

©Borgis

*Ewa Krasuska-Sławińska¹, Agnieszka Brożyna², Bożenna Dembowska-Bagińska², Dorota Olczak-Kowalczyk³

Mucositis związane z chemioterapią przeciwnowotworową a stan higieny jamy ustnej i dziąseł

Mucositis resulting from antineoplastic chemotherapy according to oral hygiene and gingival status

¹Poradnia Chirurgii Stomatologicznej dla Dzieci Zespołu Poradni Specjalistycznych,

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

P.o. Kierownika Poradni: mgr Agnieszka Pieniak

²Klinika Onkologii, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. med. Bożenna Dembowska-Bagińska

³Zakład Stomatologii Dziecięcej, Instytut Stomatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kierownik Zakładu: dr hab. med. Dorota Olczak-Kowalczyk

Słowa kluczowe

dzieci, chemioterapia przeciwnowotworowa, *mucositis*, higiena jamy ustnej, zapalenia dziąseł

Key words

children, antineoplastic chemotherapy, mucositis, oral hygiene, gingivitis

Streszczenie

Wstęp. Wprowadzenie w latach 70. chemioterapii wielolekowej spowodowało przełom w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci. Niestety cytostatyki charakteryzuje brak wybiórczości działania, co skutkuje uszkodzeniem zdrowych komórek, szczególnie z wysokim indeksem podziału, oraz niski wskaźnik terapeutyczny. *Mucositis*, czyli uszkodzenie bariery śluzówkowej, występuje u około 50-54% dzieci leczonych chemioterapeutykami.

Cel pracy. Określenie wpływu *mucositis* na stan higieny jamy ustnej i dziąseł u dzieci leczonych cytostatykami z powodu chorób nowotworowych.

Materiał i metody. Badaniem objęto 120 pacjentów leczonych cytostatykami, w tym 60 osób w trakcie (grupa CH) i 60 po zakończonej chemioterapii (grupa PCH). Badania obejmowały: u wszystkich pacjentów – analizę retrospektywną dokumentacji medycznej, ocenę nasilenia *mucositis* według CTCAE v4.0, w grupie CH – ocenę stanu higieny jamy ustnej i dziąseł z zastosowaniem wskaźnika płytki nazębnej (PL I) i dziąsłowego (GI) według Silnessa i Loe.

Wyniki. Powikłania o charakterze *mucositis* wystąpiły u 46 pacjentów (38,33%), w tym 1° według CTCAE v4.0 u 12 (10,0%), 2° u 26 (21,66%), 3° u 8 (6,66%). Częstość występowania *mucositis* zwiększała się wraz z wydłużaniem się czasu trwania leczenia. Lekami, dla których stwierdzono dodatnie korelacje z *mucositis*, były CTX, ADM, IF, MTX, CDDP. W grupie CH średnia wartość wskaźnika PL I wynosiła $1,83 \pm 0,5$, a GI – $0,699 \pm 0,816$. U 11,6% pacjentów rozpoznano nasilone zapalenie dziąseł, u 18,3% – umiarkowane, u 25,0% – łagodne. Analiza korelacji Spearmana wykazała dodatnią zależność między występowaniem GI i PL I a *mucositis*.

Wnioski. Zaniedbania higieniczne w obrębie jamy ustnej i obecność zapalenia dziąseł zwiększają ryzyko i stopień nasilenia *mucositis* związanego ze stosowaniem leków cytostycznych.

S u m m a r y

Introduction. Implementation of combination chemotherapy in the 70's was a breakthrough in managing neoplasms in children. Chemotherapeutic agents don't act selectively on cancer cells, which results in destroying healthy cells which divide rapidly, and they have low therapeutic index. Mucositis – mucosal barrier injury – occurs in ca. 50-54% of children treated with chemotherapy.

Aim. To define the influence of mucositis on oral hygiene and gingiva condition in children treated with cytostatics due to cancers disease.

Material and methods. 120 patients treated with cytostatics were analyzed – 60 during chemotherapy (group CH) and 60 after chemotherapy (group PCH). In both groups medical records were analyzed and mucositis was graded using CTCAE v4.0. Oral hygiene and gingival status were assessed in group CH using Plaque Index and Gingival Index (Silness and Loe).

