

## آیا لیزرهای کم توان در پیشگیری و درمان موکوزیت دهانی ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی موثرند؟

دکتر غلامرضا اسماعیلی جاوید

عضو هیات علمی گروه پژوهشی لیزر پزشکی جهاد دانشگاهی

درمان و کاهش مدت بقاء بیمار می‌گردد.<sup>[۴]</sup> علاوه بر آن موکوزیت می‌تواند موجب علایم و شکایاتی چون: تهوع، استفراغ، اسهال، درد و کاهش قابل ملاحظه‌ای در کیفیت زندگی بیماران شود و متعاقباً اختلال خواب، آنورکسی و کاهش وزن دیده خواهد شد. بار مالی ناشی از موکوزیت دهانی که بر بیماران تحمیل می‌شود بررسی نشده است. اما موکوزیت‌های شدید می‌توانند بطور قطع، طول مدت بستری بیماران و نیاز آنها به مداخلات تخصصی را افزایش دهند.<sup>[۴]</sup>

موکوزیت ناشی از رادیوتراپی مهمترین عارضه جانبی حاد در بیماران تحت درمان برای نئوپلاسم‌های سر و گردن محسوب می‌شود.<sup>[۵]</sup> درد ناشی از این عارضه موجب اختلال بلع و سایر عملکردهای طبیعی دهان می‌گردد. علاوه بر آن، موکوزیت و خشکی دهان در کنار هم، خطر عفونت‌های دهانی با عوامل فرصت‌طلب را افزایش می‌دهد. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که انجام رادیوتراپی با برنامه درمانی متداول، پس از هفته سوم تابش منجر به ایجاد موکوزیت دهانی می‌شود که می‌تواند مراحل درمان را تحت تأثیر قرار دهد.<sup>[۶]</sup>

همچنین زخم‌های دهانی ناشی از شیمی‌درمانی ممکن است سه تا چهار هفته پس از درمان ظاهر شوند و اگر در این مرحله درمان متوقف نشود می‌تواند برای بیمار مشکل ساز باشد. میزان بروز موکوزیت ناشی از درمان در رژیم‌های درمانی متداول بین ۳۳-۴۹٪ گزارش شده است.<sup>[۴]</sup>

تدوین رویکردی استاندارد شده به منظور پیشگیری و درمان موکوزیت ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی ضروری است.<sup>[۳]</sup> در حال حاضر اثربخشی و ایمنی بیشتر رژیم‌های موجود به اثبات نرسیده است. بطور معمول روش‌های پیشگیری که در حال حاضر استفاده می‌شود شامل: گلوکونات کلروهگزیدین، دهانشویه‌های سالین یا بی‌کربنات سدیم، آسیکلویر، آمفوتریسین B، و یخ می‌باشند.<sup>[۷]</sup> بطور معمول از رژیم‌های بی‌حسی موضعی مثل ایدوین یا دیکلونین، آنتی‌اسیدها، نیستاتین و سوکرافیت نیز برای کاهش درد ناشی از موکوزیت استفاده می‌شود. با این وجود طی مطالعاتی که صورت گرفته است هنوز در کارایی روش‌های فوق، اختلاف نظر وجود دارد.

یکی از روشهایی که در پیشگیری و درمان موکوزیت دهانی ارائه شده است استفاده از پرتوی لیزرهای کم توان می‌باشد. تحریک‌زیستی با

یکی از عوارض جانبی جدی بیمارانی که تحت رادیوتراپی یا شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند، موکوزیت دهانی<sup>۱</sup> است. بیمارانی که بدلیل تومورهای ناحیه سر و گردن درمان ترکیبی شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی دریافت می‌دارند و یا مواردی که قبل از پیوند مغز استخوان تحت دوز بالای شیمی‌درمانی قرار می‌گیرند موکوزیت دهانی شدیدی را تجربه خواهند کرد. این قبیل ضایعات مخاطی حفره دهان و مشکلات عملکردی که بواسطه آنها بوجود می‌آیند تحت یک نام کلی به عنوان موکوزیت دهانی طبقه بندی می‌شوند.<sup>[۱]</sup>

