

W zaawansowanych nowotworach rejonu głowy i szyi radioterapia, obok zabiegu operacyjnego stanowi podstawową metodę leczenia. Wiąże się to jednak z szeregiem objawów ubocznych, ujawniających się w napromienianej okolicy, określanych łącznie jako ostry odczyn popromienny błony śluzowej. Odczyn ostry może ulec znacznemu nasileniu w wyniku zakażenia grzybiczego błony śluzowej. Z tego też względu efektywne leczenie zakażeń grzybiczych stanowi ważne zagadnienie w terapii wspomagającej leczenie promieniami.

W pracy dokonano analizy efektywności leczenia zakażeń grzybiczych u 120 chorych (101 mężczyzn i 19 kobiet) poddanych radioterapii uzupełniającej. Pierwotna lokalizacja guza obejmowała jamę ustną i/lub gardło środkowe. Leczenie operacyjne prowadzone było w Klinice Laryngologii lub w Klinice Chirurgii Szczerkowo-Twarzowej Akademii Medycznej w Poznaniu. Uzupełniająca radioterapia była prowadzona od stycznia 2000 r. do grudnia 2001 r. w Zakładzie Radioterapii Wielkopolskiego Centrum Onkologii w Poznaniu. Średni wiek chorych poddanych analizie wynosił 56,4 lat (34–70 lat). Stan ogólny chorych zakwalifikowanych do analizy wynosił co najmniej 70 wg skali Karnofskiego. Średnia dawka terapeutyczna zadana na okolicę łoży po usuniętym guzie wynosiła 62 Gy, a na węzły szyi 50 Gy. W trakcie leczenia u 111 chorych zaobserwowano ostry odczyn popromienny II°, a u 9 chorych III° wg skali RTOG.

Leczenie przeciwgrzybicze wdrażano w przypadku potwierdzenia zakażenia grzybiczego w posiewie lub jako postępowanie profilaktyczne w przypadku znacznego nasilenia objawów ostrego odczynu popromiennego (III° wg RTOG) w obrębie jamy ustnej i/lub gardła z towarzyszącymi objawami klinicznymi odpowiadającymi zakażeniu grzybicemu. W leczeniu stosowano 2 preparaty przeciwgrzybicze

Ocena efektywności leczenia przeciwgrzybiczego w trakcie uzupełniającej radioterapii u chorych na raka jamy ustnej i gardła środkowego

Evaluation of efficacy of antifungal treatment during radiotherapy of patients with oropharynx cancer

Artur Stryjski¹, Piotr Milecki², Małgorzata Stryjska³, Aldona Karczewska²

¹ Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

² Zakład Radioterapii, Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

³ Kolejowy Ośrodek Medycyny Pracy w Poznaniu

WSTĘP

Według danych epidemiologicznych nowotwory umiejscowione w obrębie głowy i szyi stanowią ok. 5 proc. wszystkich nowotworów złośliwych [1]. Leczenie nowotworów tej okolicy jest znaczącym problemem zarówno dla laryngologów, jak i radioterapeutów [2]. Z badań Atkinsona [3] wynika, że zaledwie 50 proc. chorych z rakiem w tej lokalizacji przeżywa 5 lat, a odsetek ten pozostaje niezmienny od ponad 20 lat.

Radioterapia obok zabiegu operacyjnego stanowi podstawową metodę leczenia zaawansowanego raka głowy i szyi [4]. Powikłania radioterapii zarówno wczesne, jak i późne zależą od wielu czynników, z których pierwszoplanowe znaczenie mają: intensywność aplikowanej dawki, dawka całkowita, okolica anatomiczna, indywidualna wrażliwość pacjenta, wiek, jak również leczenie skojarzone

(jednoczasowa radiochemioterapia) [5].

