

## STOMATOLOŠKI PACIJENT POD ANTINEOPLASTIČNOM TERAPIJOM

Kata Rošin-Grget, Ileana Linčir

Katedra za farmakologiju, Stomatološki fakultet, Zagreb

### Sažetak

Nepoželjna djelovanja antineoplastičnih lijekova očituju se i po promjenama u usnoj šupljini, stoga stomatolog mora poznavati te lijekove, njihov mehanizam djelovanja kao i prevenciju i terapiju oralnih manifestacija tih nepoželjnih djelovanja.

Najčešće kliničke promjene u usnoj šupljini su mucositis, lokalne ili generalizirane infekcije i hemoragije. Stomatolog svojim postupcima može znatno ublažiti tegobe pacijenata i omogućiti im kvalitetniji i duži život.

**Ključne riječi:** antineoplastički lijekovi, oralne komplikacije

### UVOD

U toku svog rada stomatolog se susreće s pacijentima koji se nalaze pod terapijom antineoplastičnim lijekovima (citostatici, citotoksični lijekovi, kemoterapeutici). Nepoželjna djelovanja ovih lijekova mogu se očitovati i promjenama u usnoj šupljini (1). Oralne manifestacije ovih nepoželjnih djelovanja su bolne, umanjuju kvalitet života i mogu dovesti do takvih tegoba, koje odvrćaju bolesnika od nastavka terapije. Istovremeno, stanje oralne bolesti može utjecati na onkološku terapiju s potrebom prekida terapije, dok se promjene u usnoj šupljini ne povuku (2).

U prevenciji i terapiji ovih nepoželjnih djelovanja značajnu ulogu ima stomatolog, pa je potrebno da poznaje te lijekove, njihov mehanizam kao i njihova nepoželjna djelovanja. Mehanizam djelovanja ovih lijekova se zasniva na njihovoj sposobnosti da interferiraju s metabolizmom ili reproduktivnim ciklusom tumorske stanice koju razaraju. Zbog neselektivnog djelovanja antineoplastični lijekovi ne prave razliku između tumorskih stanica i stanica zdravog tkiva, što se klinički manifestira različitim nepoželjnim djelovanjima. Osobito su pogođene stanice koje se brzo dijele kao što su: koštana srž, sluznice (naročito probavnog trakta), folikuli dlaka, retikuloendotelni sustav i germinativne stanice (3). Oštećenja ovih tkiva ubrajaju se u toksične nuspojave izazvane antineoplastičnim

lijekom. Primjenu ovih lijekova prate i druga nusdjelovanja poput podražajnih učinaka (mučnina, povraćanje), alergijskih reakcija kao i interferencija s obrambenim snagama organizma (imunosupresije) (4).

## NEPOŽELJNA DJELOVANJA ANTINEOPLASTIČNIH LIJEKOVA NA ORALNU SLUZNICU

Oralne manifestacije mogu biti posljedica direktnog ili indirektnog djelovanja antineoplastičnih lijekova.

Direktno djelovanje na oralnu sluznicu očituje se u metaboličkoj interferenciji s rastom, sazrijevanjem i obnavljanjem stanica oralnog epitela, što se klinički manifestira atrofijom sluznice, koju slijedi deskvamacija epitela, upala sluznice i ulceracije.

Indirektno, antineoplastični lijekovi djeluju na oralnu sluznicu supresijom aktivnosti koštane srži, što rezultira leukocitopenijom, trombocitopenijom, anemijom, te generaliziranom imunosupresijom. Uz to dolazi i do oštećenja živaca. Posljedice takvog djelovanja očituju se u usnoj šupljini krvarenjem, infekcijom, boli i parestezijama.

Oralne reakcije na antineoplastične lijekove općenito ovise o dozi i trajanju terapije. Pacijenti s malignim oboljenjima se uglavnom razlikuju po svojoj toleranciji na primljenu količinu pojedinog antineoplastičnog lijeka ili kombinacije tih lijekova (5).

Oralne promjene kao rezultat nepoželjnih djelovanja antineoplastične terapije javljaju se u visokom postotku. Barrett (6) navodi da je 89%, a Dreizen i sur. 46,9% (7) pacijenata s akutnom leukemijom pod terapijom antineoplastičnim lijekovima imalo oralne komplikacije.

