

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej – wspólny problem onkologów i stomatologów

Magdalena Stawarz-Janeczek, Katarzyna Szczeklik, Jolanta Pytko-Polończyk

Katedra Stomatologii Zintegrowanej, Instytut Stomatologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (*oral mucositis* – OM) spowodowane promieniowaniem jonizującym stanowi duży problem terapeutyczny. Dotyczy niemal wszystkich chorych na nowotwory regionu głowy i szyi poddanych radioterapii, jednak wciąż brakuje skutecznej metody jego leczenia. Działania lekarzy skupiają się głównie na profilaktyce, w tym na utrzymaniu właściwej higieny jamy ustnej. W 2014 roku Międzynarodowe Towarzystwo Onkologii Jamy Ustnej (International Society of Oral Oncology – ISOO) oraz Wielonarodowe Stowarzyszenie Wspomagające Leczenie Nowotworów (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC) opracowały wytyczne dotyczące postępowania z pacjentami z OM związanym z radioterapią i chemioterapią. W 2019 roku ukazały się uaktualnienia tych wytycznych.

Prowadzone są badania dotyczące poszukiwania leków, które mogłyby mieć zastosowanie w zapobieganiu oraz leczeniu OM. Problem jest istotny, gdyż może komplikować przebieg leczenia onkologicznego, pogarszać jakość życia chorych, a nawet wpływać na rokowanie przeżycia pacjenta.

W pracy opisano patogenezę zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, obecne trendy w leczeniu oraz podkreślono rolę lekarza stomatologa w opiece nad pacjentem z objawami tego schorzenia. Zwrócono uwagę na rolę współpracy interdyscyplinarnej, a także na profilaktykę OM jako części przygotowania pacjenta onkologicznego do napromieniania.

Słowa kluczowe: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, profilaktyka, higiena jamy ustnej, radioterapia, chemioterapia, nowotwory regionu głowy i szyi

Wprowadzenie

Nieszkodzona błona śluzowa jamy ustnej jest najlepszą ochroną przed patogenami oraz innymi czynnikami zewnętrznymi. Zmiany w jej obrębie – niezależnie od ich przyczyny – u większości pacjentów powodują duży dyskomfort, ponieważ towarzyszą im często ból i trudności w spożywaniu pokarmów. W ostatnich latach – w związku z rosnącą liczbą chorych leczonych przeciwnowotworowo oraz wydłużającym się czasem ich życia – coraz więcej osób zgłasza się do stomatologów z dolegliwościami ze strony błony śluzowej spowodowanymi powikłaniami po leczeniu onkologicznym.

Nowotwory złośliwe stanowią jedną z głównych przyczyn zgonów w Polsce i na świecie. Według Krajowego Rejestru No-

wotworów zachorowalność na nowotwory złośliwe w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat się podwoiła, a liczba zgonów z powodu nowotworów w ostatnich 50 latach wzrosła 2,4-krotnie [1]. Nowotwory zlokalizowane w regionie głowy i szyi stanowią od 5,5% do 6,2% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. Podobna jest ich częstość w innych krajach europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych [2]. Do podstawowych metod leczenia nowotworów tego regionu zalicza się chirurgię i radioterapię niejednokrotnie skojarzoną z leczeniem systemowym. Jednak zastosowanie napromieniania wiąże się z ryzykiem zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (*oral mucositis* – OM), które może być bardziej nasilone u chorych poddanych równoczesnej chemioterapii. Wywołane promieniowaniem jonizującym OM

Jak cytować / How to cite:

Stawarz-Janeczek M, Szczeklik K, Pytko-Polończyk J. *Oral mucositis (OM) – a common problem for oncologists and dentists*. NOWOTWORY J Oncol 2020; 70: 253–259.

zaliczane jest do ostrych odczynów popromiennych i dotyczy niemal wszystkich chorych poddawanych radioterapii w rejonie głowy i szyi [4, 5, 7–10]. Po raz pierwszy opisano je w 1980 roku u chorych na nowotwory obszaru głowy i szyi poddanych radioterapii [5, 6]. W 2007 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) uznała zapalenie błony śluzowej jamy ustnej za odrębną jednostkę chorobową [3, 4].

