

LASER PARTNER



Oficiální orgán
Společnosti pro využití
laseru v medicíně CLS JEP



Official paper
of the Czech Society for
the Use of Laser in Medicine



Vydáváno s oficiální odbornou podporou EMLA



Edited under official scientific support of EMLA

www.laserpartner.cz
On-line česká verze: ISSN 1213-1156

www.laserpartner.org
On-line English version: ISSN 1213-3027

Clinixperience - všechny ročníky
2001

24. Léčba orofaryngeální mukositivity indukované chemoradioterapií - výsledky třífázové studie z několika center (28.2.2001)

Léčba orofaryngeální mukositivity indukované chemoradioterapií - výsledky třífázové studie z několika center

René-Jean Bensadoun, Nice, F

E-mail: rene-jean.bensadoun@cal.nice.fnclcc.fr

Abstrakt

Francouzské lékařské týmy předkládají klinickou zkušenost s laserovou léčbou mukositivity indukované chemoradioterapií. Prevence těchto akutních vedlejších účinků aktivní léčby rakoviny za použití terapeutického laseru přinesla zajímavé výsledky (3 randomizované třífázové dvojité slepé studie), které zároveň umožnily nalézt optimální způsob specifické léčby při zachování jak komfortu nemocného, tak i radiační dávky.

Úvod

Důsledky poškození sliznice úst radioterapií, případně chemoterapií, může vést u pacientů s maligním postižením k tomu, že tito pacienti ztratí odvahu, což může dále vést i ke zhoršení kvality jejich života. Navíc tyto důsledky často nutí ke korekcím léčebného plánu se závažnými důsledky pokud jde o odezvu nádoru a dokonce pokud jde o možnost přežití (koncepce dávek a intenzity). Například u 5-fluorouracilu při radioterapii hlavy a krku je akutní účinek na sliznici hlavním omezujícím faktorem, proti kterému nebyla dodneška nalezena žádná klinicky vhodná profylaktická ani účinná protilátka. Snahy o zvládnutí zánětu sliznice ústní jsou v současnosti především zaměřeny na utišení příznaků onemocnění a na prevenci infekce.

Materiály a metody

Nerandomizovaný pokus započatý Ciaisem et al. (1) v Nice (Francie) uvádí terapeutický He-Ne laser (LLLT, "soft laser") jako účinný prostředek ke zmírnění citlivosti lézí zánětu ústní sliznice. Účinnost této metody v prevenci zánětu ústní sliznice vyvolaného chemoterapií byla následně potvrzena ve dvou dalších dvojité slepých pokusech u pacientů podstupujících transplantaci kostní dřeně (2, 3).

Tato počáteční zjištění a vysoký výskyt chemicky vyvolaného zánětu sliznice vedly k randomizovanému pokusu, uskutečněnému současně v několika centrech, který měl posoudit přínos LLLT k prevenci akutních chemicky vyvolaných orofaryngálních lézí na sliznici. Studie byla uskutečněna s pacienty s karcinomem v ústní a hrtanové části hltanu a v dutině ústní, kteří byli léčeni externí radioterapií s

celkovou dávkou 65 Gy aplikované frakcionovaně 2 Gy/den, 5 x týdně (Co-60 nebo lineární fotonový urychlovač) bez předcházejícího chirurgického zákroku nebo doprovodné chemoterapie.

V období od září 1994 do března 1998 se této randomizované dvojité slepé studie, vyhovující Hurietovu zákonu. Cílem bylo stanovit, zda preventivní aplikace He-Ne laserového paprsku může snížit nebo zabránit vzniku orofaryngeální mukositivity vyvolané radioterapií.

Charakteristika souboru pacientů:

Do studie bylo zahrnuto 26 mužů a 4 ženy. Průměrný věk byl 60,4 roku (v rozmezí 36 - 78 let). Před radioterapií bylo provedeno vyšetření ústní dutiny a poskytnuta preventivní stomatologická péče. Během terapie bylo doporučeno dodržovat denní ústní hygienu (čištění zubů, případně zubních protéz). Pacientům byla na základě počítačového náhodného výběru předepsána buď laserová terapie (L+) nebo její náhražka (L-). Protokol zahrnoval celkem 30 pacientů, 15 v každé skupině. Nebyla povolena žádná přídatná protizánětlivá nebo jiná léčba. Podávání analgetik bylo umožněno s výjimkou posledních 2 dnů, předcházejících každotýdennímu hodnocení.