Leczenie napromienianiem powoduje śmierć części komórek wchodzących w skład tkanek zdrowych, a wywołana w ten sposób depopulacja w nabłonku wyściełającym jamę ustną i gardło przyczynia się m.in. do wystąpienia zaburzeń w składzie flory bakteryjnej i grzybiczej. Chorzy w trakcie radioterapii oraz po jej zakończeniu skarżą się na zaburzenia smaku, dysfagię, suchość w jamie ustnej i gardle, trudności w połykaniu, uczucie pieczenia, nadwrażliwość na temperaturę oraz na ból [6–9]. Jednym z głównych objawów jest suchość w jamie ustnej, uwarunkowana zmniejszeniem ilości wydzielanej śliny oraz zmianami jakościowymi w jej składzie. Niejednokrotnie chorzy w zaawansowanym stadium choroby mają również problemy z przyjmowaniem pokarmów, higieną jamy ustnej. W konsekwencji dochodzi do rozwoju infekcji

(fluconazol lub nystatynę). U wszystkich chorych w wyniku leczenia odnotowano ustąpienie zakażenia w posiewie lub obniżenie intensywności ostrego odczynu popromiennego. Lepsze wyniki leczenia uzyskano stosując fluconazol (krótszy czas objawów grzybicy oraz większa liczba ujemnych posiewów po leczeniu).

Słowa kluczowe: radioterapia, rak jamy ustnej i gardła, grzybica błony śluzowej.

grzybiczej, nasilającej objawy ostrego odczynu popromiennego [10]. Przyczynia się to w istotny sposób do konieczności wprowadzenia przerw w napromienianiu, mających niekorzystny wpływ na odległe wyniki leczenia onkologicznego [11].

Celem pracy była ocena efektywności leczenia przeciwgrzybiczego u chorych poddanych uzupełniającemu napromienianiu z powodu raka jamy ustnej i gardła środkowego.

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano 120 chorych leczonych napromienianiem w Wielkopolskim Centrum Onkologii z powodu raka jamy ustnej i gardła środkowego od stycznia 2000 r. do grudnia 2001 r. U 65 chorych proces nowotworowy zlokalizowany był w obrębie jamy ustnej, u pozostałych 55 chorych guz pierwotny był zlokalizowany w gardle środkowym. Zaawansowanie narządowe nowotworów wg cechy T określono jako T3 lub T4. Średni wiek chorych wynosił 56,4 lat (34–70 lat). U wszystkich chorych w pierwszym etapie leczenia wykonano zabieg operacyjny w Klinice Laryngologii AM w Poznaniu lub w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej AM w Poznaniu. Radioterapia miała charakter leczenia uzupełniającego i była prowadzona w sposób konwencjonalny do średniej dawki całkowitej 62 Gy na okolicę łoża pooperacyjnej. W każdym przypadku stosowano typową technikę dwóch pól przeciwległych obejmujących łożę po usuniętym guzie nowotworowym oraz regionalne węzły chłonne, które napromieniano do dawki 50 Gy. Wszyscy chorzy byli w stanie ogólnym dobrym, co najmniej 70 wg skali Karnowskiego. W czasie prowadzonej radioterapii chorzy byli badani laryngologicznie raz w tyg., częstsze badania przeprowadzano w przypadku nasilenia objawów ostrego