Patomechanizm

Do OM doprowadzają mechanizmy pośrednio i bezpośrednio wpływające na komórki nabłonka jamy ustnej, w tym na ich podział oraz dojrzewanie [5]. Bezpośrednie działanie promieniowania związane jest z indukcją apoptozy [5, 11]. Mechanizm pośredni natomiast polega na uwolnieniu mediatorów prozapalnych z równoczesnym zmniejszeniem uwalniania mediatorów przeciwzapalnych w komórkach nabłonka jamy ustnej [5]. Sonis opisał pięciostopniowy proces powstawania OM indukowanego radio- i chemioterapią [3]. W pierwszej fazie, zwanej fazą **inicjacji**, dochodzi do uszkodzenia DNA oraz uwalniania reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) [3, 12, 13]. Druga faza nosi nazwę **sygnalizacji**; w jej czasie ma miejsce aktywacja czynników transkrypcyjnych, m.in. NF-κB. W wyniku złożonych procesów biologicznych wzrasta ilość cytokin prozapalnych, m.in. TNF-α, IL-1β, IL-6 [3, 5, 14]. Równocześnie zmniejsza się ilość cytokin przeciwzapalnych, jak IL-10 oraz TGF-β [3, 14]. Na skutek ekspresji ponad 200 różnych genów dochodzi do produkcji cząsteczek odpowiedzialnych za uszkodzenie błony śluzowej oraz aktywację innych szlaków molekularnych [3]. Należy podkreślić, że główną rolę w powstawaniu OM w wyniku radioterapii odgrywa kompleks białkowy NF-κB. OM może się rozwijać bezpośrednio pod wpływem chemioterapii oraz radioterapii, a pośrednio – przez ROS [3, 6, 12]. Skutkiem aktywacji tej drogi może być śmierć komórki na drodze apoptozy [3]. Trzecia faza rozwoju OM to **amplifikacja**, czyli wzmocnienie sygnału. Dochodzi wówczas do aktywacji kaskady zapalnej. Klinicznie widoczne są obrzęk oraz rumień, wynikające z aktywności cytokin prozapalnych [3]. Czwarta faza – **owrządzenia** – ze względu na obraz kliniczny uważana jest za najbardziej znaczącą [3]. W wyniku toczących się lawinowo procesów biologicznych postępuje apoptoza komórek nabłonka. Powstają widoczne klinicznie głębokie owrządzenia, które łatwo mogą zostać skolonizowane przez patogeny. Bakterie wywołują zapalenie błony śluzowej, a produkty rozpadu ich ścian komórkowych przenikają do błony podśluzowej i nasilają efekt prozapalny. Po wnikięciu żywych bakterii do naczyń krwionośnych w warstwie podśluzowej błony śluzowej może dojść do uogólnienia zakażenia (sepsy). Na sepsę, której źródło jest w jamie ustnej, szczególnie narażeni są pacjenci z dodatkowymi czynnikami ryzyka, np. z granulocytopenią towarzyszącą leczeniu przeciwnowotworowemu [6, 12]. Fazą piątą patomechanizmu ewolucji OM jest **gojenie** [12]. W większości przypadków OM, dzięki naprawczym szlakom biologicznym, dochodzi do samoistnego gojenia się zmian [3].

Czynniki ryzyka i lokalizacja zmian

Do powstawania OM predysponują czynniki ryzyka, których analiza ułatwia podjęcie działań profilaktycznych, jak i wyznaczenie celów terapeutycznych [3]. Czynniki predysponującymi do OM są:

- zła higiena jamy ustnej,
- obecność ubytków próchnicowych,
- zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej,
- palenie tytoniu,
- niedożywienie,
- współistniejące zaburzenia ogólnoustrojowe (np. neutropenia),
- niedobór kwasu foliowego i witaminy B12,
- suchość jamy ustnej,
- niektóre leki (np. mukotoksycznie działające cytostatyki),
- wiek pacjenta (ryzyko jest większe przed 20. i po 50. roku życia),
- płeć (OM częściej występuje u kobiet),
- czynniki genetyczne (np. polimorfizm nukleotydu *MTHFR C677T* u pacjentów leczonych metotreksatem) [5, 9, 10].

Zmiany związane z OM zlokalizowane są głównie w obrębie ruchomej, nierogowaciejącej błony śluzowej. Dotyczą przede wszystkim błony śluzowej policzków, wewnętrznej powierzchni warg, powierzchni bocznych i brzusznej języka, dna jamy ustnej, podniebienia miękkiego oraz błony śluzowej gardła [3, 7, 15, 16].

Przebieg choroby

Jednym z głównych objawów OM jest uczucie pieczenia w jamie ustnej. Powstające owrządzenia są głębsze niż w przebiegu aftowego zapalenia jamy ustnej i stanowią wrota zakażenia dla bakterii (Gram+ i Gram–). Nadkażenia oportunistyczne mogą utrudniać rozpoznanie i leczenie [3, 11, 15]. W toku zapalenia błony śluzowej jamy ustnej zwiększa się prawdopodobieństwo rozwoju infekcji nie tylko bakteryjnych, ale również grzybiczych i wirusowych [11, 17]. Na rozwój zakażeń dodatkowo wpływa zmniejszone wydzielanie śliny spowodowane leczeniem przeciwnowotworowym (uszkodzenie ślinianek) oraz neutropenia [3, 5, 9, 18].

U chorych na nowotwory regionu głowy i szyi zmiany związane z OM mogą mieć różny stopień nasilenia i zależą od dawki promieniowania, jaką otrzymał chory oraz od ewentualnego skojarzenia jej z chemioterapią [9, 11].

