

PRIMENA PROSTINA E2 U LEČENJU STOMATITISA KAO NUSPOJAVE RADIOTERAPIJE

J. Raletić-Savić, A. Živanović i D. Savić

Medicinski fakultet, Novi Sad, Institut za onkologiju, Sremska Kamenica

Primljeno 10. I. 1991.

Kod pacijenata sa malignim oboljenjima na hemioterapiji ili radioterapiji često dolazi do zapaljenja oralne sluzokože, kao nuspojave citotoksičnog učinka terapije. Kako je poznato citoprotektivno delovanje prostaglandina Prostina E2 smo primenili u lečenju deset pacijenata sa neoplazmama ORL i maksilofacijalne regije koji su primili radioterapiju. Kontrolnu grupu sačinjavalo je pet pacijenata sa analognom dijagnozom kojima je primenjena konvencionalna terapija Hexoral sol., dok je jedan bio bez terapije. Rezultati su pokazali da kod pacijenata koji su primili Prostina E2 nije došlo do razvoja inflamatornog procesa ili stomatitisa, dok je kod kontrolne grupe došlo do razvoja inflamatornog procesa (dva pacijenta), a kod jednog do pojave lezije. Izvanredni rezultati ove pilot studije ukazuju da je preventivna lokalna primena Prostina E2 superiornija nad konvencionalnom terapijom i predstavlja lečenje izbora.

Ključne reči: citotoksični učinak radioterapije, neoplazme ORL, prostaglandin E2, radiostomatitis.

Kod pacijenata sa malignim oboljenjima na hemioterapiji i/ili radioterapiji često dolazi do razvoja inflamacije oralne sluzokože, kao i intraoralnog mekog tkiva kao nuspojave citotoksičnog učinka primenjene terapije. Ovo se manifestuje deskvamacijom sluzokože (ulcerativni stomatitis) sa jakim bolom, sekrecijom sluzi i poteškoćama u uzimanju hrane, a ponekad i potpunom nemogućnošću hranjenja (1). Stoga postoji opravdanost pravog izbora adekvatnog leka jer pravovremeno saniranje ovih pojava znači i mogućnost efikasne primene odgovarajuće terapije.

Opređenije za primenu Prostina E2 u prevenciji stomatitisa, ostalih inflamatornih procesa i lezija kao nuspojava radioterapije kod pacijenata odnosi se pre svega na njegovo citoprotektivno delovanje (2). Korisni efekti prostaglandina E2 objavljeni su u lečenju hroničnih ulkusa cruris (3), gastričnog ulkusa (4) i lezijama sluzokože kod

Tabela 1.
Pacijenti prema dijagnozi malignog oboljenja i terapiji (lokalizacija zračenog polja: vrat levo i desno)

Pacijent	Dob	Pol	Dijagnoza	Zračenje (doza)	Primenjena terapija (ukupna doza leka)	Trajanje terapije
S.Dj.	55	M	Tu laryngis	50Gy/30s SCT	Hexoral (6 bočica)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
M.M.	86	Ž	Ca linguae et baseos oris	60Gy/30s SCT	Hexoral (6 bočica)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
B.J.	61	M	Ca tonsillae et baseos oris	40Gy/16s SCT	Hexoral ex. let.	8 dana + 30 pauze + 8 seansi
K.Dj.	70	M	Ca tonsillae	60Gy/30s SCT	Hexoral ex. let.	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
I.B.	54	M	Ca pharyngolaryngis	60Gy/30s	Bez terapije	30 dana bez pauze
K.S.	64	M	Ca pharyngolaryngis	44Gy/20f	Hexoral (4 bočice)	20 dana bez pauze
M.B.	60	M	Tu reg. retromandibularis	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
V.Lj.	56	M	Tu tonsillae	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
L.R.	50	M	Tu linguae et baseos oris	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
V.M.	64	M	Ca baseos oris	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
S.M.	42	Ž	Ca epipharyngis	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
Dj.A.	50	M	Ca baseos oris	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
L.V.	63	M	Ca linguae	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
P.I.	70	M	Ca hypopharyngis	44Gy/20f	Prostin E2 (30 mg)	20 dana bez pauze
P.M.	62	M	Ca baseos oris	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi
R.N.	52	M	Ca laryngis	60Gy/30s SCT	Prostin E2 (45 mg)	15 dana + 30 pauze + 15 seansi

primene hemioterapeutika (5). Tačan mehanizam delovanja Prostina E2 nije poznat, ali se pretpostavlja da deluje preko intracelularnog cikličnog adenzin monofosfata (6, 7).