Adres/address:

*Ewa Krasuska-Sławińska

Poradnia Chirurgii Stomatologicznej IPCZD

al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

tel. +48 (22) 815-13-15

e.krasuska@czd.pl

Results. Mucositis as an adverse reaction occurred in 46 patients (38.33%): 1° CTCAE v4.0 in 12 patients (10.00%), 2° in 26 patients (21.66%), 3° in 8 patients (6.66%). Frequency of mucositis were connected with prolonging of treatment time. CTX, ADM, IF, MTX, CDDP were chemotherapeutic agents correlated with occurrence of mucositis. In group CH average PL I was 1.83 ± 0.5 , GI – 0.699 ± 0.816 . In 11.6% patients severe gingivitis was observed, moderate in 18.3%, mild in 25.0%. In Spearman analysis GI and PL I were positively correlated with occurrence of mucositis.

Conclusions. The risk of mucositis occurrence and its intensity are correlated with poor oral hygiene and gingivitis.

WSTĘP

Wprowadzenie w latach 70. chemioterapii wielolekowej spowodowało przełom w leczeniu chorób nowotworowych u dzieci. Poprawie uległy wyniki leczenia. Onkolodzy dziecięcy zastąpili stwierdzenie „wyleczyć za wszelką cenę” stwierdzeniami „nie wystarczy wyleczyć” oraz „wyleczyć z najmniejszą szkodą dla dziecka”. Niestety cytostatyki charakteryzuje brak wybiórczości działania, co skutkuje uszkodzeniem zdrowych komórek, szczególnie z wysokim indeksem podziału, oraz niski wskaźnik terapeutyczny (1). Wrażliwe na działanie cytostatyków są komórki szpiku kostnego, błon śluzowych przewodu pokarmowego, skóry i komórki rozrodcze włosa (2-6). Dlatego chemioterapii często towarzyszą aplazja szpiku, neutropenia, *mucositis*, nudności, wymioty, zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe, a także łysienie.

Mucositis, czyli uszkodzenie bariery śluzówkowej (ang. *mucosal barrier injury* – MBI), występuje u około 50-54% dzieci leczonych chemioterapeutykami (7-10). Zlokalizowane w obrębie jamy ustnej określane jest jako *oral* MBI (OMBI), w dalszych odcinkach przewodu pokarmowego – *gut* MBI (GMBI) (10). Zmiany w jamie ustnej pojawiają się najczęściej na nierogowaczącej błonie śluzowej policzków, warg, dna jamy ustnej, bocznych i brzusznej powierzchni języka, a także na podniebieniu miękkim, ale mogą obejmować również inne obszary jamy ustnej (7, 10, 11).

Mucositis jest skutkiem bezpośredniego działania cytotoksycznych leków przeciwnowotworowych na komórki nabłonka jamy ustnej, upośledzenia odporności oraz zmniejszenia wydzielania śliny. Rolę w uszkodzeniu błony śluzowej odgrywają także wolne rodniki generowane przez cytostatyki (12-18).

Czynnościowe urazy błony śluzowej jamy ustnej, spowodowane wykonywaniem przez pacjenta zabiegów higienicznych i żuciem pokarmów, powodują uszkodzenie nabłonka i powstawanie nadżerek i owrzodzeń. Nadżerki stają się klinicznie widoczne najczęściej po upływie 7 dni od rozpoczęcia chemioterapii. Krytyczny punkt przypada między 9. a 10. dniem terapii. Powstałe owrzodzenia są wtórnie infekowane przez bakterie jamy ustnej, przeważnie Gram-ujemne, które poprzez zwiększone wydzielanie endotoksyny do tkanki nabłonkowej powodują miejscową destrukcję błony śluzowej jamy ustnej. Czas trwania *mucositis* jest zróżnicowany. Według Borgmana i wsp. wynosi średnio 8 dni po chemioterapii, a według Borowskiego i wsp. – 11, pomimo utrzymywania u chorych właściwej higieny jamy ustnej (19-20). Zgodnie z obserwacjami

Bendyk-Szeffer i wsp. po 21 dniach od zaprzestania podawania leku cytotoksycznego błona śluzowa powraca do stanu fizjologicznego (21). Następstwem OMBI mogą być odwodnienie, zaburzenia elektrolitowe, niedożywienie. Ciężkie postaci *mucositis* mogą stanowić powód odroczenia leczenia przeciwnowotworowego, co w konsekwencji zmniejsza jego skuteczność. Poprzez utrudnienie w codziennej higienie jamy ustnej OMBI może pośrednio sprzyjać rozwojowi próchnicy zębów i zapaleń dziąseł.