مطالعات انجام شده نشان داده است که تقریباً ۱۵-۵٪ بیمارانی که پروتکل استاندارد شیمی‌درمانی را دریافت می‌دارند و تمامی افرادی که با دوز نهایی بیش از ۵۰ Gy تحت رادیوتراپی قرار می‌گیرند به این عارضه حاد دهانی مبتلا می‌شوند.<sup>[۱]</sup> بروز این نوع ضایعات می‌تواند در برخی از ترکیبات از قبیل ۵ فلورواوراسیل<sup>۲</sup> (5-FU)، آنتراسیکلین‌ها<sup>۳</sup> و ایرینوتکان<sup>۴</sup> بیشتر است.

عوامل متعددی در بروز موکوزیت دهانی موثرند که از آن میان می‌توان به نوع درمان و میزان حساسیت بیماران اشاره کرد.<sup>[۲]</sup> سمیت مستقیم ناشی از شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی، مهم‌ترین فاکتور بیولوژیک محسوب می‌شود. اما اختلالات عملکردی غدد بزاقی، ترومای موضعی، عفونت موضعی یا سیستمیک نیز می‌توانند در بروز و ابتلا به موکوزیت موثر باشند.<sup>[۳]</sup>

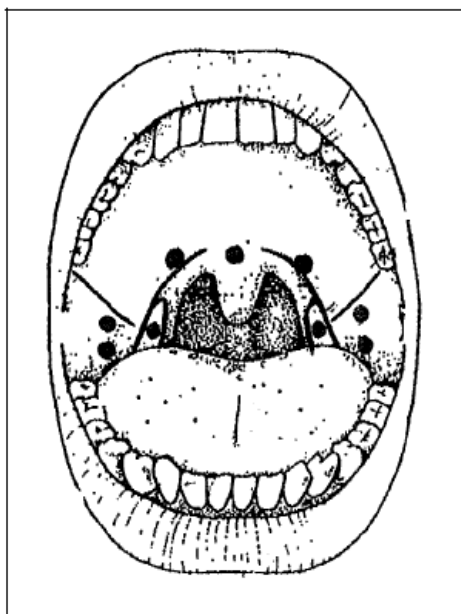
موکوزیت دهانی، درد شدید و ناتوان کننده‌ای ایجاد می‌کند که می‌تواند بطور قابل ملاحظه‌ای موربیدیتی ناشی از درمان سرطان را افزایش دهد. این ضایعات از یک طرف بدلیل درد شدید و مقاوم نیاز بیمار به مصرف ضددردهای اپیویدی را افزایش داده و از طرف دیگر بدلیل عدم توانایی در تغذیه دهانی، لزوم انجام تغذیه وریدی یا روده‌ای را موجب می‌شوند. در نهایت موکوزیت شدید می‌تواند برنامه درمانی بیمار را تحت تأثیر قرار دهد بطوریکه در برخی از موارد موجب توقف

<sup>1</sup> oral mucositis

<sup>2</sup> 5-fluorouracil

<sup>3</sup> anthracycline

<sup>4</sup> irinotecan



نواحی تابش لیزر در بیماران تحت رادیوتراپی ناحیه اوروفارنکس

و نتایج امیدبخش آن به همراه میزان بروز بالای موکوزیت دهانی ناشی از رادیوتراپی باعث شد که مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده فاز دو و سه بصورت چندمرکزی طراحی و اجرا شود. در این مطالعات به بررسی اثر لیزر درمانی با استفاده از لیزر هلیوم- نئون در جلوگیری از بروز ضایعات مخاطی حاد بوکوفارنژیال ناشی از رادیوتراپی پرداخته شد.<sup>[۱۵]</sup> نتایج آنها بیانگر اثر مثبت لیزر درمانی در کاهش شدت موکوزیت و بروز آن بود. در شکل بالا نواحی تابش لیزر در بیماران مطالعه نشان داده شده است.