Mucositis je najblaža i najčešća komplikacija. Manifestira se upalom sluznice usana, jezika, gingive, bukalne i palatinalne sluznice, te sluznice dna usne šupljine. Klinički, mucositis karakterizira smanjena debljina sluznice, površinsko ljuštenje, intenzivno crvenilo, traumatske i netraumatske ulceracije (5). Učestalost mukozitisa od 16,3% ustanovili su Dreizen i sur (7) pregledom 1500 bolesnika s akutnom leukemijom uz antineoplastičnu terapiju. Ulcerativne promjene bilježe Wahlin i Mattson (8) u 69% pacijenata, dok su neutropenične ulceracije u izvještaju Baretta (6) prisutne u 49% pregledanih bolesnika s akutnom leukemijom i odgovarajućom kemoterapijom. Nađena je korelacija između prisutnih ulceracija i niskog broja granulocita (8).

Oralne hemoragije najčešće su uzrokovane trombocitopenijom, koja je posljedica toksičnog djelovanja antineoplastičnih lijekova na koštanu srž. Već ranije spomenuti autori iznose različite učestalosti oralnih krvarenja od 13,6%, 54% i 77% kod pacijenata s akutnom leukemijom i antineoplastičnom terapijom (7, 8, 6). Krvarenja se očituju prisustvom petehija, ekhimoza, hemoragičnih bula ili otvorenih krvarenja iz gingive ili lezija sluznice.

Oralne infekcije su indirektna posljedica toksičnog djelovanja antineoplastičnih lijekova na koštanu srž i imunost kao i direktnog citotoksičnog djelovanja na stanice epitela sluznice. Mijelosupresija, imunosupresija, te lokalno oštećenje stanica oralne sluznice značajno povećavaju rizik nastajanja infekcija.

Tablica 1. Istraživanje učestalosti oralnih infekcija nakon primjene antineoplastičnih lijekova u terapiji malignih bolesti  
Table 1. Studies of the Frequency of Oral Infections after Use of Antineoplastic Drugs in Therapy of Malignant Diseases

Istraživanje	% bolesnika kod kojih je identificiran uzročnik		
	Herpes simplex	Kandidijaza	Bakterijske infekcije
Barett 1987 (6)	39	30	16
Dreizen i sur. 1986 (7)	8,8	19,8 0,8 (druge gljivice)	8,1 gram neg. bacili 4,3 gram poz. koki
Whalin i Matsson 1988 (8)	—	25 (nakon 15—30 dana terapije)	—
Satrapa 1989 (9)	2,6	26	60 gram poz. koki 11,4 gram neg. bacili
Dreizen i sur. 1982 (10)	15,1	—	—
Dreizen i sur. 1988 (11)	25 (mucocutane infekcije + Herpes zoster)	—	—
Montgomery i sur. 1986 (12)	48	—	—

U nekim slučajevima usta mogu biti ulazna vrata patogenim mikroorganizmima u daljnjoj diseminaciji. Po svojoj prirodi infekcije mogu biti bakterijske, virusne i gljivične. Prema podacima iz literature različita zastupljenost pojedinih infekcija prikazana je na tabeli 1. Herpes simplex je najčešći virusni uzročnik oralnih lezija u pacijenata koji primaju kemoterapiju. Superinfekcija virusnih lezija bakterijama i gljivicama vrlo je česta. Najučestalija oralna gljivična infekcija kod pacijenata pod antineoplastičnom terapijom je kandidijaza, uzrokovana *Candida species*. Ove gljivice se mogu proširiti i na druga mjesta u gastrointestinalnom traktu te uzrokovati ezofagitis ili enterokoltis (2). Dva primjera neobične prisutnosti orofaringealne kandidijaze opisali su Damm i sur. (13). Potvrdili su nalaz *Candida albicans* u ekspaniranom dentinu zubi u pacijenata s malignim bolestima, od kojih je jedan bio pod kemoterapijom.

Oralne patološke promjene mogu biti posljedica i nutritivnih deficita uzrokovanih terapijom antimetabolitima. Antagonisti folata izazivaju zbog deficita folne kiseline stomatitis, kao i metabolički antagonist uracila — fluorouracil zbog deficita timina.