Z dotychczasowych publikacji wynika, że ryzyko wystąpienia *mucositis* zależy od wieku pacjentów, rodzaju i dawek cytostatyków oraz stanu zdrowia jamy ustnej. Młodszy pacjenci są bardziej narażeni na występowanie OMBI niż starsi, przyjmujący te same dawki leków. Ma to prawdopodobnie związek z częstszymi podziałami komórek w błonie podstawnej oraz ze zwiększoną liczbą receptorów błonowych u dzieci. U młodszych osób obserwuje się również szybsze gojenie zmian. Pacjenci dbający o higienę, bez zębopochodnych ognisk infekcji, są w mniejszym stopniu narażeni na rozwój ciężkiego, trudnego do leczenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (9, 20, 22-29).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena zależności między występowaniem i nasileniem *oral* MBI a rodzajem i dawkami stosowanych leków cytotoksycznych oraz stanem higieny jamy ustnej i dziąseł.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 120 pacjentów leczonych cytostatykami w Klinice Onkologii IPCZD (54 dziewczęta i 66 chłopców), w tym 60 osób w trakcie (grupa CH) i 60 po zakończonej chemioterapii (grupa PCH). Wiek badanych wahał się od 5,6 do 17,9 roku (średnia wieku $11,53 \pm 4,0$ lata). Z badań wyłączono osoby, u których stosowano radioterapię w obrębie głowy i szyi.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w dniu 12.05.2010 roku (nr zgody 95/KBE/2010).

Badania obejmowały:

- u wszystkich pacjentów – analizę retrospektywną dokumentacji medycznej,
- w grupie CH – ocenę kliniczną stanu higieny jamy ustnej i dziąseł z zastosowaniem wskaźnika płytki nazębnej – PL I, i wskaźnika dziąsłowego – GI według Silnessa i Loe (30).

Obecność oraz stopień pokrycia powierzchni zęba płytką nazębną na szerokość zęba oceniano

na powierzchniach policzkowych i językowych następujących zębów (przy braku zęba stałego oceniano ząb mleczny): 16 (55), 12, 24 (64), 36 (75), 32 i 44 (84).

Przyjęto następujące kryteria oceny:

- 0 – brak płytki nazębnej,
- 1 – złogi niewidoczne, dające się zebrać tylko za pomocą zgłębnika,
- 2 – złogi widoczne gołym okiem, stanowiące cienką warstwę przy brzegu dziąsła,
- 3 – złogi widoczne w szczelinie dziąsłowej, obfite przy brzegu dziąsła i na pozostałej powierzchni zęba.

Wartość wskaźnika PL I stanowiła suma średnich wartości uzyskanych dla badanych zębów.

Oceniano stan dziąsła wokół zębów 16 (55), 12, 24 (64), 36 (75), 32 i 44 (84), przyjmując następujące kryteria oceny:

- 0 – bez objawów klinicznych zapalenia,
- 1 – łagodne zapalenie z nieznacznym zaczerwienieniem, bez objawów krwawienia podczas zgłębnikowania,
- 2 – umiarkowany stan zapalny, zaczerwienienie, obrzęk, połyskliwość nabłonka i krwawienie podczas zgłębnikowania,
- 3 – nasilone zapalenie, tkanki żywo czerwone, obrzękłe, z objawami owrzodzeń i skłonnością do samoistnego krwawienia.

Wartość wskaźnika GI stanowiła suma średnich wartości uzyskanych dla badanych zębów.

Z dokumentacji medycznej uzyskano informacje dotyczące: rodzaju choroby nowotworowej, wieku rozpoczęcia przez chorego leczenia przeciwnowotworowego, czasu trwania leczenia, rodzaju i dawki podawanych leków oraz występowania i nasilenia *mucositis* w trakcie leczenia cytostatykami. Dla wszystkich stosowanych leków policzono dawki sumacyjne, jakie otrzymał pacjent podczas terapii. Wartości wszystkich dawek przeliczono na mg/m².