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej może doprowadzić do trudności nie tylko w spożywaniu pokarmów, ale i w codziennym funkcjonowaniu [19]. Odporność chorych jest obniżona, zwiększa się tym samym ryzyko rozwinięcia się innych chorób, w tym w obrębie jamy ustnej [15]. Może dojść do utraty masy ciała, wyniszczenia organizmu oraz jego następstw z sepsą i zgonem chorego włącznie [12]. Łączny czas leczenia i hospitalizacji ulega wydłużeniu, stosuje się więcej leków, chory częściej wymaga pomocy szpitalnej [5]. Nie bez znaczenia dla systemu ochrony zdrowia pozostają skutki

ekonomiczne OM [5, 10]. Objawy OM powodują także istotne upośledzenie jakości życia, mogą prowadzić do depresji i izolacji społecznej wynikającej z problemów z przyjmowaniem pokarmów i mówieniem [5]. W tych sytuacjach konieczna może być modyfikacja leczenia przeciwnowotworowego lub nawet jego zaprzestanie, co ma oczywiste, istotne, niekorzystne następstwa [5, 9, 10].

Rozpoznanie

Do oceny nasilenia OM stosuje się wiele klasyfikacji [3]. Większość ośrodków posługuje się pięciostopniową skalą opracowaną przez WHO [15] (tab. I).

W celu szybkiego rozpoznania OM niezbędne jest częste i dokładne badanie podmiotowe oraz przedmiotowe chorych w trakcie radioterapii. Należy monitorować czas wystąpienia oraz stopień nasilenia OM podczas leczenia [11].

Zapobieganie i leczenie

Jak do tej pory, nie wprowadzono skutecznej metody leczenia OM [22], dlatego kluczową rolę przypisuje się profilaktyce [9]. Działania skupiają się na poprawie i utrzymaniu prawidłowej higieny jamy ustnej oraz na leczeniu objawowym [22]. Podkreśla się rolę takich metod, jak laseroterapia i krioterapia. Bockel i wsp. u pacjentów poddawanych chemioradioterapii stosowali 2–3 razy w tygodniu metodę laseroterapii laserem małej mocy, 630–660 nm i uzyskiwali dobre efekty terapeutyczne [13]. Daugélaite i wsp. w 2019 roku opublikowali analizę prac badawczych z lat 2007–2017 dotyczącą leczenia OM [22]. Autorzy opisali substancje, które były stosowane w zapobieganiu oraz leczeniu OM. Były to między innymi balsam L. Brevis, mleczko pszczele [22]. Inne preparaty pomocne w leczeniu OM to rumianek [23], nagietek [11], aloes, kurkumina [24], miód [14, 24–26], a także witamina E i witamina C [13, 22, 26, 27].

Rumianek pospolity (*Matricaria recutita*) ma zdolność do hamowania cyklooksygenazy, 5-lipooksygenazy oraz prostaglandyn, tym samym posiada właściwości przeciwzapalne, przeciwdrobnoustrojowe. Łagodzi pieczenie oraz ból [9]. Działa przeciwutleniająco, przez co zmniejszeniu ulega ilość IL-1β i TNF-α [23].

Aloes (*Aloe vera*) cechuje się działaniem przeciwświądowym, nawilżającym, przeciwzapalnym, ściągającym. Stanowi źródło między innymi minerałów, aminokwasów, witamin

i kwasów tłuszczowych. Ma działanie immunostymulujące oraz przeciwnowotworowe [9, 24].

Witamina E ma silne działanie antyoksydacyjne [26].

Miód działa przeciwbakteryjnie, przeciwzapalnie [30], a według badań doświadczalnych hamuje inicjację NF-κB [14, 26].

Jednak pomimo licznych badań pozytywnie oceniających powyższe substancje, w piśmiennictwie nie ma jednoznacznych zaleceń dotyczących ich stosowania w zapobieganiu i leczeniu OM u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi poddanych radioterapii lub chemioradioterapii. Konieczne jest przeprowadzenie badań prospektywnych na dużych grupach chorych.

International Society of Oral Oncology (ISOO) oraz Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) w 2014 roku opublikowały wytyczne postępowania w OM. Autorzy podkreślają rolę higieny jamy ustnej w zapobieganiu tej choroby. Zwracają szczególną uwagę na szczotkowanie zębów oraz płukanie jamy ustnej [6, 8, 16].

W lipcu 2019 roku ukazała się aktualizacja wytycznych MASCC/ISOO, która potwierdziła poprzednie zalecenia dotyczące podstawowych zasad higieny jamy ustnej w celu zapobiegania OM. Podkreślono korzyści płynące z edukacji pacjentów [28]. Grupa badawcza MASCC/ISOO tę aktualizację oparła na 9 artykułach źródłowych, z czego 8 dotyczy leczenia i profilaktyki OM, a jeden jego patogenezy. Przeglądowi poddano zasady pielęgnacji jamy ustnej, rolę środków przeciwzapalnych, substancji naturalnych, witamin, suplementów diety, fotobiomodulacji, higieny jamy ustnej (tab. II). Jednakże wiele obowiązujących zaleceń pozostało niezmienionych. Podkreślono natomiast konieczność dalszych badań, które mogą mieć wpływ na kolejną aktualizację wytycznych [28–32].