Dodatno, uz direktni učinak antimetabolita, antineoplastični lijekovi mijenjaju nutritivni status pacijenata zbog podražajnih učinaka lijeka (mučnina, povraćanje, proljevi), koji dovode do malapsorpcije. Takovi pacijenti su osobito skloni razvoju deficita proteina i u vodi topljivih vitamina, koji utječu na stanje zdravlja oralnih struktura.

Pojava oralne boli i parestezija vezana je za neurotoksično djelovanje nekih antineoplastičnih lijekova (npr. vinkristin). Oštećenja n. trigeminusa i n. facialis očituju se bolom u čeljusti poput zubobolje, cirkumolarnom neosjetljivošću, zujanjem u ušima i slabosti facijalnog mišića (5).

Kserostomija zbog redukcije sekrecije žljezda slinovnica može pratiti antineoplastičnu terapiju.

## PREVENCIJA I TERAPIJA

Oralne komplikacije kao rezultat nepoželjnog djelovanja antineoplastičnih lijekova mogu značajno utjecati na morbiditet, toleranciju pacijenta na terapiju i kvalitetu njegovog života.

Preventivne mjere obuhvaćaju čitav niz postupaka za otkrivanje postojećih oralnih problema. Prije početka kemoterapije neophodno je uzeti oralni i dentalni status bolesnika, te na osnovi toga poduzeti rane stomatološke intervencije. Potrebno je da stomatolog unaprijed otkloni moguće izvore infekcije i iritacije kao što su: loša oralna higijena, patološka stanja trećeg molara, periapikalni procesi, periodontalne bolesti, zubni karijes, loši ispuni zubi, neadaptirane proteze, ortodontski aparati i dr.

Istovremeno s primjenom antineoplastičnih lijekova treba uputiti bolesnika na upotrebu različitih nespecifičnih sredstava poput otopine sode bikarbone, kuhinjske soli, blagih antiseptika i čajeva, čime se umanjuje mogućnost razvoja bakterijskih komplikacija. U prevenciji kandidijaze koriste se nistatin i mikonazol (Daktarin®).

Terapijski postupci ovise o vrsti kliničke slike. Liječenje stomatitisa u osnovi je palijativno. Uključuje topikalne anestetike, topikalne protektive, mlake otopine kuhinjske soli i sode bikarbone te antiseptike. Četkice za zube moraju biti mekane da se izbjegne iritacija sluznice.

Kod razvoja hemoragijskih komplikacija potrebno je kontrolirati i manja oralna krvarenja primjenom topičnog trombina ili mehanički primjenom periodontalnih zavoja kod krvarenja iz gingive.

Trombocitopenične hemoragije najbolje se kontroliraju transfuzijom svježih trombocita.

Kod infekcijskih komplikacija, svaki uzročnik se mora brzo identificirati i energično liječiti, jer usta mogu poslužiti kao ulazna vrata za sistemsku diseminaciju uzročnika, što može ugroziti i život bolesnika.

Bakterijske infekcije se liječe sistemnom primjenom antibiotika širokog spektra djelovanja, dok se antibiogramom ne utvrdi djelotvorni antibiotik.

U terapiji infekcija izazvanih Herpes simplex virusom topikalno se primjenjuje aciklovir (Zovirax®) i idoksuridin. U imunosuprimiranih pacijenata s privremenom dijagnozom oralne infekcije s HSV dobro je započeti terapiju aciklovirom oralno ili intravenski, dok se čekaju dijagnostički postupci dokazivanja virusa.

Oralna kandidijaza liječi se topikalno nistatinom, klotrimazolom (Canesten®) i mikomazolom (Daktarin®).

Kod opsežnijih infekcija kao što je ezofagitis, djelotvoran je oralno uzet ketokonazol (Oronazol®). Ukoliko se ovaj način liječenja pokaže neuspješnim primjenjuju se niske doze amfotericina B intravenski (2).

Oralne promjene kao posljedica deficita nutritivnih faktora uzrokovane lijekom liječe se dnevnim dodavanjem vitamina, a u nekim slučajevima intravenskom nadoknadom hrane u cilju prevencije nutritivne dekompenzacije (5).