Pacientům byl aplikován He-Ne laser denně v pěti po sobě následujících dnech (pondělí - pátek), každý týden v průběhu sedmi týdnů radioterapie. Maligní nádory byly lokalizovány vně oblastí, zvolených pro randomizované preventivní aplikace LLLT. Laser byl do tkáně dodáván přímým optickým světlovodem s velikostí ozařovaného bodu (spot size) 1,2 mm. Devět ozařovaných oblastí bylo umístěno na zadní třetině sliznice ve tváři, na měkkém patru a na předním patrovém oblouku. Laserové ozařování se provádělo kontinuálním paprskem (vlnová délka 632,8 nm, výkon 60 mW) kalibrovaným každý den na konci optického vlákna. Délka terapie (t) na každý ozařovaný bod byla dána rovnicí: $t \text{ (s)} = \text{energie (J/cm}^2\text{)} \times \text{povrch (cm}^2\text{)} / \text{výkon (W)}$.

Průměrná hustota energie dodaná do ozařovaných oblastí byla 2 J/cm² a byla aplikována na těchto 9 ozařovaných oblastí s rovnoměrným rozdělením po 33 sekundách na bod (každé ošetření LLLT trvalo průměrně 5 minut). Všechna laserová ozařování byla v každém centru prováděna stejnou osobou. Tento pracovník byl jedinou osobou, která věděla, zda ošetření pacienta bylo skutečné nebo jen simulované, ale neúčastnil se na hodnocení výsledků. V průběhu ošetřování měli pacienti nasazené tmavé brýle, účinné proti specifické vlnové délce, a bylo jim nařízeno mít zavřené oči, aby se zajistilo, že nebudou vědět, zda byli ošetřováni placebo nebo skutečným laserem. Při ošetřování kontrolních subjektů i pacientů ošetřovaných laserem vydával přístroj stejné signály a sonda byla v ústech držena úplně stejným způsobem. Celé ozařované pole, ústní dutina a viditelná část orofarynxu, byly jednou týdně po dobu sedmi týdnů vyšetřovány stejným lékařem (chirurg se specializací hlava-krk nebo radiační onkolog), který nebyl seznámen s výsledkem náhodného rozdělení pacientů. V orofaryngální oblasti (9 bodů) bylo prováděno hodnocení mukositivity a bolestivosti. Kritérii pro hodnocení byla standardní škála WHO pro mukositudu orofarynxu a segmentovaná vizuální analogová stupnice pro bolestivost (pacientovo subjektivní hodnocení).

V této třífázové studii jsme nepozorovali při použití 60 mW He-Ne laseru žádný nepříznivý účinek, i když je třeba zdůraznit důležitost prevence poškození retiny použitím specifických ochranných brýlí, což je v souladu s předchozími zprávami. Aplikace laseru vedla k opoždění výskytu projevů, zeslabení nejzávažnějšího stadia průběhu a ke zkrácení doby trvání zánětu ústní sliznice. Rozdíl mezi pacienty L+ a L- byl statisticky významný mezi týdny 4 - 7. S celkovou aplikovanou dávkou 65 Gy, která byla obvyklým způsobem rozdělena, se u všech L- pacientů rozvinula mukositida v 2. týdnu a její vrchol byl v 5. týdnu (13 pacientů s 3. stupněm zánětu a 2 pacienti se stupněm 2). U všech L+ pacientů byla mukositida rovněž ve 2. týdnu s vrcholem v 5. týdnu (5 pacientů s 3. stupněm zánětu, 9 se stupněm 2. a 1 pacient s 1. stupněm zánětu). Během 7 týdnů léčby byl střední stupeň mukositivity u L+ pacientů výrazně nižší ($p = 0,01$) než u pacientů L-. Výsledky u snížení intenzity bolesti byly rovněž zcela přesvědčivé. Aplikace laseru snížila potřebu a délku trvání podávání morfinu. Schopnost polykání se rovněž zlepšila. Tyto výsledky potvrzují předchozí údaje, které byly u této metody sebrány, zejména pokud jde o pacienty podstupující transplantaci kostní dřeně (BMT).