Stopień nasilenia *mucositis* oceniano według klasyfikacji CTCAE v 4.0 (31) (tab. 1).

WYNIKI

Chemioterapię przeciwnowotworową rozpoczynano średnio w wieku $7,5 \pm 4,5$ lat, czas trwania leczenia wynosił średnio $1,3 \pm 0,55$ roku. W grupie PCH od za-

kończenia leczenia upłynęło średnio $4,9 \pm 3,4$ roku. Najczęstsze przyczyny stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej zestawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Rodzaje nowotworów, które były powodem zastosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Nowotwór	PCH (n)	CH (n)	Łącznie (n%)
Rdzeniak	3	12	15/12,5
Nerczak płodowy	8	5	13/10,8
Chłoniak Burkitta	9	4	13/10,8
Nerwiak płodowy	6	4	10/8,3
Mięsak prążkowokomórkowy	4	4	8/6,6
Mięsak Ewinga	4	3	7/5,8
Histiocytoza	5	1	6/5,0
Nerwiakowłóknikowość typ I	3	0	3/2,5
Ziarnica złośliwa	1	2	3/2,5
Inne	17	25	42/35

Stosowano różne schematy leczenia, właściwe dla poszczególnych rozpoznań, często modyfikowane indywidualnie. Stosowane leki i ich dawki zestawiono w tabeli 3.

Powikłania wczesne o charakterze *mucositis* wystąpiły u 46 pacjentów (38,33%), *mucositis* nasilone w stopniu 1 według CTCAE v4.0 obserwowano u 12 (10,0%), w stopniu 2 u 26 (21,66%) i w stopniu 3 u 8 (6,66%) pacjentów. *Mucositis* częściej obserwowano u badanych w trakcie chemioterapii (tab. 4).

Dla wszystkich badanych wykonano analizę korelacji Spearmana oceniającą związek pomiędzy stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym (leki i ich dawki) i czasem trwania chemioterapii a występowaniem i stopniem nasilenia *mucositis*. Wykazano, że częstość występowania *mucositis* zwiększała się wraz z wydłużaniem się czasu trwania leczenia cytostatykami. Lekami, dla których stwierdzono dodatnie korelacje z *mucositis*, były CTX, ADM, IF, MTX oraz CDDP. Leczenie CTX, MTX oraz Ara-C było związane z ryzykiem wystąpienia bardziej nasilonego *mucositis*. Stopień jego nasilenia wzrastał wraz ze wzrostem dawek tych leków (tab. 5).

W grupie CH średnia wartość wskaźnika PL I wynosiła $1,83 \pm 0,5$, a GI – $0,699 \pm 0,816$. U 7 pacjentów (11,6%) rozpoznano nasilone zapalenie dziąsła

Tabela 1. Klasyfikacja CTCAE v4.0*.

Efekt uboczny	Stopień nasilenia				
	1°	2°	3°	4°	5°
<i>Mucositis</i> – objawy kliniczne	zaczerwienienie	pojedyncze owrzodzenia, błony rzekome	zlewające się owrzodzenia, błony rzekome, krwawienia spowodowane	rozległa martwica tkanek, krwawienia samoistne	śmierć
<i>Mucositis</i> – zaburzenia funkcji	niewielkie zaburzenia smaku, dieta normalna	zachowana zdolność odżywiania doustnego, modyfikacja diety	niezdolność do odżywiania doustnego, leczenie szpitalne	zagrożenie życia, intensywne opiekę szpitalną	śmierć

*Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.

Tabela 3. Rodzaje i średnie dawki najczęściej stosowanych cytostatyków u pacjentów z chorobą nowotworową.

