobą Addisona, które rozpoczęły leczenie z powodu białaczki. Założył, że wpływ łuszczycy na rozplęm nabłonka powinien zmniejszać ryzyko uszkodzenia błony śluzowej, natomiast występująca w przebiegu choroby Addisona skłonność do wytwarzania cytokin prozapalnych powinna zwiększać to ryzyko. Wyniki tego badania potwierdziły słuszność hipotezy autora, bowiem współistnienie łuszczycy zmniejszyło ryzyko wystąpienia zapalenia błony śluzowej o 77% w porównaniu z grupą kontrolną, zaś współistnienie choroby Addisona zwiększyło je o blisko 20%.

Coraz więcej dowodów przemawia za znaczącą rolą czynników genetycznych w występowaniu działań niepożądanych wywołanych leczeniem. Najdokładniej badano taką zależność dla genów związanych z metabolizmem leków cytotoksycznych. Schwab i wsp.<sup>13</sup> oceniali wartość przepowiadającą ryzyko toksycznego oddziaływania trzech polimorfizmów towarzyszących metabolizmowi fluorouracylu. Stwierdzili silną zależność między odmianami dehydrogenazy dihydropyrimidynowej (dihydroprymidine dehydrogenase, DPYD) a rozwojem zapalenia błony śluzowej u 683 badanych, choć czułość DPYD w wykrywaniu tych zmian była niewielka (7,7%). Spostrzeżenia innych autorów były podobne.

Chociaż wyniki tych badań dowodzą słuszności założenia, że ryzyko działań toksycznych jest w dużym stopniu uwarunkowane genetycznie, niedobory enzymatyczne są stosunkowo rzadkie. Często natomiast stwierdza się różnice w ekspresji genów związanych z biologicznymi szlakami przemian odpowiedzialnymi za działania toksyczne, w tym zapalenie błony śluzowej, zatem ich wpływ jest bardzo prawdopodobny. Obrazują to wyniki dwóch badań.

Jak wspomniano powyżej, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) wydaje się odgrywać rolę w rozwoju zapalenia błony śluzowej i innych zmian toksycznych, zaś wytwarzanie TNF- $\alpha$  u poszczególnych osób pozostaje pod wpływem wielu polimorfizmów. Bogunia-Kubik i wsp.<sup>14</sup> oceniali wpływ ekspresji TNFA\*1,2 na ryzyko powstawania zmian toksycznych, w tym zapalenia błony śluzowej, w populacji chorych poddanych alogenicznemu HSCT, i stwierdzili, że jego występowanie 17-krotnie zwiększa iloraz szans na powstanie uszkodzeń toksycznych. Ryzyko powodowane przez polimorfizm TNFA\*1,2 było ponad dwukrotnie większe niż ryzyko związane ze stosowaniem agresywnego schematu leczenia przygotowującego.

Powodowane przez leczenie uszkodzenia nabłonka mają wspólne mechanizmy patogenetyczne. Ambrosone i wsp.<sup>15</sup> oceniali zmiany skórne wywołane napromiowaniem u chorych na raka piersi. Skupili się wprawdzie na skórze, ale uzyskane przez nich wyniki są ważne w badaniach toksycznego oddziaływania na przewód pokarmowy. Jak już wspomniano, wolne rodniki tlenowe (reactive oxygen species, ROS) odgrywają ważną rolę w fazie inicjacji. Ambrosone i wsp. uznali zatem, że różnice w polimorfizmach kodujących S-transferazę glutationu, enzym chroniący przed działaniem ROS, mogą wpływać na rozległość zapalenia skóry wywołanego działaniem promieniowania. Podczas badania przeprowadzonego z udziałem niemal 500 chorych stwierdzili oni, że występowanie genotypu GSTP ponad dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia ostrych objawów toksycznego uszkodzenia skóry.