odczynu popromiennego. Nasilenie ostrego odczynu popromiennego oceniano wg klasyfikacji zaproponowanej przez RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*). W trakcie radioterapii stosowano leczenie przeciwgrzybicze po uzyskaniu dodatniego posiewu lub jako postępowanie profilaktyczne w przypadku nasilenia klinicznych objawów odczynu popromiennego (III° wg RTOG) z istniejącymi objawami klinicznymi wskazującymi na obecność zakażenia grzybiczego. Posiewu w kierunku oceny infekcji grzybiczej dokonywano wykorzystując specyficzne podłoże *Candida* ID w kierunku oznaczenia obecności *Candida albicans*. Jednocześnie wykonywano posiew na płycie agarowej w celu oznaczenia pozostałej flory grzybiczej. W praktyce autorów stosowano 2 preparaty przeciwgrzybicze (fluconazole w dawce 0,05 g raz dziennie lub nystatynę 100 000 j.m. 4 razy dziennie). U 31 chorych włączono leczenie bez wykonywania posiewu ze względu na pojawienie się dolegliwości, takich jak ból i towarzyszący nalot grzybiczy wraz z nasilonym odczynem popromiennym w stopniu III wg RTOG. Natomiast u pozostałych 89 chorych wykonano posiew i po otrzymaniu dodatniego wyniku w kierunku *Candida albicans* lub innych drożdżaków, rozpoczęto leczenie (tab. 1.).

Wyboru preparatu stosowanego w leczeniu zakażenia grzybiczego dokonywano w sposób losowy. Jako kryterium oceny efektywności leczenia przyjęto ustąpienie objawów grzybicy (ujemny wynik kontrolnego posiewu) lub zmniejszenie/stały poziom intensywności ostrego odczynu popromiennego.

WYNIKI

W analizie uzyskanych posiewów przed wdrożeniem leczenia stwierdzono, że w większości przypadków zakażenia były wywołane przez *Candida albicans*, a z rzadszych ty-

The radiotherapy of head and neck cancer is connected with many side effects. Acute mucositis is the most important one and occurs in each case of irradiation. Moreover, fungal infection additionally increases the acute effects, which might even lead to the occurrence of gaps during the course of radiotherapy.

The aim of this paper is to evaluate the effectiveness of anti-fungal treatment of fungal infection in oral cavity and pharynx in the group of patients irradiated due to the head and neck cancer. The surgery was performed in ENT at the University School of Medical Sciences and Maxilla-Facial Department of the University School of Medical Sciences in Poznań. Between January 2000 and December 2001 the postoperative radiotherapy was performed at the Department of Radiotherapy of Greatpoland Cancer Centre in Poznań. One hundred twenty patients with confirmed diagnosis of squamous cell carcinoma were entered into analysis. The mean age of patients was 56.4 years. All patients were in a good performance status evaluated according to Karnofsky scale as 70 or more. Radiotherapy in a conventional way was administered to the tumor bed to the median total dose of 62 Gy and the neck to the total dose of 50 Gy. In each case of a clinical suspicion of fungal infection the smear from inflammation area was taken. An anti-fungal treatment in the case of confirmation of fungal inflammation was introduced. Also the prophylactic anti-fungal treatment was administered, in the case of severe acute irradiation side effects (grade 3 according to the RTOG) with concomitant clinical symptoms of candidosis. The analysed group of 120 patients was divided into two subgroups according to the applied treatment: fluconazole versus nystatin. Fluconazole was given in average dose of 50-mg/day po. Nystatin was administered in the dose of 100.000-mj/day. No patients had gaps due to the

Tab. 1. Wynik posiewu u chorych w trakcie radioterapii z powodu raka jamy ustnej lub gardła

Wynik posiewu	Chorzy z dodatnim posiewem
<i>Candida albicans</i>	78
<i>Candida tropicalis</i>	6
<i>Candida glabrata</i>	2
<i>Candida lusitanae</i>	1
<i>Cryptococcus humiculus</i>	2

pów przez *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae*, *Cryptococcus humiculus*. Czterokrotnie *Candida tropicalis* występował z *Candida albicans* oraz 2-krotnie stwierdzono w posiewie *Candida glabrata* wraz z *Candida tropicalis*. U wszystkich pacjentów w leczeniu zastosowano nystatynę lub fluconazol (tab. 2.).