Lek	Liczba pacjentów/%	Grupa PCH		Grupa CH	
		n	Średnia dawka ± SD mg/m ²	n	Średnia dawka ± SD mg/m ²
Winkrystyna (VCR)	99/82,5	53	10,46 ± 8,0	46	9,2 ± 12,16
Aktynomycyna (ACTD)	30/25	18	3,06 ± 8,54	12	2,654 ± 4,621907
Cyklofosamid (CTX)	74/61,6	41	5287,18 ± 12233,51	33	2841,83 ± 3821,813
Dakarbazylna (DTIC)	31/25,8	17	1649,14 ± 2757,64	14	906,08 ± 2650,754
Metotreksat (MTX)	18/15	13	3795,90 ± 8195,43	5	3230,875 ± 16245,27
Etopozyden (VP-16)	86/71,6	39	1434,58 ± 1712,87	47	1298,083 ± 1114,76
CDDP	66/55	26	255,9167 ± 402,0743	40	349,0667 ± 363,6871
Ifosamid (IF)	63/52,5	25	12511,67 ± 21032,63	38	14187,5 ± 18862,85
Karboplatyna (CBDCA)	39/32,5	10	1478,7 ± 7148,41	28	1156,333 ± 1482,473
Adriamycyna (ADM)	77/64,1	40	167,41 ± 152,43	37	145,91 ± 166,1281
Bleomycyna (BLM)	9/7,5	2	3,00 ± 17,058	7	7,416 ± 27,210
Tenipozyd (VM-26)	15/12,5	7	155,6667 ± 446,7638	8	114,8333 ± 396,5707
Cytarabina (Ara-C)	11/9,1	8	1592,857 ± 5498,391	3	871,6667 ± 4533,03
Winblasyna (VBL)	11/9,1	8	15,33 ± 56,238	7	5,95 ± 24,05301
Irinotekan (IRI)	6/5	2	38,333 ± 247,717	1	234,00 ± 724,737
5-fluorouracyl (5-FU)	4/3,3	3	83,333 ± 457,954	6	53,333 ± 409,661

Tabela 4. Występowanie *mucositis* u pacjentów w trakcie chemioterapii (CH) i po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym (PCH).

Grupa	Mucositis			Łącznie
	Stopień nasilenia według CTCAE v4.0			
	1	2	3	n/%
PCH	4/6,66	12/20,00	3/5,00	19/31,66
CH	8/13,3	14/23,3	5/8,3	27/45
Łącznie	12/10,00	26/21,66	8/6,66	46/38,33

(GI > 2-3), u 11 (18,3%) umiarkowane (GI > 1-2), a u 15 (25,0%) łagodne (GI > 0,1-1). Analiza korelacji Spearmana wykonana dla tej grupy wykazała dodatnią zależność między występowaniem GI i PL I a *mucositis* (współczynniki korelacji odpowiednio: 0,2057, $p = 0,0056$; 0,1681, $p = 0,0241$) oraz *mucositis* 3° (współczynniki korelacji odpowiednio: 0,1886, $p = 0,0112$; 0,1784, $p = 0,0166$).

DYSKUSJA

Dane w piśmiennictwie dotyczące częstości występowania *mucositis* (ze względu na różnice w definiowaniu samego pojęcia) są zróżnicowane (9). Według Sonis i wsp. *mucositis* występuje u około 40% pacjentów leczonych cytostatykami z powodu choroby nowotworowej (18), natomiast według polskich autorów (9, 21) waha się od 30 do 75%. Brak jest także informacji o częstości występowania poszczególnych stopni *mucositis* według CTCAE. W badanej przez nas grupie dzieci najczęściej obserwowano *mucositis* 2°.

Przeprowadzone badania potwierdzają, że nie wszystkie chemioterapeutyki wykazują podobną toksyczność w stosunku do komórek nabłonka. Najbardziej szkodliwe są leki, które wpływają na syntezę DNA. Należą do nich między innymi 5-fluorouracyl, metotreksat, etopozyd oraz irinotekan. Za leki indukujące *mucositis* uważa się: cytarabinę, cyklofosamid, daunarubicynę, doksorubicynę, cisplatynę i bleomycynę (12, 32-34). Według piśmiennictwa chemioterapeutyki działające w sposób nieswoisty (np. doksorubicyna, bleomycyna, cisplatyna, winblasyna) powodują mniej objawów ubocznych w obrębie jamy ustnej. Zgodnie z przedstawioną przez nas analizą, lekami, dla których zauważono dodatnie korelacje z *mucositis*, były cyklofosamid, doksorubicyna, ifosamid, metotreksat oraz cisplatyna. W przeciwieństwie do innych autorów nie wykazano korelacji z leczeniem 5-fluorouracylem (9, 18, 21, 29). Lek ten był jednak stosowany jedynie u 3 osób z grupy badanej.