W wytycznych MASCC/ISOO z 2019 roku zwraca uwagę zmiana dotycząca stosowania cynku oraz glutaminy podawanej systemowo [16, 31]. Podkreśla się, że **cynk** jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego i wytwarzania przeciwciał, ponieważ ma zdolność usuwania rodników nadtlenkowych [9]. Natomiast **benzydamina** jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym – wykazano jej skuteczność u chorych po leczeniu napromienianiem [22].

Nie wydano rekomendacji dotyczących podawania cynku, płukanek z fosforanu wapnia (SCPR), diety elementarnej i witaminy E [31] w celu zapobiegania OM u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi poddawanych RT lub/i RT-ChT. Natomiast pojawiła się sugestia odnośnie do doustnego stosowania glutaminy u pacjentów poddawanych radiochemioterapii w celu zapobiegania OM. Jednak u chorych na stwardnienie rozsiane poddawanych terapii HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) należy ją stosować ostrożnie. U pacjentów, u których glutaminę stosowano systemowo, pojawiały się niepowodzenia w leczeniu [31].

Wobec braku dostatecznej liczby badań MASCC/ISOO nie wydały wytycznych odnośnie do stosowania leków prze-

Tabela I. Skala oceny nasilenia OM według WHO [10, 20, 21]

Stopień nasilenia OM	Objawy
0	brak zmian
1	ból, rumień
2	rumień, nadżerki – jednak możliwe przyjmowanie pokarmów stałych
3	owrzodzenia – wymagana dieta płynna
4	niemożliwe przyjmowanie pokarmów płynnych – żywienie pozajelitowe

Tabela II. Interwencje związane z radioterapią u pacjentów z rakiem głowy i szyi opublikowane przez MASCC/ISOO – aktualizacja wytycznych z 2019 roku [28–32]

Interwencja	Zastosowanie
fotobiomodulacja – laser i inne terapie świetlne, śródustna laseroterapia niskiego poziomu	<ul style="list-style-type: none"> zapobieganie OM u pacjentów z rakiem głowy i szyi: <ul style="list-style-type: none"> radioterapia: zmiana wytycznych z sugestii na zalecenie użycia poddani chemioterapii: nowość – zalecenie użycia leczenie OM: brak wytycznych
glutamina – doustna	<ul style="list-style-type: none"> zapobieganie OM u pacjentów z rakiem głowy i szyi: <ul style="list-style-type: none"> radioterapia: brak wytycznych radiochemioterapia: nowość – sugestia użycia
dieta elementarna	<ul style="list-style-type: none"> brak wytycznych
cynk	<ul style="list-style-type: none"> zapobieganie OM u pacjentów z rakiem głowy i szyi: <ul style="list-style-type: none"> radio- lub radiochemioterapia: zmiana – obecnie brak wytycznych
suplementy: wit. E, selen, kwas foliowy, kalcytriol	<ul style="list-style-type: none"> brak wytycznych
płukanie jamy ustnej benzydaminą	<ul style="list-style-type: none"> zapobieganie OM u pacjentów z rakiem głowy i szyi: <ul style="list-style-type: none"> radioterapia, dawka do 50 Gy: potwierdzenie poprzednich wytycznych – płukanie jamy ustnej benzydaminą radiochemioterapia: sugestia użycia leczenie OM: <ul style="list-style-type: none"> radioterapia: brak wytycznych radiochemioterapia: brak wytycznych

ciwzpalnych, takich jak celeksyb, mizoprostol, rebamipid, w zapobieganiu OM u pacjentów z nowotworami głowy i szyi. Wyjątkiem jest benzydamina. W profilaktyce OM eksperci zalecają płukanie jamy ustnej benzydaminą u chorych poddawanych wyłącznie radioterapii do dawki 50 Gy [32]. Korzystne jest również płukanie jamy ustnej solą fizjologiczną oraz wodorowęglanem sodu, ponieważ ułatwia to chorym utrzymanie prawidłowej higieny jamy ustnej [28]. Natomiast, podobnie jak we wcześniejszych wytycznych, nie zaleca się stosowania chlorheksydyny do płukania jamy ustnej [28].

W wytycznych MASCC/ISOO z 2014 roku do zapobiegania zapaleniu błony śluzowej u chorych poddawanych wysokodawkowej chemioterapii i radioterapii całego ciała, przed autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych z powodu nowotworów hematologicznych, zaleca się stosowanie paliferminu [6, 8, 16]. **Palifermin** to rekombinowany ludzki czynnik wzrostu keratynocytów (KGF1), który wpływa na wzrost oraz różnicowanie komórek nabłonka i odgrywa rolę w hamowaniu procesu apoptozy [5]. Pomimo obiecujących wyników badań dotyczących skuteczności tego leku w zapobieganiu OM [22, 33, 34], w piśmiennictwie istnieją doniesienia o niekorzystnych skutkach jego działania u chorych na nowotwory regionu głowy i szyi poddawanych skojarzonej chemioradioterapii [35].