Poważne dowody świadczą, że zapalenie błony śluzowej nie jest chorobą zakaźną. Niemniej jednak wydaje się oczywiste, że flora bakteryjna błony śluzowej odgrywa wtórną rolę w jego rozwoju i przebiegu zarówno w jamie ustnej, jak i w jelicie. Owrzodzenia powstające w jamie ustnej są wtórnie kolonizowane przez miejscowe bakterie, zarówno Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne (Uzel NG, Socransky S, Hwang D i wsp. The potential of periodontal pathogens in the development of experimental radiation-induced mucositis. Informacja własna). Produkty bakterii kolonizujących ich ścianę komórkową przenikają do warstwy podśluzówkowej, zwłaszcza u chorych z owrzodzeniami, by pobudzać wydzielanie cytokin przez makrofagi. Chociaż u chorych z zaburzeniami czynności szpiku kostnego obserwowano zwiększenie liczny szczepów bakterii Gram-ujemnych, kolonie tworzą zarówno drobnoustroje Gram-dodatnie, jak i Gram-ujemne. Ocena ilościowa kolonizacji bakterii w owrzodzeniach powstałych w przebiegu zapalenia błony śluzowej ujawniła, że ich liczba gwałtownie się zwiększa po pojawieniu się owrzodzeń w jamie ustnej, nie poprzedzają one natomiast zmian w jamie ustnej. Ich liczba się zmniejsza wraz z gojeniem się owrzodzeń. Strategie leczenia przeciwbakteryjnego okazują się nieskuteczne.

Stringer i wsp.<sup>16</sup> opisali zmiany flory bakteryjnej przewodu pokarmowego zachodzące po chemioterapii. Polegały one przede wszystkim na przesunięciu mikroflory jelitowej po zastosowaniu 5-FU i zmniejszeniu liczby komórek kubkowych oraz zwiększeniu liczby takich komórek pozbawionych śluzu. Zdaniem autorów badania zjawiska te przyczyniają się do zmniejszenia ilości działającego ochronnie śluzu, co sprawia, że powstają warunki zwiększonej podatności na uszkodzenie.

#### PATOFIZJOLOGIA

W ubiegłej dekadzie znacznie lepiej poznano powstawanie uszkodzeń błony śluzowej pod wpływem działania leków przeciwnowotworowych lub radioterapii. Przyję-

ty od dawna wzorzec, zgodnie z którym uszkodzenie błony śluzowej jest po prostu skutkiem masowej śmierci gwałtownie dzielących się komórek prawidłowych, zastąpiono modelem, w którym zapalenie błony śluzowej powstaje w wyniku złożonej serii zdarzeń, których punktem kulminacyjnym jest śmierć komórek podstawnych nabłonka przewodu pokarmowego.<sup>17,18</sup> Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że patofizjologia uszkodzeń błony śluzowej wywołanych leczeniem jest podobna w całym przewodzie pokarmowym i, poza kilkoma drobnymi różnicami, jest taka sama po radioterapii i chemioterapii.