مطالعات دیگری نیز در این زمینه وجود دارد که در آن از لیزر کم توان در بیمارانی که قبل از انجام پیوند مغز استخوان تحت دوز بالایی از شیمی درمانی قرار گرفته اند، استفاده شده است. حتی برخی از این مطالعات بر روی جامعه کودکان می باشد که نتایج آنها رضایت بخش بوده است.<sup>[۲۰]</sup>

مطالعات بالینی و بیولوژیکی نشان دادند که درمان با استفاده از لیزر هلیوم نئون با طول موج طیف قرمز با توان خروجی ۲۰ الی ۱۰۰ میلی وات با دوز انتقالی به مخاط معادل ۲-۴ ژول بر سانتی متر مربع بهترین نتیجه را ایجاد نماید. لیزرهای نیمه هادی با طول موج مشابه می توانند اثرات بیولوژیکی یکسانی را ایجاد نمایند. بهرحال نتایج مطالعات بالینی و پایه نشان می دهد در صورتی که بتوان پروتکل استاندارد برای لیزر درمانی بدست آورد می توان از آن به عنوان روشی مطمئن در پیشگیری از ضایعات حاد مخاطی استفاده کرد.

از محدودیت های عمومی مقالات فوق، عدم پاسخدهی به این سوال است که آیا درمان با لیزر کم توان و کاهش موکوزیت دهانی می تواند در نهایت منجر به بهبود درمان و افزایش کیفیت زندگی این دسته از بیماران شود. پاسخ به این سوال در گرو انجام مطالعات تکمیلی در آینده خواهند بود.

نور بوسيله ليزرهای کم توان دیر زمانی است که در جوامع پزشکی مطرح شده و تاکنون تاثیر لیزر کم توان در درمان بسیاری از بیماریها، به ویژه بیماریهای عضلانی-استخوانی از جمله آرتريت روماتوئید، استئوآرتريت، ایپکندیلیت، اسپوندیلوآرتريت و انواع تاندونیتها مورد بررسی قرار گرفته است.<sup>[۸]</sup> مکانیسمهای شناخته شده ای که توجیه گر اثرات ضد التهابی و ضد درد لیزرهای کم توان می باشند شامل کاهش مدياتورها و سلولهای التهابی و تاثیر بر روی سرعت هدایت عصبی می باشد.<sup>[۹]</sup> از نکات مثبت بکارگیری این روش درمانی می توان به عدم گزارش حتی یک عارضه جانبی و تایید مؤسسه دارویی و غذایی آمریکا مبنی بر بی خطر بودن لیزر کم توان و قابلیت استفاده در سیستم های بهداشتی-درمانی اشاره کرد.<sup>[۱۰]</sup> با توجه به موارد فوق الذکر، توجه برخی از متخصصین به استفاده از لیزر کم توان در پیشگیری از موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی و رادیوتراپی جلب شده است.<sup>[۱۱-۱۳]</sup> نتایج اولیه و تعدادی از کارآزمایی های بالینی انجام شده توانسته است که اثرات مفید لیزر درمانی در پیشگیری از این عارضه را مشخص نماید.<sup>[۱۴]</sup> ولی هنوز این تعداد از مطالعات نتوانسته است میزان اثربخشی آن را نشان دهد. استفاده از لیزرهای کم توان با مکانیسم های شناخته شده ( اثرات تسکینی ضد درد، اثرات ضد التهابی و رژئراسیون موضعی بافتی ) به عنوان یک روش درمانی موکوزیت بکار گرفته شده است.

در یک مطالعه که بصورت چند مرکزی انجام شد اثر پیشگیری کننده لیزرهای کم توان در بروز موکوزیت بیماران تحت درمان با شیمی درمانی و رادیوتراپی مورد بررسی قرار گرفت.<sup>[۱۵]</sup> علاوه بر آن اثر پیشگیری کننده لیزرهای کم توان در کنترل درد و بروز این گونه ضایعات در چندین مطالعه تجربی و بالینی دیگر نشان داده شده است.<sup>[۱۶-۱۸]</sup> در یک مطالعه با چهار گروه از حیوانات که دارای ضایعات مخاطی بودند سه گروه از آنها تحت تابش لیزر با دوزهای مختلف قرار گرفتند و یک گروه پرتوی لیزر دریافت نکردند. تنها گروهی که بسرعت ضایعات مخاطی آنها بهبود یافت گروهی بود که لیزر با بیشترین دوز (۶۰۰ ژول) را دریافت کرده بودند به ترتیبی که بطور متوسط ضایعات این گروه طی ۱۴ روز بهبود یافت و در گروه های دیگر بهبودی ضایعات بین ۲۱ تا ۲۵ روز بطول انجامید.