W wyniku stosowania radioterapii powstają reaktywne formy tlenu (*reactive oxygen species* – ROS), które uszkadzają komórki błony śluzowej. W leczeniu próbowano stosować enzym antyoksydacyjny **dysmutazę ponadtlenkową** (*superoxide dismutase* – SOD). Stworzono pochodną SOD na bazie manganu o nazwie **GC4419**, która ma zdolność do dysocjacji anionów ponadtlenkowych [5]. Barbor i wsp. opisali korzystne działanie tej substancji [36], obiecujące są także wyniki badań przeprowadzonych przez Anderson i wsp.

U chorych poddawanych skojarzonej chemioradioterapii po dożylnym podaniu SOD zmniejszył się stopień nasilenia i czas trwania OM [37].

Należy jednak pamiętać, że podstawowe znaczenie u pacjentów poddawanych radioterapii ma profilaktyka. Dlatego chory zakwalifikowany do leczenia napromienianiem w rejonie głowy i szyi wymaga wnikliwego badania stomatologicznego i dokładnego instruktażu w zakresie higieny jamy ustnej. Dbałość o stan jamy ustnej jest bardzo ważnym elementem postępowania podczas leczenia onkologicznego. Od stomatologa oczekuje się przeprowadzenia sanacji jamy ustnej w celu usunięcia potencjalnych ognisk zakażenia:

- leczenia ubytków próchnicowych,
- korekty ostrych brzegów wypełnień,
- ekstrakcji zębów niekwalifikujących się do leczenia,
- wyleczenia innych stanów zapalnych w jamie ustnej.

Niezbędna jest kontrola i ewentualna korekta protez zębowych, a także poinformowanie pacjenta o wymogach żywieniowych w czasie radioterapii. Niewskazane są kwaśne, gorące i zbyt twarde pokarmy. Zaleca się przyjmowanie dużej ilości płynów. Priorytetem jest zapobieganie powstawaniu stanów zapalnych błony śluzowej, która podczas leczenia onkologicznego będzie poddana działaniu promieniowania. W czasie trwania leczenia onkologicznego pacjent powinien pozostawać w kontroli stomatologicznej, aby możliwa była szybka interwencja lekarza w razie pojawienia się zmian zapalnych w jamie ustnej [11].

W tabelach III i IV przedstawiono szczegółowe zalecenia dotyczące profilaktyki oraz leczenia chorych z objawami OM po radioterapii, oparte na wybranych, wiodących rekomendacjach klinicznych [38].

Od wielu lat OM jest przedmiotem zainteresowań towarzyszy stomatologicznych. W 2015 roku opublikowano

Tabela III. Zestawienie metod zapobiegania wystąpieniu zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (*oral mucositis* – OM) [38]

Przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego
<ul style="list-style-type: none"> • leczenie stomatologiczne • ewentualne ekstrakcje zębów – 10–14 dni przed planowaną radioterapią
W trakcie i po zakończeniu radioterapii (przez ≥2 tyg.)
<ul style="list-style-type: none"> • mycie zębów pastą i miękką szczoteczką (regularnie wymienianą) ≥3 razy dziennie • używanie nitki dentystycznej • częste picie niewielkiej ilości wody i/lub płukanie jamy ustnej 0,9% roztworem soli fizjologicznej, roztworem wodorowęglanu sodu lub płynem zawierającym benzydaminę (Hascosept, Tantum verde) – 4–6 razy dziennie • niestosowanie roztworów chlorheksydyny i alkoholu
Zakaz
<ul style="list-style-type: none"> • palenia tytoniu • spożywania alkoholu • spożywania pikantnych, mocno przyprawionych potraw • spożywania twardych pokarmów
Zalecane stosowanie kostek lodu (przy braku uszkodzenia błony śluzowej)

rekomendację Polskiej Grupy Specjalistów ds. Profilaktyki i Leczenia Powikłań w Jamie Ustnej. Szczegółowo omówiono postępowanie profilaktyczne i lecznicze związane z leczeniem napromienianiem. W skrótej formie rekomendacje te przedstawiono w tabeli V [39].

W 2009 roku Pytko-Polończyk zaproponowała algorytm opieki stomatologicznej, u pacjentów poddawanych radio- oraz chemioterapii [40]. Znajomość ogólnych zasad postępowania stomatologicznego powinna być także w ogólnym zarysie znana onkologom, gdyż jest to element wielospecjalistycznej opieki nad chorymi na nowotwory złośliwe.