Dla ułatwienia zdarzenia opisano jako pięcioetapową sekwencję, zakładając, że zdarzenia biologiczne w rzeczywistości mogą nie mieścić się w tak wyraźnie określonych grupach.<sup>19</sup> Pierwsza faza, inicjacja, cechuje się śmiercią komórek klonogennych i powstawaniem ROS. Chociaż liczba szybko niszczonej komórek jest zbyt mała, by spowodować znaczące zmiany kliniczne, komórki te w połączeniu z ROS odgrywają kluczową rolę w wyzwalaniu serii zdarzeń biologicznych za pośrednictwem różnych szlaków, co ostatecznie powoduje niszczenie tkanek. W fazie pierwotnej odpowiedzi aktywacja czynników transkrypcyjnych, szlaków enzymatycznych oraz uszkodzenie miejscowej warstwy podśluzówkowej powodują nadekspresję genów, aktywację do 14 klasycznych szlaków sygnałowych oraz miejscowe zwiększenie aktywności enzymów, a wszystkie te czynniki prowadzą do uszkodzenia błony śluzowej. Na przykład aktywacja czynnika jądrowego  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) zwiększa wytwarzanie miejscowych cytokin prozapalnych, w tym IL-6 i TNF. Wolne rodniki, promieniowanie i chemioterapia aktywują syntazę ceramidu i sfingomielinidazę, co sprawia, że szlak ceramidu uzyskuje wpływ na stan żywotności błony śluzowej. Uszkodzenie tkanki łącznej i fragmentacja fibronektyny pobudzają makrofagi do wytwarzania metaloproteinaz. Skumulowany wpływ wszystkich wymienionych czynników powoduje nieodwracalne uszkodzenie macierzystych komórek błony śluzowej w nabłonku podstawnym. Dochodzi do apoptozy komórek, a tkanki nie są odnawiane, co nieuchronnie prowadzi do ich uszkodzenia. Liczne cząsteczki wytwarzane w fazie pierwotnej odpowiedzi na uszkodzenie działają jako sygnał zwrotny, wzmacniający i przyspieszający uszkodzenie błony śluzowej. Zatem TNF przekazuje sygnał wzmocnienia NF- $\kappa$ B i zapoczątkowuje szlak sygnałowy kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (mitogen activated protein kinase, MAPK). Ostatecznie wiele cząsteczek pośredniczących działa jako bodziec zwiększający i wzmacniający sygnał pierwotnego uszkodzenia (faza wzmocnienia sygnału).

Z perspektywy klinicznej najważniejsza jest faza powstawania owrzodzenia. Uszkodzenia błony śluzowej powodują ból w jamie ustnej oraz zaburzenia czynności jelit. Powstanie owrzodzeń zwiększa koszty zdrowotne i ekonomiczne związane z zapaleniem błony śluzowej.

To właśnie owrzodzenia nakazują zmianę dawek leków u takich chorych. Co ważne, faza powstawania owrzodzeń jest biologicznie dynamiczna. Jak już wspomniano, zmiany są kolonizowane przez bakterie, które nie bytują biernie na powierzchni owrzodzeń, lecz mogą przenikać do małych naczyń krwionośnych i powodować bakteriemię lub posocznicę. Produkty ściany komórkowej przenikają do warstwy podśluzówkowej, by pobudzić makrofagi do produkcji dodatkowych cytokin prozapalnych.

Z wyjątkiem sytuacji złożonych większość zapaleń błony śluzowej jamy ustnej ustępuje samoistnie po około 2-4 tygodniach od zaprzestania napromieniania lub po około 2 tygodniach od szczytowego nasilenia zmian zapalnych wywołanych chemioterapią. Zapalenie błony śluzowej jelita rozwija się zwykle szybciej, ale też szybciej ustępuje. Przyczyną takiej odmienności są różnice rodzajów nabłonka w przewodzie pokarmowym. Kinetyka uszkodzenia błony śluzowej w nabłonku wielowarstwowym płaskim jest bardziej powolna niż wówczas, gdy barierę śluzówkową tworzy pojedyncza warstwa nabłonka walcowatego.

#### METODY LECZENIA

Mimo częstego występowania i znaczenia klinicznego zapalenia błony śluzowej metody leczenia są zwykle mało skuteczne. Multinational Association for Supportive Cancer Care (MASCC), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i American Society of Clinical Oncology (ASCO) opracowały podobne wytyczne leczenia chorych z uszkodzeniami błony śluzowej wywołanymi leczeniem, ale skutecznych metod jest niewiele.<sup>20,21</sup> Jedynym lekiem zarejestrowanym obecnie w Stanach Zjednoczonych jest palifermina (Kepivance; Biovitrum, Sztokholm, Szwecja).<sup>22</sup> Zarejestrowano ją w 2004 r. jedynie do leczenia chorych poddanych terapii kondycjonującej poprzedzającej HSCT. Stanowią oni wprawdzie tylko niewielki odsetek ogólnej populacji chorych narażonych na zapalenie błony śluzowej, ale wykazanie możliwości łagodzenia tego powikłania jest krokiem miłym. Trwają badania oceniające inne leki podawane miejscowo, pozajelitowo lub podskórnie.<sup>23</sup>