اولین بار سیاس و همکاران در سال ۱۹۸۴ بطور بالینی در یک مطالعه غیرتصادفی نشان دادند که تابش پرتوی لیزرهای کم توان می تواند شدت ضایعات مخاطی دهانی را کاهش دهد.<sup>[۱۷]</sup> در مطالعه مقدماتی دیگری که در آمریکا انجام گرفت ۲۰ بیمار داوطلب با سرطانها و پروتکل های درمانی مختلف در گروه کنترل و ۱۶ بیمار در گروه لیزر قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که مدت بهبودی ضایعات مخاطی در گروه تحت درمان با لیزر ۸/۱ روز و در گروه کنترل ۱۹/۳ روز بدست آمد که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری دارد.<sup>[۱۶]</sup>

اثربخشی لیزر درمانی در جلوگیری از بروز موکوزیت دهانی ناشی از شیمی درمانی در یک کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور در بیماران تحت پیوند مغز استخوان بررسی شده است.<sup>[۱۸]</sup> مطالعات انجام شده فوق

1. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2081-86.
2. Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2065-66.
3. Sonis ST, Clark J. Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology* 1991; 12:92-95.
4. Merlano M, Corvo R, Margarino G, Benasso M, Rosso R, Sertoli A, Nyman J, Turesson I. Does the interval between fractions matter in the range of 4-8 h in radiotherapy? A study of acute and late human skin reactions. *Radiother Oncol* 1995; 34:171-78; 78:23-25.
5. Macmillan CH, Carrick K, Bradley J, Morgan DL. Concomitant chemo/radiotherapy for advanced carcinoma of the head and neck. *Br J Radiol* 1991; 64:941-946.
6. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Twice-a-day radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck: the university of Florida experience. *Head Neck* 1993; 15:87-96.
7. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23:921-927.
8. Baxter GD, Bell AJ. Low level laser therapy: Current clinical practice in Northern Ireland. *Physiotherapy* 1991; 77:171-178.
9. Baxter GD. Therapeutic lasers: Theory and practice. London: Churchill Livingstone 1994:89-138.
10. Basford JR. Low intensity laser therapy: Still not an established clinical tool. *Lasers Surg Med* 1995; 16:331-34.
11. Mester E, Mester AF. The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med* 1985; 5:31-39.
12. Bergel RP, Lyon RF. Biostimulation of wound healing by laser: experimental approaches in animal models and in fibroblast cultures. *J Dermatol Surg Oncol* 1987; 13:127-133.
13. Watban FAH, Zhang SY. Comparison of the effects of laser therapy on wound healing using different laser wavelengths. *Laser therapy* 1996; 8:127-135.
14. Barasch A, Peterson D, Tanzer JM, D'ambrosio JA, et al. Helium neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76:2550-2556.
15. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7:244-252.
16. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, Peterson D, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:697-703.
17. Ciais G, Namer M, Schneider M, Demard F, et al. La laserthérapie dans la prévention et le traitement des mucites liées à la chimiothérapie anticancéreuse. *Bull Cancer* 1992; 79:183-191.
18. Schubert MM., Franquin JC, Niccoli-Filho F, Marcial F, Lloid M, Kelly J. Effects of low-energy laser on oral mucositis: a phase I/II pilot study. *Cancer Res* 1994; 54:7:14.
19. Wong AF, Eilder-Smith P. Pilot Study of laser effects on oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Cancer J* 2002; 8(3):247-255.
20. Whelan H, Connelly JF, Hodgson BD, et al. NASA light emitting diode for the prevention of oral mucositis in pediatric bone marrow transplant patients. *J Clin Laser Med Surg* 2002; 20(6):319-324.