Kod kserotomije, usnu šupljinu treba često ispirati s vodenim otopinama karboksimetilceluloze uz uzimanje većih količina tekućine i izbjegavanje napitaka koji sadrže kofein (1). Karboksimetilceluloza se može koristiti i kao »umjetna slina« uz dodatak fosfata, klorida i fluorida.

## ZAKLJUČAK

Oralne promjene izazvane nepoželjnim djelovanjem antineoplastičnih lijekova nisu rijetke i ukazuju na potrebu uključivanja stomatologa u tim liječnika koji liječe bolesnike s malignim oboljenjima.

Stomatolog ima važnu ulogu u prevenciji i terapiji oralnih promjena izazvanih ovim lijekovima.

Njegovi zadaci su:

1. Uspostaviti dobru suradnju s kliničkim onkologom
2. Uzeti oralni status bolesnika prije terapije maligne bolesti
3. Otkloniti preventivno sve moguće faktore iritacije i potencijalne izvore infekcije
4. Liječiti već postojeće oralne bolesti
5. Uputiti bolesnike u način provođenja oralne higijene, te propisati lijekove u svrhu prevencije oralnih komplikacija
6. Kod pojave komplikacija, postaviti točnu dijagnozu lezija sluznice i specifično liječiti gljivične, virusne i bakterijske infekcije.

7. Manja krvarenja pokušati zaustaviti topikalnim postupcima, dok je kod većih neophodna sistemna terapija i prekid terapije antineoplastičnim.

8. Poduzeti posebne mjere opreza ukoliko je neophodno izvršiti neki od zahvata u usnoj šupljini.

## DENTIST'S PATIENT UNDER ANTINEOPLASTIC THERAPIE

### Summary

The side effects of antineoplastic drugs can be manifest in the oral cavity.

Every dentist must be familiar with these groups of drugs and their mechanisms of action and the management of their adverse oral manifestations. The most common oral reactions to administered antineoplastic drugs are: mucositis, local or generalized infections and hemorrhages. The right way in which these manifestations may be handled therapeutically can ensure dentist's patient a longer life of better quality.

**Key words:** antineoplastic drugs, side effects, oral manifestations

### Literatura

1. LINČIR I. Farmakologija za stomatologe II dio, Liber, Zagreb 1987.
2. National Institutes of Health consensus development conference statement: oral complications of cancer therapies: diagnosis, prevention and treatment. J Am Dent Assoc 1989; 119:179—183.
3. KUNEC-VAJIĆ E, BULAT M, GJURIŠ V. Farmakologija za medicinare, »A. G. Matoš« Samobor, Zagreb 1989.
4. LAURENCE DR, BENNETT PN. Klinička farmakologija, Jumena, Zagreb 1988.
5. DREIZEN S. Antineoplastic drugs. U: NEIDL EA, KROEGER DC, YAGIELA JA. Pharmacology and therapeutics for dentistry, Mosby Comp Toronto, 1985.
6. BARETT AP. A long-term prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1987; 63:313—316.
7. DREIZEN S, Mc CREDDIE MB, BODEY GP, KEATING MJ. Quantitative analysis of the oral complications of antileukemia chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 62:650—653.
8. WAHLIN YB, MATSSON L. Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy. Scand J Dent Res 1988; 96:128—136.
9. SATRAPA Ž. Utjecaj kemoterapije malignih bolesti na stanje oralne sluznice. Zagreb 1989. Magistarski rad.
10. DREIZEN S, McCREDDIE MB, KEATING MJ, BODEY GP. Oral infections associated with chemotherapy in adults with acute leukemia. Postgrad Med 1982; 71:135—146.
11. DREIZEN S, KENNETH B, McCREDDIE MB, BODEY GP. Mucocutaneous herpetic infections during cancer chemotherapy. Postgrad Med 1988; 181—190.
12. MONTGOMERY MT, REDDING SW, LeMAISTRE Ch F. The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 61:238—242.
13. DAMM DD, NEVILLE BW, GEISSLER RH, WHITE DK, DRUMMOND JF, FERRETTI GA. Dentinal candidiasis in cancer patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988; 65:56—60.