Metotreksat, cytarabina i 5-fluorouracyl, tzw. antymetabolity, są strukturalnymi analogami naturalnych metabolitów syntezy DNA, RNA, które działają poprzez wbudowanie w miejsca prawidłowych metabolitów i konkurencyjne przyłączenie do miejsc regulatorowych i katalitycznych enzymów kluczowych dla syntezy DNA i RNA. Działając w sposób swoisty na fazę S cyklu komórkowego, są toksyczne dla tkanek miękkich jamy ustnej (9). Szczególnie niekorzystny wpływ metotreksatu i cytarabiny potwierdza wykazany przez nas związek między ich stosowaniem i dawkami a wystąpieniem bardziej nasilonego *mucositis*. Według piśmiennictwa (7, 9, 18, 21, 28, 29, 35, 36) środkiem, który najczęściej powoduje obecność zmian zapalnych w jamie ustnej, jest 5-fluorouracyl. Częstość występowania *mucositis* w jamie ustnej w trakcie chemioterapii

Tabela 5. Współczynniki korelacji Spearmana określające zależność pomiędzy stosowanymi lekami przeciwnowotworowymi, czasem stosowania chemioterapii a występowaniem *mucositis*.

Lek/dawka	Współczynnik korelacji <i>mucositis</i>	Współczynnik korelacji <i>mucositis</i> 1°	Współczynnik korelacji <i>mucositis</i> 2°	Współczynnik korelacji <i>mucositis</i> 3°
Czas leczenia	0,1623*	0,0281	0,1373	-0,0077
VCR	0,2272*	0,1444	0,1314	0,1432
Dawka	0,2125*	0,1358	0,1315	0,1279
CBDCA	0,0993	0,1534*	-0,0038	0,0866
Dawka	0,0830	0,1431	-0,0155	0,0716
ACTD	0,0785	0,1031	0,0562	-0,0182
Dawka	0,0787	0,1016	0,0547	-0,0292
CTX	0,1953*	0,0674	0,1214	0,1569*
Dawka	0,2124*	0,0416	0,1558*	0,1791*
ADM	0,2807*	0,0958	0,2024*	0,1458
Dawka	0,2504*	0,0647	0,1963*	0,1145
DTIC	-0,0045	-0,0689	0,0495	-0,0212
Dawka	0,0020	-0,0657	0,0552	-0,0292
IF	0,2769*	0,1408	0,2304*	0,0678
Dawka	0,2543*	0,1044	0,2232*	0,0707
MTX	0,2519*	-0,0239	0,2640*	0,2069*
Dawka	0,2597*	-0,0199	0,2711*	0,2112*
VP-16	0,1924*	0,1453	0,1228	0,1200
Dawka	0,2191*	0,1268	0,1444	0,1436
CDDP	0,2414*	0,0892	0,2196*	0,0651
Dawka	0,2255*	0,0787	0,2145*	0,0267
5-FU	0,0144	-0,0443	0,0514	-0,0325
Dawka	0,0390	-0,0383	0,0763	-0,0281
BLM	0,0687	0,0278	0,1346	0,0742
Dawka	0,0701	0,0251	0,1362	0,0749
VBL	-0,0082	-0,0135	0,0585	-0,0650
Dawka	-0,0104	-0,0156	0,0558	-0,0649
AraC	0,2659*	0,0117	0,2407*	0,2826*
Dawka	0,2673*	0,0127	0,2447*	0,2887*
VM-26	0,0410	0,0697	-0,0007	-0,0650
Dawka	0,0421	0,0718	-0,0010	-0,0649
IRI	0,0385	0,0117	0,0359	-0,0550
Dawka	0,0417	0,0146	0,0374	-0,0550

*istotne statystycznie współczynniki ($p < 0,05$)

z 5-FU waha się od 8 do nawet 89%. Podobnie niekorzystnie na stan błony śluzowej wpływa także leczenie cyklofosfamidem, który jest lekiem alkilującym, działającym niezależnie od cyklu komórkowego.