Wśród pacjentów stosujących od 7 do 14 dni fluconazol w kontrolnym posiewie tylko u 3 stwierdzono wystąpienie pojedynczych koloni *Candida albicans*. U pozostałych chorych posiewy w kierunku *Candida albicans* były ujemne i odnotowano ustąpienie objawów klinicznych zakażenia. U chorych leczonych nystatyną dodatni posiew zaobserwowano u 12 pacjentów. Generalnie u chorych poddanych terapii przeciwgrzybiczej nie stwierdzono nasilenia ostrego odczynu popromiennego, a jako minimalny efekt terapii uznano utrzymanie się jego intensywności na tym samym poziomie. Istotne jest, że w żadnym przypadku nie było potrzeby przerwania radioterapii z powodu ostrego odczynu popromiennego.

DYSKUSJA

Leczenie napromienianiem w obszarze jamy ustnej i gardła środkowego w znaczny sposób wpływa na naturalny skład mikro-

flory, stwarzając warunki do wzrostu patologicznej flory grzybiczej, szczególnie z rodzaju *Candida*. Lockhart i wsp. [12] zauważyli, że zaburzenia ogólnoustrojowe spowodowane głównie chorobą nowotworową, napromienianiem, antybiotykoterapią, chorobami ogólnoustrojowymi stwarzają warunki do rozwoju *Candida albicans* i innych rzadziej występujących patogenów grzybiczych. Ponadto takie czynniki, jak uzupełnienia protetyczne, podeszły wiek, palenie tytoniu, zła higiena jamy ustnej i zmniejszenie produkcji śliny nasilają wspomniane negatywne tendencje. Podobne wnioski wysunęli także inni autorzy [7, 9, 10]. Knoke [13] zauważył prawie 3-krotną tendencję wzrostową zakażeń grzybiczych u chorych z nowotworami jamy ustnej na przestrzeni lat 1992–1995. Stwierdził on jednocześnie spadek procentowy obecności *Candida albicans* na rzecz *Candida glabrata*, *tropicalis* i *crusei*. Dreizen [7] zaobserwował, że charakterystyczną infekcją błon śluzowych występującą podczas radioterapii nowotworów głowy i szyi są grzybnice.

Zmniejszenie wydzielania śliny, popromienne uszkodzenie błon śluzowych oraz niejednokrotnie niewystarczająca dbałość o higienę jamy ustnej są przyczyną głębokich zmian w mikroflorze błony śluzowej prowadzących do wystą-

Tab. 2. Leki przeciwgrzybicze stosowane u chorych poddanych radioterapii

Rodzaj leku	Liczba chorych
Fluconazol	58
Nystatyna	62

acute side effects of treatment. The anti-fungal treatment allowed for the decreasing or maintaining of the level of intensity of acute side effects. The decreasing in acute side effects was observed as a result of anti-fungal treatment. More pronounced an anti-fungal outcome was achieved in the group of patients treated by fluconazole.

Key words: radiotherapy, anti-fungal treatment, mucositis, candidosis.

pienia grzybicy. Z tego względu zastosowanie leków przeciwgrzybiczych staje się konieczne.

W przeprowadzonej analizie stwierdzono, że wprowadzenie celowanego leczenia przeciwgrzybiczego preparatem fluconazole lub nystatyna prowadzi do ustąpienia objawów klinicznych zakażenia oraz obniża lub pozwala na stabilizację intensywności ostrego odczynu popromiennego. Dodatkowo przeprowadzone w pracy porównanie efektywności dwóch preparatów przeciwgrzybiczych wykazało, że fluconazole (Diflucan) stosowany raz dziennie w dawce 0,05 g przez 7 do 14 dni w porównaniu do nystatyny aplikowanej jako zawiesina wodna w stężeniu 100 tys. j.m. w 1 g okazał się preparatem bardziej skutecznym.