Tymczasem coraz częściej wykorzystuje się metody paliatywne. Najczęściej są to tzw. magiczne płyny do płukania ust zawierające występujące miejscowo substancje czynne o różnym składzie. W ich skład wchodzi zwykle: lek znieczulający miejscowo (lidokaina lub benadryl), lek mukoadhezyjny (np. Milk of Magnesia, Kaopectate), niekiedy lek przeciwgrzybiczy, kortykosteroid lub antybiotyk. W badaniach ze ślełą próbą ich skuteczność nie wydaje się większa w porównaniu z obserwowaną po wypłukaniu ust fizjologicznym roztworem soli.

Dostępne są preparaty mające zapewnić barierę, która pokryje owrzodzenia błony śluzowej (GelClair) i będzie zmniejszać dyskomfort, nie przeprowadzono jednak

badania potwierdzających ich skuteczność.<sup>24</sup> Przydatna wydaje się płukanka Caphosol opracowana jako roztwór do remineralizacji zębów u chorych z suchością jamy ustnej (kserosomią). Nie są dostępne wyniki wieloośrodkowych randomizowanych badań ze ślełą próbą, które potwierdzałyby słuszność takiego postępowania i wyższość preparatu nad fizjologicznym roztworem soli.

W obowiązujących obecnie schematach leczenia chorych na zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i ustnej części gardła najważniejsze jest opanowanie bólu jamy ustnej i gardła. Agresywne leczenie przeciwbólowe, zgodnie z drabiną WHO, wykorzystuje się obecnie standardowo, aktualne dane dowodzą jednak, że nawet układowe podawanie opioidów nie zwalcza bólu całkowicie.<sup>25</sup>

Zapalenie błony śluzowej pozostaje ważnym powikłaniem leczenia przeciwnowotworowego. Wraz z pojawieniem się leków nowych generacji zwiększa się częstość jego występowania. Na szczęście wyodrębnienie składowych biologicznych odpowiadających za powstawanie stanu zapalnego umożliwi ukierunkowanie leczenia. Przegląd aktualnych badań klinicznych świadczy o podejmowaniu działań przeciw kolejnym punktom uchwytu. Powinno to doprowadzić do opracowania nowych możliwości leczenia, które rozwiążą ten problem.

#### PODSUMOWANIE

Zapalenie błony śluzowej pozostaje głównym nierozwiązanym problemem klinicznym u wielu chorych na nowotwory poddawanych cytotoksycznej chemioterapii i radioterapii. Powstaje u około 40% chorych otrzymujących leki przeciwnowotworowe, wśród których większość to chorzy na nowotwory narządów głowy i szyi. Brak skutecznego leczenia zrekompensowała nieco rejestracja paliferminy, ale ograniczenie jej zastosowania do chorych poddawanych leczeniu kondycjonującemu poprzedzającemu HSCT z powodu nowotworów układu krwiotwórczego nadal świadczy o braku leków dostępnych dla większości chorych obciążonych ryzykiem rozwoju zapalenia błony śluzowej. Trwają intensywne badania mające wyjaśnić procesy biologiczne odpowiedzialne za powstanie zapalenia błony śluzowej, co umożliwi opracowanie leczenia o ukierunkowanym działaniu. Jednocześnie wciąż są opracowywane nowe leki przeciwnowotworowe, które wywołują uszkodzenie błony śluzowej na drodze innych mechanizmów niż leki konwencjonalne. Dzięki dużemu zainteresowaniu badaczy można jednak żywić nadzieję, że wkrótce pojawią się skuteczne sposoby zwalczania tego powikłania.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z Current Opinion in Supportive and Palliative Care, March 2010; 4 (1): 26-30, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.