W **pierwszym okresie**, przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego, należy przeprowadzić sanację jamy ustnej. Powinna być zakończona najpóźniej na tydzień przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego. Sanacja obejmuje profesjonalne zabiegi higienizacyjne z instruktażem dla pacjenta, usunięcie ognisk zakażenia, ognisk próchnicy, wykonanie wypełnień, eliminację czynników urazowych. W **drugim okresie**, w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, należy pamiętać o współpracy onkologiczno-stomatologicznej. Postępowanie polega na stosowaniu środków leczących zmiany miejscowe, jakie powstały w błonie śluzowej, w tym objawów OM, oraz stosowanie leków łagodzących kserostomię. Do leków łagodzących zmiany należą bezbiałkowy dializat z krwi cieląt (Solcoseryl pasta; Meda), witamina A + D3 w płynie, płyny do płukania jamy ustnej zawierające m.in. mieszkankę ziół, alantoinę, D-panthenol, siemię lniane (np. Alfa-med Atos, Alfa-implant Atos), roztwór jonów wapniowo-fosforanowych (Caphosol [7, 40], Fomucal [41]). Korzystnie działają płyny z benzydaminą (Hascosept, Tantum verde) [38]. U pacjentów po terapii onkologicznej wielokrotnie bywa konieczne wprowadzenie leczenia antybakteryjnego

Tabela IV. Postępowanie z pacjentami z objawami OM [38]

Objawy	Zalecenia
suchość jamy ustnej	<ul style="list-style-type: none"> • bezcukrowa guma do żucia, słodcyce bezcukrowe • płukanie jamy ustnej 0,9% roztworem NaCl lub wodorowęglanem sodu • sztuczna ślina
ból łagodny do umiarkowanego	<ul style="list-style-type: none"> • leki działające miejscowo – benzokaina lub benzydamina (stosowane kilka razy na dobę na zmienioną powierzchnię błony śluzowej)
ból silny	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie przeciwbólowe wg zasad WHO ew. płukanie 0,2% roztworem morfiny lub 0,5% roztworem doksepiny
podejrzanie zakażenia	<ul style="list-style-type: none"> • wymaz oraz rozpoczęcie leczenia empirycznego antybiotykiem o szerokim spektrum działania (aminoglikozyd lub cefalosporyna III generacji)
podejrzanie kandydozy jamy ustnej	<ul style="list-style-type: none"> • lek przeciwgrzybiczy
niemożność przyjmowania pokarmów doustnie	<ul style="list-style-type: none"> • rozważenie wdrożenia żywienia pozajelitowego
niezależnie od objawów	<ul style="list-style-type: none"> • rozważenie suplementacji cynku

Tabela V. Rekomendacja Polskiej Grupy Specjalistów ds. Profilaktyki i Leczenia Powikłań w Jamie Ustnej [39]

profilaktyka przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> • higiena jamy ustnej (szczotkowanie zębów 3 razy/dzień bardzo miękką szczotką, płukanie jamy ustnej 0,9% NaCl lub roztworem sodu oczyszczonej – 1 łyżeczka na pół szklanki przegotowanej wody, nitkowanie) • czasowe usunięcie stałych aparatów ortodontycznych • ograniczenie użytkowania protez ruchomych • zalecenia dietetyczne • ocena odżywienia chorego i ew. gastrostomia odżywcza
przygotowanie przed napromienieniem głowy i szyi	<ul style="list-style-type: none"> • ocena stanu jamy ustnej, wykonanie ortopantomogramu • sanacja jamy ustnej • leczenie zachowawcze, periodontologiczne, chirurgiczne z zaopatrzeniem ran po ekstrakcji • ocena uzupełnień protetycznych • usunięcie stałych aparatów ortodontycznych

chorzy w trakcie radioterapii lub chemioradioterapii – profilaktyka	<ul style="list-style-type: none"> zachowanie higieny jamy ustnej szczotkowanie zębów miękką szczotką nici dentystyczne oczyszczanie ruchomych uzupełnień protetycznych, w nocy – przechowywanie na sucho plukanie jamy ustnej 0,9% NaCl lub roztworem sody oczyszczonej – 5 razy/dzień plukanie jamy ustnej benzydaminą 4 razy/dzień plukanie jamy ustnej – roztwór Caphosol 4–6 razy/dzień plukanie jamy ustnej – preparaty złożone – Alpha Med, mieszanka laryngologiczna leki rozrzedzające wydzielinę fluoryzacja dietetyk
chorzy w trakcie radioterapii lub chemioradioterapii – leczenie	<ul style="list-style-type: none"> infekcja grzybicza – flukonazol 200–400 mg/dzień, nystatyna – 5 razy/dzień infekcja bakteryjna – antybiotykoterapia wg antybiogramu lub empiryczna Caphosol – płukanie jamy ustnej – 6–10 razy/dzień benzydamina – 4 razy/dzień infekcja wirusowa – rozważyć acyklovir <i>p.o.</i>, <i>i.v.</i> leczenie przeciwbólowe – dobór leku i dawki wg WHO substytuty śliny dieta wysokobiałkowa i wysokoenergetyczna laseroterapia
chorzy po wygojeniu ostrego odczynu popromiennego	<ul style="list-style-type: none"> substytuty śliny konsultacja stomatologiczna – ocena stanu jamy ustnej, instruktaż higieny, szczotki miękkie, pasta ze zwiększoną zawartością fluoru, mycie zębów po każdym posiłku, leczenie ubytków, fluoryzacja zabiegi chirurgiczne 6 miesięcy po leczeniu z osłoną antybiotykową kontrola stomatologiczna co 3 miesiące