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwgrzybiczych podczas prowadzonego kursu radioterapii w rejonie głowy i szyi generalnie nie ma uzasadnienia i nie stanowi rutynowej praktyki [14]. Natomiast nie ulega wątpliwości, że w przypadku znacznie nasilonego ostrego odczynu popromiennego i prowadzonego niejednokrotnie leczenia antybiotykiem należy rozważyć wprowadzenie profilaktycznego leczenia przeciwgrzybiczego. Takie postępowanie może zapobiec rozwojowi infekcji grzybiczej, która w istotny sposób pogarsza tolerancję leczenia napromienianiem. Natomiast celowane stosowanie leczenia przeciwgrzybiczego zapewne wpływa na zmniejszenie intensywności ostrego odczynu w przebiegu radioterapii. Przyczynia się to do ograniczenia możliwości wystąpienia przerw w radioterapii, co ma niezwykle ważny wymiar terapeutyczny, ponieważ nawet jeden dzień przedłużonego leczenia napromienianiem skutkuje spadkiem kontroli miejscowej w raku rejonu głowy i szyi o ok. 1-2 proc. [15].

WNIOSKI

Diflucan, jak i nystatyna okazały się wysoce efektywne w leczeniu infekcji grzybiczej u chorych poddanych radioterapii z powodu raka jamy ustnej i gardła. U wszystkich chorych odnotowano ustąpienie objawów klinicznych zakażenia oraz spadek liczby dodatnich posiewów, co umożliwiło leczenie napromienianiem bez przerw spowodowanych nasiloną infekcją. Preparat fluconazole (diflucan) okazał się efektywniejszy w zwalczaniu zakażenia grzybiczego niż nystatyna.

PIŚMIENNICTWO

1. Ries LG, Kosary CL, Hankey BF, Clegg L, et al. *Cancer statistic Review 1973-1996*, National Cancer Institute, Bethesda, MD: National Institutes of Health: 1999, No. 99-2789.
2. Cmelak AJ, Murphy BA, Day T. *Combined modality therapy for locoregional advanced head and neck cancer*. *Oncology* 1999; 13: 83-91.
3. Ang KK. *Altered fractionation trails in head and neck cancer*. *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 230-36.
4. Nisi WK, Foote LR, Bonner AJ, McCaffrey VT. *Adjuvant radiotherapy for squamous cell carcinoma of the tongue base: improved local-regional disease control compared with surgery alone*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 2: 371-7.
5. Brizel DM, Albers MA, Fisher SR, et al. *Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. *N Engl J Med* 1998; 328: 1798-804.
6. Dawes C. *The composition of human saliva secreted in response to gustatory stimulus and to pilocarpine*. *J Physiol* 1996; 183: 360-8.
7. Dreizen S. *Oral Complications of Cancer Radiotherapy*. *Postgraduate Med* 1997; 61: 85-91.
8. Heimdahl A. *Prevention and management of oral infections in cancer patients*. *Support Care Cancer* 1999; 7: 224-8.
9. Jansma J, Vissink A, Bouma J, et al. *A survey of prevention and treatment regimens for oral sequelae resulting from head and neck Radiotherapy In-*

WSKAZÓWKI DLA AUTORÓW

Współczesna Onkologia publikuje prace oryginalne z dziedziny onkologii doświadczalnej i klinicznej (w tym opisy przypadków), artykuły przeglądowe, streszczenia ze zjazdów i konferencji oraz listy do redakcji. Oryginalny manuskrypt, dwie kopie oraz 3,5 in. dyskietka zawierająca tekst pracy powinny być przesłane pod adresem redakcji lub pod adresem:

prof. Andrzej Mackiewicz
Zakład Immunologii
Nowotworów
Wielkopolskie Centrum
Onkologii
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań
tel. (0-61) 854 06 65;
fax (0-61) 852 85 02
e-mail: amac@amu.edu.pl

Artykuły powinny być napisane w języku polskim i być zorganizowane w następujący sposób:

- 1) tytuł (w języku polskim i angielskim);
- 2) imiona, nazwiska i tytuły naukowe autorów;
- 3) instytucja, w której praca została wykonana;
- 4) streszczenia w języku polskim i angielskim (maksimum 250 słów, nie mniej niż 200);
- 5) słowa kluczowe (polskie i angielskie);
- 6) wstęp;
- 7) materiał i metody;
- 8) wyniki;
- 9) omówienie wyników;
- 10) podziękowania;
- 11) piśmiennictwo;
- 12) pełny adres głównego autora (również numer telefonu, faksu i e-mail).