Zauważono, że częstość występowania *mucositis* wzrasta wraz z wydłużaniem czasu trwania leczenia. Występowanie *mucositis* było także skorelowane z wartościami wskaźników higieny jamy ustnej i stanem dziąseł. Związek między *mucositis* a zaniedbaniami higienicznymi jamy ustnej zauważyli także inni badacze. Cheng i wsp. oraz Coracin i wsp. w badaniach pacjentów po przeszczepieniu szpiku udowodnili, że zarówno GI, jak i PL I wpływają na częstość OMBI (33, 34, 37). Podobne obserwacje poczynili Sabater-Recolons i wsp. u pacjentów z chorobami hematologicznymi, udowadniając, że dobry stan zdrowia dziąseł i dobra higiena jamy ustnej w czasie chemio- i radioterapii zmniejsza-

ją częstość i nasilenie *mucositis* (38). Udowodniono również, że właściwa pielęgnacja jamy ustnej zmniejsza ryzyko wystąpienia *mucositis* (39) oraz zagrożenie infekcji ogólnoustrojowej, ponieważ obecność płytki nazębnej jest czynnikiem ryzyka masywnego wysiewu bakterii do krwi (18). Ważne jest więc wprowadzenie do protokołu opieki medycznej nad dzieckiem w trakcie chemioterapii zabiegów higienicznych w obrębie jamy ustnej (40).

WNIOSKI

Zaniedbania higieniczne w obrębie jamy ustnej i obecność zapalenia dziąseł zwiększają ryzyko i stopień nasilenia *mucositis* związanego ze stosowaniem leków cytotoksycznych, zwłaszcza cyklofosfamidu, doksorubicyny, ifosfamidu, metotretksatu oraz cytarabiny.