oraz/lub mikologicznego. Zaleca się stosowanie diety ubogiej w węglowodany a bogatej w warzywa i owoce, kefir, mleko. Korzystnie działa stosowanie witamin z grupy B. **Trzeci okres** opieki stomatologicznej rozpoczyna się po zakończeniu leczenia. Obejmuje kontynuację współpracy lekarza stomatologa z pacjentem, motywowanie go do utrzymania higieny jamy ustnej, eliminację skutków ubocznych radioterapii, jakimi są: kserostomia, kandydoza, zakażenia bakteryjne. Pacjent powinien zgłaszać się na wizyty kontrolne po leczeniu co miesiąc do 3 miesięcy, a następnie co 3 miesiące do 6 miesięcy [7, 40].

Podsumowanie

Stomatolodzy pełnią bardzo ważną rolę w profilaktyce OM. Szczególną rolę powinni odgrywać w wielospecjalistycznym leczeniu chorych na nowotwory regionu głowy i szyi, u których pojawiają się objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Dlatego zasadne jest tworzenie w ośrodkach onkologicznych zespołów składających się z onkologa, stomatologa oraz pielęgniarki. Członkowie takich zespołów mogą sprawować interdyscyplinarną opiekę nad chorymi na raka obszaru głowy i szyi zarówno w zakresie zapobiegania OM, jak i leczenia tego powikłania radioterapii w obrębie jamy ustnej.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Katarzyna Szczeklik

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Instytut Stomatologii
Katedra Stomatologii Zintegrowanej
u. Montelupich 4
31-155 Kraków
e-mail: k.szczeklik@uj.edu.pl

Otrzymano: 12 maja 2020

Zaakceptowano: 7 września 2020

Piśmiennictwo

- <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-ogolem-2/>.
- Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://onkologia.org.pl/nawotwory-narzadow-glowy-i-szyi/>.
- Sonis ST. Pocket books for cancer supportive care. Oral mucositis. Springer Healthcare, Berlin 2012.
- Shankar A, Roy S, Bhandari M, et al. Current trends in management of oral mucositis in cancer treatment. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2017; 18(8): 2019–2026, doi: 10.22034/APJCP.2017.18.8.2019.
- Oronsky B, Goyal S, Kim M, et al. A Review of Clinical Radioprotection and Chemoprotection for Oral Mucositis. Translational Oncology. 2018; 11(3): 771–778, doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.014.
- Maria O, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. Frontiers in Oncology. 2017; 7, doi: 10.3389/fonc.2017.00089.
- Zapała J, Wyszynska-Paweł G. Wybrane zagadnienia z onkologii głowy i szyi. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2017: 350–355.
- Wysocki W, Małecki K. Zapalenie błony śluzowej związane z radioterapią i chemioterapią. Podsumowanie wytycznych MASCC/ISOO(2014r.). Medycyna praktyczna.pl. 2015. <https://www.mp.pl/onkologia/wytyczne/111280>.
- Szałek E. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej – istotny problem terapeutyczny w onkologii. Farmacja Współczesna. 2018; 11: 8–14.
- Dyszkiewicz M, Shaw H. Ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów leczonych radio- i chemioterapią. Dent Med Probl. 2009; 46(1): 89–93.
- Moslemi D, Nokhandani A, Otghsaraei M, et al. Management of chemo/radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: A review of the current literature. Radiother Oncol. 2016; 120(1): 13–20, doi: 10.1016/j.radonc.2016.04.001.
- Sonis S. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Oral Oncology. 2009; 45(12): 1015–1020, doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.006.
- Bockel S, Vallard A, Lévy A, et al. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications. Cancer/Radiothérapie. 2018; 22(5): 429–437, doi: 10.1016/j.canrad.2017.11.006.
- Debraj HD, Singh V, Mohammad S, et al. Effect of Topical application of pure honey in chemo-radiation-induced mucositis and its clinical benefits in improving quality of life in patients of oral squamous cell carcinoma. International Journal of nursing studies. 2019; 89(2019): 80–87.