Cilj našeg rada sastojao se u ispitivanju efikasnosti Prostina E2 u prevenciji i lečenju inflamatornog procesa oralne sluzokože i pratećeg bola kao posledice citotoksičnog učinka radioterapije, s obzirom na to da konvencionalna terapija nije dala zadovoljavajuće rezultate.

ISPITANICI I METODE

Ispitivanje je obuhvatilo 16 pacijenata, od kojih je 10 primilo Prostin E2. Kod pet pacijenata ordiniran je rastvor Hexorala a jedan pacijent je bio bez terapije. Svi pacijenti bili su sa dijagnozom neoplazme ORL ili maksilofacijalne regije i podvrgnuti su terapiji zračenjem sve vreme primene ove medikamentozne terapije (u proseku 30 dana). Prvu grupu sačinjavalo je devet muškaraca i jedna žena, starosne dobi od 42 do 70 godina. Prostin E2 (Upjohn, Kalamazoo, Michigan, SAD) administriran je tri puta na dan po jedna tableta (0,5 mg) laganim rastvaranjem (sisanjem) u ustima sve vreme trajanja radioterapijskog tretmana, tako da je ukupna doza leka kod devet pacijenata iznosila 45 mg, a kod jednog pacijenta 30 mg (u zavisnosti od trajanja terapije zračenjem) (tabela 1). Kontrolna grupa je obuhvatila pet ispitanika sa analognim dijagnozama od kojih četiri muškarca i jednu ženu prosečne starosti od 55 do 86 godina, dok je jedan ispitanik bio bez ikakvog medikamentoznog tretmana. Ovoj grupi ordinirana je konvencionalna terapija u vidu rastvora Hexorala koji je primenjen tri puta na dan po jedna supena kašika ispiranjem (gurgljanjem) sve vreme trajanja terapije zračenjem. Dva pacijenta kontrolne grupe su umrli, jer su bili u opštem lošem stanju. Metode za verifikaciju procene efikasnosti primenjenog preparata bile su tzv. subjektivna metoda na osnovu »skale promena« (tabela 2) uz numeričko i opisno rangiranje i nezavisne procene dva ispitivača i objektivna metoda na osnovu fotografskog snimka.

REZULTATI I DISKUSIJA

Na osnovu primene tzv. subjektivne metode koja je obuhvatila »skalu promena« koristeći numeričko i opisno rangiranje (primenom tabele 2: praćenje oralnih i fizičkih stanja) kao i nezavisnu procenu dva ispitivača dobili smo da se klinički značajne promene odnose na sledeće lokalizacije:

Sluznica, nepce, usta i grlo — kod pacijenata sa preventivnom lokalnom primenom Prostina E2 zadržan je rang (varijabla) 1 (šest pacijenata od 10), a kod pacijenata kod kojih je aplikovan Hexoral u rangu 3 (jedan pacijent od tri) i u rangu 4 (dva pacijenta od tri).

Gingiva — svi pacijenti kod kojih je primenjen Prostin E2 zadržali su rang 1, dok su se pacijenti kontrolne grupe nalazili u rangu 2 (jedan od tri), odnosno u rangu 3 (dva od tri).

Zubi — kod obe grupe pacijenata rang 4 je bio i ostao dominantan, osim kod tri pacijenta koja su nosila protezu, uz napomenu da je higijena usta generalno kod svih ispitanika bila više nego zadovoljavajuća.