PIŚMIENNICTWO

- Dembowska-Bagińska B: Ocena stanu zdrowia oraz problemów psychospołecznych dzieci i młodzieży po leczeniu złośliwych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego. Praca habilitacyjna IPCZD, Warszawa 2008.
- Marciniak-Stepniak P: Historia leczenia nowotworów wieku dziecięcego. *Now Lek* 2008; 77(5): 373-376.
- Miller JL, McLeod HL: Pharmacogenesis of cancer chemotherapy-induced toxicity. *J Support Oncol* 2007; 5(1): 9-14.
- Krawczyk JR: Historia onkologii dziecięcej w Polsce w latach 1996-2006. *Med Wieku Rozw* 2006; 3 (suppl. 1): 29-33.
- Krawczuk-Rybak M, Panasiuk A, Muszyńska-Roslan K et al.: Stan zdrowia dzieci i młodzieży po zakończonym leczeniu przeciwnowotworowym. *Onkol Pol* 2012; 15(3): 96-102.
- Krawczyk JR: Choroba nowotworowa. *Med Prakt Ped* 2000; 2 (on-line).
- Drabarczyk-Nasińska M: Zapobieganie zmianom w jamie ustnej towarzyszącym chemioterapii nowotworowej i ich leczenia. *Mag Stom* 2004; 2: 18-20.
- Fayle SA, Duggal MS, Williams SA: Oral problems and the dentist's role in the management of paediatric oncology patients. *Dent Update* 1992; 19: 152-159.
- Petkiewicz B, Jastrzębska I, Jamrogiewicz R: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jako powikłanie w chemioterapii nowotworów. *Dent Med Probl* 2012; 49(1): 69-77.
- Cioch M: Uszkodzenie bariery śluzówkowej (*Mucosal barrier injury* – MBI) w następstwie intensywnego leczenia cytostatycznego. *Onkol Pol* 2001; 4(2): 85-89.
- Vasconcelos NPS, Caran EMM, Lee ML et al.: Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy. *Foren Scien Inter* 2009; 184: 10-14.
- Sonis ST: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for development of chemotherapy. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
- Sonis ST: Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009; 45(12): 1015-1020.
- Sonis ST: Pathobiology of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20(1):11-15.
- Sonis ST, Musaka A, O'Brien J et al.: Alteration in the frequency severity and duration of chemotherapy-induced mucositis in hamster by Interleukin 11. *Oral Oncol Eur J Cancer* 1995; 31B(4): 261-266.
- Sonis ST, Costello KA: A database for Mucositis induced by cancer chemotherapy: oral. *Oncol Eur J Cancer* 1995; 31B(4): 258-260.
- Sonis ST: Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007; 5 (suppl. 4): 3-11.
- Sonis ST: Oral complication of cancer therapy. *Oncol* 2002; 16(5): 680-695.
- Borgman A, Emminger W, Emminger-Schmidmeier W et al.: Influence of fractionated total body irradiation on mucosal toxicity in intensified conditioning regimens, for autologous bone marrow transplantation in pediatric cancer patients. *Clin Pediatr* 1994; 206: 299-302.
- Borowski B, Benhamou E, Pico JL et al.: Prevention of oral mucositis in patient treated with high dose chemotherapy and bone marrow transplantation; a randomised controlled trial; comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B: 93-97.
- Bendyk-Szeffer M, Łagocka R, Buczkowska-Radlińska J: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej związane z cykliczną standardową chemioterapią – przegląd piśmiennictwa. *J Stom* 2011; 64(5-6): 341-354.
- Hutton A: The Oral health needs childrens, adolescents and jung adults after cancer therapy for solid tumor. Rozprawa doktorska, University of Birmingham 2008.
- Wypych A, Gadomski A, Matysiak M: Zapalenie jamy ustnej u dzieci z uwzględnieniem pacjentów w trakcie terapii przeciwnowotworowej. *Nowa Med* 2007; 1: 13-17.
- Łagocka R, Bendyk-Szeffer M, Buczkowska-Radlińska J: Planowanie leczenia stomatologicznego u pacjenta poddanego standardowej chemioterapii – przegląd piśmiennictwa. *J Stoma* 2001; 64(10): 727-731.
- Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Daszkiewicz P et al.: Wybrane problemy stomatologiczne u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej na podstawie klasyfikacji CTCAE v3.0. Część I. *Stom Współ* 2007; 1 (suppl. 1): 20-27.
- Olczak-Kowalczyk D, Daszkiewicz M, Daszkiewicz P et al.: Wybrane problemy stomatologiczne u pacjentów poddanych terapii przeciwnowotworowej na podstawie klasyfikacji CTCAE v3.0. Część II. *Stom Współ* 2007; 14(3): 30-37.
- Belfield PM, Dwyer AA: Oral complication of childhood cancer and its treatment: current best practice. *Eur J of Canc* 2004; 40: 1035-1041.
- Hamerlak Z, Banach J: Wyniki leczenia ciężkich zapaleń jamy ustnej u dzieci chorych na ostre białaczki i chłoniaki złośliwe. *Dent Med Probl* 2004; 41(4): 687-694.
- McCarthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M: Risk factors with mucositis in cancer patients receiving 5-fluorouracyl. *Oral Oncol* 1998; 34: 484-490.
- Silness J, Loe H: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-135.
- Liu YJ, Zhu GP, Guan XY: Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemioradiation-induced oral mucositis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol* 2012; 48(6): 554-559.
- Woo SB, Somis ST, Monopoli M, Sonis A: A longitudinal study, of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72: 1612-1617.
- Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM: An oral care protocol intervention to prevent chemotherapy-induced oral mucositis in pediatric cancer patients: a pilot study. *Eur J of Oncol Nurs* 2001; 9(2): 66-73.
- Cheng KKF, Molassiotis A, Chang AM et al.: Evaluation of oral care protocol in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric patients. *Eur J of Cancer* 2001; 37: 2056-2063.
- Peterson-Jęckowska R, Dudko A, Kuranowska AJ: Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłych zmianach nadżerkowych w jamie ustnej – opis przypadku. *Dent Med Probl* 2004; 41(4): 783-788.
- Kornaś-Burek A, Lipska W, Darczuk D, Chomyszyn-Gajewska M: *Mucositis* – współczesne poglądy na rozpoznanie i leczenie. *J Stoma* 2014; 67(1): 114-127.
- Coracin FL, da Silva Santos P, Gallottini S et al.: Oral health as a predictive factor of oral mucosa. *Clinics (Sao Paulo)* 2013; 68(6): 792-796.
- Sabater-Recolons MM, López-López J, Rodríguez de Rivera-Campillo ME et al.: Buccodental health and oral mucositis. Clinical study in patients with hematological diseases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: 497-502.
- Santos PS, Coracin FL, Barros C et al.: Impact of oral care prior to HSCT on the severity and clinical outcomes of oral mucositis. *Clin Transplant* 2011; 25(2): 325-328.
- McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P: The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. Supportive care in cancer. *Official J Multinat Ass Supp Care Cancer* 2006; 14(6): 541-547.

otrzymano/received: 09.04.2014
 zaakceptowano/accepted: 03.06.2014