15. Sroussi H, Epstein J, Barsadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017; 6(12): 2918–2931, doi: [10.1002/cam4.1221](https://doi.org/10.1002/cam4.1221).
16. Lalla R, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014; 120(10): 1453–1461, doi: [10.1002/cncr.28592](https://doi.org/10.1002/cncr.28592).
17. Mierzwa D, Hadzik J, et al. Pyrek Profilaktyka i leczenie zmian w jamie ustnej wywołanych chemioterapią i radioterapią onkologiczną przegląd piśmiennictwa. *Bestom Dentonet.pl.* 2014; Edentico 2(48): 14.8–14.13.
18. Woźniak M, Czyż M. Mimetyki dysmutazy nadadtlenkowej- potencjalne zastosowania kliniczne. *Postępy Hig Med.* 2008; 62: 613–662.
19. OncoLink Team. Mucositis (Mouth Sores) & Oral Care Tip Sheet 2018. www.oncolink.org.
20. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization 1979. <http://www.who.int/iris/handle/10665/37200>.
21. Kornaś-Burek A, Lipska W, Darczuk D, et al. Mucositis-współczesne poglądy na rozpoznanie i leczenie *Journal of stomatology. Journal of stomatology.* 2014; 67(1): 114–127.
22. Daugėlaitė G, Užkairaitė K, Jagelavičienė E, et al. [Exercise therapy in myocardial infarction according to the Republican Clinical Hospital in Kaunas]. *Sveikatos Apsauga.* 1962; 7(3)(5): 54–781, indexed in Pubmed: [13883679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13883679/).
23. Gomes V, Gomes RN, Gomes M, et al. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. *The Scientific World Journal.* 2018; 2018: 1–8, doi: [10.1155/2018/4392184](https://doi.org/10.1155/2018/4392184).
24. Yu YY, Deng JL, Jin XR, et al. Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(16): e19661, doi: [10.1097/MD.00000000000019661](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019661), indexed in Pubmed: [32311938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311938/).
25. Münstedt K, Momm F, Hübner J. Honey in the management of side effects of radiotherapy- or radio/chemotherapy-induced oral mucositis. A systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2019; 34: 145–152, doi: [10.1016/j.ctcp.2018.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.11.016), indexed in Pubmed: [30712719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712719/).
26. Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and Radiotherapy-Induced Mucositis. *Integr Cancer Ther.* 2018; 17(4): 1027–1047, doi: [10.1177/1534735418794885](https://doi.org/10.1177/1534735418794885), indexed in Pubmed: [30136590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30136590/).
27. Yang C, Gong G, Jin E, et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2019; 89: 80–87, doi: [10.1016/j.ijnurstu.2018.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.08.007).
28. Hong C, Gueiros L, Fulton J, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer.* 2019; 27(10): 3949–3967, doi: [10.1007/s00520-019-04848-4](https://doi.org/10.1007/s00520-019-04848-4).
29. Elad S. The MASCC/ISOO Mucositis Guidelines 2019 Update: introduction to the first set of articles. *Support Care Cancer.* 2019; 27(10): 3929–3931, doi: [10.1007/s00520-019-04895-x](https://doi.org/10.1007/s00520-019-04895-x), indexed in Pubmed: [31286226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286226/).
30. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer.* 2019; 27(10): 3969–3983, doi: [10.1007/s00520-019-04890-2](https://doi.org/10.1007/s00520-019-04890-2), indexed in Pubmed: [31286228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286228/).
31. Yarom N, Hovan A, Bossi P, et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer.* 2019; 27(10): 3997–4010, doi: [10.1007/s00520-019-04887-x](https://doi.org/10.1007/s00520-019-04887-x), indexed in Pubmed: [31286229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31286229/).
32. Ariyawardana A, Cheng K, Kandwal A, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Supportive Care in Cancer.* 2019; 27(10): 3985–3995, doi: [10.1007/s00520-019-04888-w](https://doi.org/10.1007/s00520-019-04888-w).
33. Le QT, Kim H, Schneider C, et al. Palifermin Reduces Severe Mucositis in Definitive Chemoradiotherapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Clin Oncol.* 2011; 29(20): 2808–2814, doi: [10.1200/jco.2010.32.4095](https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.4095).
34. Henke M, Alfonsi M, Foa P, et al. Palifermin Decreases Severe Oral Mucositis of Patients Undergoing Postoperative Radiochemotherapy for Head and Neck Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(20): 2815–2820, doi: [10.1200/jco.2010.32.4103](https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.4103).
35. Bockel S, Vallard A, Lévy A, et al. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications. *Cancer/Radiothérapie.* 2018; 22(5): 429–437, doi: [10.1016/j.canrad.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.11.006).
36. Barbor M. Novel therapy reduces duration of chemoradiotherapy-induced mucositis in patients with head and neck cancer. *The Asco Post.* 2018 .
37. Anderson C, Lee C, Saunders D, et al. Phase IIb, Randomized, Double-Blind Trial of GC4419 Versus Placebo to Reduce Severe Oral Mucositis Due to Concurrent Radiotherapy and Cisplatin For Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(34): 3256–3265, doi: [10.1200/jco.19.01507](https://doi.org/10.1200/jco.19.01507).
38. Hetnał M, Wysocki W. *Popromienne zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.* Interna Szczeklika 2019. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
39. http://szpiczak.org/wp-content/uploads/aktualnosci/artkuly/2015/rekomendacje_dla_lekarzy_i_piel%4%99gniarek_2015_poprawiony.pdf.
40. Pytko-Polończyk J. Analiza stanu klinicznego i zmian mikroflory jamy ustnej w przebiegu radioterapii chorych na raka narządów głowy i szyi jako podstawa opracowania algorytmu stomatologicznego leczenia wspomagającego. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2009.
41. http://www.90c.pl/3r/files/4115/4349/5555/Powiklania_popromienne_w_jamie_ustnej.pdf.