Tabela 2
 Praćenje oralnih i fizičkih stanja

Varijabla	Numeričko i opisno rangiranje			
	1	2	3	4
Usrne	glatke, meke, blago navlažene	grube, suve, mogućnost pojave kraste	grube, natečene, suve, mogućnost pojave mehurića	suve, ispucale, pojava krvarenja i ulceracije
Sluznica, nepce, usta i grlo	blago crvenkasta, vlažna, bez devitaliziranog tkiva	crvena, natečena, pomalo suva, osećaj žarenja	crvena, suva, može biti zagnojena ili presvučena odumrlim tkivom	vrlo crvena ili zagnojena, upaljena, moguće devitalizirano tkivo
Girgiva	blago crvenkasta bez odumrlg tkiva	bleda, pomalo suva, moguća pojava zacrvenelih mesta i fistula	crvena, sjajna, natečena, zagnojena	crvena, sjajna, zagnojena, lako krvari
Zubi	sjajni, bez devitaliziranog tkiva	malo bez sjaja, nešto devitaliziranog tkiva	bez sjaja, devitalizirano tkivo priljubilo se do 1/2 vidljive cakline	posve bez sjaja, pokriveno devitaliziranim tkivom
Zubne proteze	dobro prianjaju	slabije prianjaju	slabo prianjaju na nadražnim mestima	ne mogu se nositi zbog nadražnosti
Pljuvačka	retka i vodenasta	povećana količina	oskudna, usta suva	gusta i žitka, lepljiva

Jezik	ružičast, vlažan bez fisura ili izraženih papila	suv, ružičast, sa crvenim mestima ili nije obložen sa crvenim mestima, medijalno duboko izbrazdan, izražene papile	suv, natečen po celoj površini crven, aii vrh obložen, papile po čitavom jeziku ispupčene, dajući izgled oštre površine	vrlo suv, sa usecima, vrh crven, sa strane mehurići, obložen sve do vrha ili je duboko izbrazdan i zadebljan
Sposobnost gutanja	guta i jede bez problema	nelagoda kod gutanja/jedenja	bol kod gutanja i jedenja	nemogućnost gutanja/jedenja
Dijeta	normalna tečna i čvrsta hrana	potrebno malo čvrste, meke ili mešane hrane, ili tečna dijeta	NPO sa infuzijom ili totalna parenteralna ishrana	samo NPO sa intravenoznom tečnošću
Disanje	preko nosa i usta bez pomoći normalno	disanje preko usta učestalije	korišćenje kiseonika ili aspiratora	trahetomija ili endotrahealna tuba
Samopomoć	samostalan	potrebna pomoć povremeno	potrebna pomoć	totalna nesposobnost
Higijena usta	savršena	zadovoljavajuća	skromna	nezadovoljavajuća
Promotori				
alkohol	nikad	ponekad	često	svakodnevno
pušenje	nikad	ponekad	često	svakodnevno

Pljuvačka — kod pacijenata kod kojih je primenjen Prostin E2 zadržan je rang 1 (10 od 10), a kod pacijenata iz kontrolne grupe u rang 2 (jedan od tri) i u rang 4 (dva od tri).

Sposobnost gutanja — svi pacijenti kod kojih je aplikovan Prostin E2 zadržali su rang 1, dok pacijenti kod kojih je aplikovan Hexoral rang 3 (jedan od tri) i rang 4 (jedan od tri).

Navodimo da se velik broj ispitanika 20 i više godina bavio rizičnim zanimanjima (u smislu dugotrajne ekspozicije dokazanim ili suspektnim kancerogenim agensima), a svega nekoliko pacijenata nerizičnim zanimanjima. Što se tiče uticaja promotornih faktora na razvoj karcinomatoznog procesa i to pre svega pušenja i alkohola, njihova zastupljenost kod obe grupe pacijenata bila je drastična. Kod grupe koja je tretirana Prostinom E2 dugogodišnjih pušača je bilo devet od 10, a kod kontrolne grupe pet od pet, a hroničnih alkoholičara u prvoj grupi je bilo sedam od 10 ispitanika, a u drugoj grupi pet od pet ispitanika.

