DOI: 10.2478/pielxxiw-2022-0031
© 2022 Author(s). This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution 4.0 licence (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Inflammatory changes in the oral mucosa as a side symptom of systemic treatment

Zmiany zapalne błon śluzowych jamy ustnej jako powikłanie leczenia systemowego

Katarzyna Kamińska[1], Natalia Ścirka[2], Marzena Kamińska[2]

[1]Student medical faculty, Medical University in Lublin, Poland/
student III roku Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska
[2]Clinical Oncology Ward, St. John's Cancer Center, Lublin, Poland/
Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli, Polska

CORRESPONDING AUTHOR/AUTOR DO KORESPONDENCJI:
Marzena Kamińska
Oddział Onkologii Klinicznej, Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. św. Jana z Dukli
ul. Jaczewskiego 7, 20-090 Lublin
e-mail: mkaminska0@vp.pl

STRESZCZENIE

ZMIANY ZAPALNE BŁON ŚLUZOWYCH JAMY USTNEJ JAKO POWIKŁANIE LECZENIA SYSTEMOWEGO

Wprowadzenie. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (oral mucositis – OM) spowodowane leczeniem systemowym stanowi duży problem terapeutyczny. Powikłania z tym związane mogą powodować komplikacje w przebiegu zaplanowanego leczenia, co ma wpływ na rokowanie i wyniki leczenia onkologicznego. Dokładne monitorowanie przebiegu całego procesu terapeutycznego i nacisk na edukację pacjenta i rodziny może znacznie ograniczyć występowanie objawów niepożądanych.

Cel pracy. Celem pracy jest przedstawienie problemu jakiego doświadczają pacjenci onkologiczni poddani leczeniu systemowemu. W pracy opisano patogenezę zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, obecne standardy w leczeniu oraz podkreślono rolę pielęgniarki onkologicznej w opiece nad pacjentem z objawami tego schorzenia.

Metoda. W pracy dokonano przeglądu wybranego piśmiennictwa omawiającego zapalenie jamy ustnej u pacjentów onkologicznych. Prowadzone są liczne badania kliniczne dotyczące poszukiwania leków, które mogłyby mieć zastosowanie w zapobieganiu oraz leczeniu (oral mucositis – OM).

Podsumowanie. Rozwój terapii onkologicznych, tym leczenie celowane, immunoterapia znacząco wydłużyły czas życia chorych oraz czas wolny od progresji choroby. Odpowiednia profilaktyka, edukacja chorych, systematyczna obserwacja pozwala na wczesne wykrycie schorzenia co pozwala na szybkie wdrożenie leczenia objawowego. Podstawą skutecznej terapii onkologicznej jest ścisła współpraca pacjenta z lekarzem i pielęgniarką oraz czynny i świadomy udział w całym procesie leczenia i pielęgnacji.

Słowa kluczowe: **leczenie, powikłania, chemioterapia, higiena jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej**

ABSTRACT

INFLAMMATORY CHANGES IN THE ORAL MUCOSA AS A SIDE SYMPTOM OF SYSTEMIC TREATMENT

Introduction. Introduction OM caused by systemic treatment is a major therapeutic problem. The related complications may cause complications in the course of planned treatment, which in turn may affect the prognosis and results of oncological treatment.

Aim. The aim of the study is to present the problem experienced by oncological patients undergoing systemic treatment.The paper describes the pathogenesis of oral mucositis, the current treat-ment standards and emphasizes the role of an oncology nurse in caring for a patient with symptoms of this disease.

Method. The paper reviews selected literature on stomatitis in cancer patients. Numerous clinical trials are conducted to search for drugs that could be used in the prevention and treatment – OM.

Summary. The development of oncological therapies, including targeted treatment and immunotherapy, significantly extended the life span of patients and the time free from disease progression. Appropriate prophylaxis, patient education, systematic observation allow for early detection of the disease, which allows for quick implementation of symptomatic treatment. The basis of successful oncological therapy is close cooperation the patient with the doctor and nurse, and active and conscious participation in the entire treatment and care proces.

Key words: **complications, treatment, oral hygiene, oral mucositis, chemotherapy**

INTRODUCTION

In Poland, the cancer incidence has doubled over the past 30 years, and the number of deaths has increased 2.4 times over the past 50 years [1]. Despite better and better diagnostic and therapeutic methods, cancer has a significant impact on the quality and length of life.

Systemic treatment is associated with the risk of multiple side effects. Their occurrence and severity depend on the type of medicine, its dose, method of administration, duration of treatment, comorbidities and the individual susceptibility of the patient. One of the most common and troublesome is mucosal barrier injury (MBI) known as mucositis.