Objętość tekstu wraz z rycinami nie powinna przekraczać 6 stron maszynopisu. Listy do redakcji nawiązujące lub nie do zamieszczonego artykułu nie powinny przekraczać 1 strony maszynopisu. Mogą zawierać 1 rycinę lub tabelę.

Bibliografia w tekście powinna być numerowana według kolejności cytowania. Numery przypisane odpowiednim pozycjom podajemy w nawiasach kwadra-

towych. Pozycje piśmiennictwa powinny zawierać nazwiska i inicjały autorów (w wypadku gdy liczba autorów przekracza 8, przedstawiamy 3 pierwsze nazwiska oraz „i wsp.”), tytuł artykułu, skrót nazwy pisma (wg Index Medicus), rok wydania, wolumen oraz strony (pierwszą i ostatnią). Rozdziały w książkach lub monografiach powinny być cytowane w następujący sposób: nazwisko i inicjały autorów, tytuł rozdziału, tytuł książki, nazwisko i inicjał redaktora książki, wolumen, nazwa wydawcy, miejsce wydania, rok, strony.

Przykłady:

artykuł: Paskewitz S, Riehle MA. *Response of Plasmodium refractory and susceptible strains of Anopheles gambiae to inoculated Sephadex beads*. Dev Comp Immunol 1994; 18: 369-75.

książki: Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Wiedza i Życie, Warszawa 1993.

Rozdziały w książkach: Schranz D, Morkowski S, Abelev G. *Affinity isotachoforesis on porous membranes*. W: *Affinity electrophoresis: principles and application*, J. Bręborowicz, A. Mackiewicz (red.) CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London 1992; 61-70.

Ryciny mogą być przygotowane w formie czarno-białej lub w kolorze. W wypadku przygotowania w formie elektronicznej ryciny powinny być zapisane w jednym z wymienionych formatów: cdr, tiff, jpg, ai lub eps. Natomiast fotografie przesyłane do nas w formie elektronicznej powinny posiadać rozdzielczość 300 dpi oraz rozszerzenia tiff lub jpg. Tabele powinny być dostarczone w formie maszynopisu i zawierać tytuł w języku polskim i angielskim (również na dyskietce). Opisy do rycin i tabel (w języku polskim i angielskim) powinny być załączone na oddzielnych stronach.

Redakcja

stitutes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 24: 359-67.

10. Darczuk D. *Zmiany w jamie ustnej wywołane napromienianiem nowotworów głowy i szyi*. Stom Współ 1999; 6: 23-5.
11. Milecki P, Kruk-Zagajewska A. *Znaczenie przerwy w trakcie radioterapii u chorych z rakiem krtani*. Otolaryng Pol 1996; 50.
12. Lockhart SR. *Natural Defenses against Candida Colonization Breakdown in the Oral Cavities of the Elderly*. J Dent Res 1999; 78: 857-68.
13. Knoke M. *Dynamics of Candida Isolations from Humans from 1992-1995 in Greifswald, Germany*. Mycoses 1997; 40: 105-10.
14. Mucke R, Kaben U, Libera T, et al. *Fluconazole prophylaxis in patients with head and neck tumours undergoing radiation and radiochemotherapy*. Mycoses 1988; 41: 421-3.
15. Skladowski K, Law MG, Maciejewski B. *Planned and unplanned gaps in radiotherapy: the importance of gap position and gap duration*. Radiother Oncol 1994; 30: 109-20.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr med. Artur Stryjski
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. (061) 854 05 35