Na osnovu prikazanih rezultata, kao i tzv. objektivne metode u vidu fotodokumentacije možemo konstatovati da kod grupe pacijenata kojoj je preventivno lokalno primenjen Prostin E2 za vreme radioterapije nije došlo niti kod jednog pacijenta do razvoja inflamatornog procesa, niti ulcerativnog stomatitisa, dok kod kontrolne grupe kod koje je bila primenjena konvencionalna terapija rastvorom Hexorala od tri ispitanika kod dva je došlo do razvoja inflamatornog procesa, a kod jednog do pojave lezija. Takođe, pacijenti nakon aplikacije Prostina E2 osećali su veću pokretljivost usta i jezika, bolje su gutali i govorili, za razliku od pacijenata iz kontrolne grupe.

ZAKLJUČAK

Značajnost i opravdanost ovog istraživanja, odnosno preventivne lokalne primene Prostina E2 je višestruka, pre svega u smislu smanjenja ili kompletne sanacije inflamatornog procesa oralne sluzokože. Taj proces naime za sobom povlači jak bol i sekreciju sluzi što ima za posledicu poteškoće u uzimanju hrane. Izvanredni rezultati ovih preliminarnih ispitivanja ukazuju da je preventivna lokalna primena Prostina E2 superiornija nad konvencionalnom terapijom i prevencijom stomatitisa kod nuspojave radioterapije i predstavlja lečenje izbora. Na ovaj način ne postizemo samo izlečenje, nego i u izvesnom smislu kozmetičko poboljšanje, a preko njega i krupne promene u psihičkoj sferi ovih pacijenata.

LITERATURA

1. *Yasko MJ.* Guidelines for cancer care: symptom management. Reston Va: Reston Publ Comp 1983.
2. *Sinzinger H. et al.* Prostaglandins in irradiation-induced mucositis. *Lancet* 1989;1:372.
3. *Eriksson B, Johanson A, Aly A.* Prostaglandin E2 for chronic leg ulcers. *Lancet* 1986;1:905.

4. *Cohen MM, Clark L.* Preventing acetylsalicylic acid damage to human gastric mucosa by use of prostaglandin E2. *Can J Sur* 1983;26:116.
5. *Kühner I. et al.* Topical PGE2 enhances healing of chemotherapy-associated mucosal lesions. *Lancet* 1986;1:623.
6. *Porteder H. et al.* Local Prostaglandin E2 in patients with oral malignancies undergoing chemo- and radiotherapy. *J Cranio Max-Fac Surg* 1988;16:371.
7. *Pretnar J. et al.* Prostaglandin E2 in the treatment of oral mucositis due to radiochemotherapy in patients with haematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation* 1989;4(suppl): 379.

Summary

ADMINISTRATION OF PROSTIN E2 IN THE TREATMENT OF STOMATITIS AS A
SIDE-EFFECT OF RADIOTHERAPY

Patients undergoing chemotherapy or radiotherapy for malignancies often develop annoying inflammation of the oral mucosa as a side-effect of cytotoxic therapy. As prostaglandins are known to be cytoprotective Prostin E2 was given to 10 patients with neoplasms of the ear, nose, pharynx or larynx, or of the maxillofacial region, who received radiotherapy. The reference group was made up of five patients with the analogous diagnosis who received the conventional therapy with Hexoral sol. One patient was not administered any therapy. The patients that were given Prostin E2 did not develop either the inflammatory process or stomatitis. In the reference group the inflammatory process appeared in two patients and lesions were noticed in one patient. Excellent results, although still preliminary, pointed out that preventive local administration of Prostin E2 was superior to the conventional therapy and that accordingly, Prostin E2 should be regarded as the drug of choice.

Medical Faculty, Novi Sad, Institute of Oncology, Sremska Kamenica.

Key terms: cytotoxic effects of radiotherapy, ORL neoplasms, prostaglandin E2, radiostomatitis.