V následující studii použili Barasch et al. (2) 25 mW laser pouze na jednu stranu úst a podle systému hodnocení výsledků, který užili, ohlásili statisticky významné snížení zánětu dutiny ústní v této polovině. V této Baraschově studii představoval každý pacient zároveň i svou kontrolní skupinu, což by mohlo mít velký význam, jelikož poškození zánětem na placebo léčené straně úst mohlo být ovlivněno v kladném smyslu distančním systémovým účinkem laseru. Cowen et al. (3) provedli s použitím 60 mW He-Ne laseru dvojité slepou náhodnou třífázovou studii, v níž byl laser podáván léčené skupině během přípravy den před dnem transplantace.

Tato studie ukázala 33% snížení u mukositivity 3. a 4. stupně u L+ pacientů. V tomto pokusu byl zánět

posuzován podle směrnice pro ústní vyšetření, která má 16 posuzovaných oblastí, z nichž 4 jsou hodnoceny samotným pacientem. Denní index mukositivity byl výrazně nižší u pacientů L+ ($p < 0,05$) ve dnech $d + 2$ až $d + 7$ po BMT. Délka trvání stomatitidy 3. stupně se u pacientů L+ také snížila ($p = 0,01$). Bolestivost v ústech byla nižší ($p = 0,05$) a L+ pacienti také vyžadovali méně morfinomimetik ($p = 0,05$). Také xerostomie a schopnost polykání u pacientů L+ byly vyšší ($p = 0,05$, resp. $0,01$). Všechny tyto výsledky byly v souladu s předchozími pozorováními, čímž je podporována akceptance účinnosti metody (1, 4). Schubert et al. například (4) v prozatímní zprávě o výsledcích 1. a 2. fáze studie, ve které byl preventivně aplikován laser v průběhu přípravy před BMT, identifikovali trend směrem ke snížení erozí u zánětu ústní sliznice ve všech dnech, kdy probíhalo vyšetření.

Závěr

Závěrem lze konstatovat, že se He-Ne laser jeví jako bezpečná a účinná metoda prevence stomatitidy vyvolané radiační léčbou, stejně jako to bylo prokázáno v případě chemicky vyvolaného zánětu sliznice, a může tak mít pro kombinovaný způsob léčby obrovský význam.

Využívání chemo a radioterapie se stává novým standardem péče u rozvinutých forem rakoviny hlavy a krku s velmi povzbudivými výsledky dokonce i u chirurgicky neoperabilních nádorů. Protože hlavním omezujícím faktorem těchto kombinovaných postupů je akutní mukositida, mohla by mít možnost této doplňkové terapie nízkovýkonným He-Ne laserem mít velký význam pro posílení proveditelnosti takových léčebných režimů, zejména pak při zachování účinku dávky a intenzity. V Nice, kde se nyní tato metoda rutinně používá u ozařování hlavy a krku, navrhujeme novou studii, která by vyzkoušela LLLT u pacientů, jejichž rozvinutá forma rakoviny hlavy a krku je léčena doprovodnou chemo a radioterapií. Ještě více než na zvýšení komfortu nemocného by mělo použití LLLT zejména přispět k rozšíření rejstříku kombinované specifické léčby vedle standardní podpůrné péče, péče o ústní dutinu a enterální výživy. V průběhu této studie by mohly být zkoušeny jiné vlnové délky a výkony a porovnávány s 60 mW He-Ne laserem.

Odkazy na literaturu

VIZ LITERATURA (References) NA KONCI ANGLICKÉ VERZE ČLÁNKU

Sponzorováno / Sponsored by:  MediCom