Examples of chemotherapeutic agents that can cause inflammation in the oral cavity are: cyclophosphamide, ifosfamide, doxorubicin, vincristine, etoposide, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, irinotecan or 5-fluorouracil (5-Fu). Among targeted drugs, this complication can be caused by bevacizumab, sorafenib, erlotinib, sunitinib, lapatinib as well as mTOR inhibitors – temsirolimus and everolimus.

The dependence of oral inflammation on the type of chemotherapy used, as well as the location of the tumor, is observed [2,3].

This complication occurs in approximately 80% of patients receiving high-dose chemotherapy, and in the case of patients receiving radiotherapy because of head and neck cancer, mucositis occurs in most cases [4,5].

Pathogenesis

The differential diagnosis should take into account the etiology of oral mucositis. The cause of inflammation in the oral cavity can be chemotherapy, radiotherapy, but also viruses (with HSV- Herpes simplex virus infection, HIV--human immunodeficiency virus), fungi (C. albicans, C. glabrata) or bacteria (beta-hemolytic streptococci). Oral candidiasis (also known as oral thrush) appears as reddening with whitish plaques and pseudo-membranes on the oral mucous membranes (tongue and gums) and the throat. Bacterial oral mucositis is characterized by fever, depressed mood, inflammation with a tendency to abscess formation, and pain when eating.

The reason for the high sensitivity of mucosal epithelial cells to the cytotoxic effects of chemotherapy and radiation is their relatively fast rate of multiplication and division compared to cells of other organs [6-8].

The effect of radiotherapy and chemotherapy on epithelial cells is an increase in the secretion of pro-inflammatory mediators, especially TNF-α, which causes ulceration and inflammation [9-11].

In the course of mucositis, 4 phases can be distinguished: inflammatory (vascular), epithelial, bacterial (ulcerative) and the healing phase [12]. In the inflammatory phase, worsening neutropenia, a decrease in the number of granulocytes and an increase in the release of cytokines (interleukin 1- IL-1, tumor necrosis factor alpha – TNFα, interferon gamma – IFNγ) play an important role [13]. Disturbances in the use of glutamine as an energy source for epithelial cells are also emphasized, as they cause metabolic and functional changes in epithelial cells, leading to an increase in their permeability and morphological changes (atrophy of the brush border, villi smoothing, cell exfoliation, the formation of a thick but non-protective mucoid layer) [13]. During the epithelial phase, cells of the basal layer and the lack of regeneration of mature epithelial cells occur, as well as thinning of the epithelium, necrosis and formation of defects in the tissue structure and erosions [13,14].

A frequent and very dangerous complication of chemotherapy is febrile neutropenia. According to version 5.0 of the CTCAE standardized classification of adverse events [15], febrile neutropenia (FN) is diagnosed when the number of neutrophils falls below 1000/µl. Neutropenia predisposes to infections, which occur in approximately half of patients with FN – bacteremia is found in 10-25% of cases, and clinically overt infection in approximately 20-30% of cases [16]. Worsening neutropenia additionally contributes to secondary viral, bacterial and fungal infections in the deeper layers of the mucosa [13, 17, 18]. Ulcers develop, which become cause of generalized infection. The superinfections are the most frequently caused by the physiological microorganisms of the oral cavity (Streptococcus viridans, S. mitis, Candida albicans), as well as flora unusual for a given section of the gastrointestinal tract (Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli) [13].

As the number of leukocytes normalizes, local defense mechanisms are improved, lesions heal, and the structure and function of the mucosa epithelium are restored.

The clinical picture of the oral cavity of the patient is considered to be an indicator of his overall condition and the severity of blood count abnormalities [13].

Clinical picture

Most often, the first symptoms of inflammation appear about 14 days after the start of radiotherapy and about 5-10 days after the start of chemotherapy and may persist for up to several months after its completion. Oral lesions usually appear on the nonkeratinized mucosa of the cheeks, lips, floor of the mouth, lateral border and dorsal surface of the tongue, and on the soft palate – although they may also affect other areas of the mouth [19]. Typical symptoms of mucositis include: redness, erythema, edemas, erosions and ulceration, which may lead to secondary infection.

A complication related to the dysfunction of the salivary glands is xerostomia, i.e. dryness of the mucous membranes of the oral cavity and throat.

Another complication after chemotherapy is pain and a burning sensation in the mouth, which makes it difficult to speak, eat and swallow food. Daily life activities related to food intake become extremely burdensome and cause discomfort.

Patients report sleep problems, mood disorders, depression and anger [20].

Taste disturbances are associated with inflammation of the taste buds and may persist for up to 6 months after the end of treatment.

Severe inflammation may lead to malnutrition and extreme cachexia, electrolyte disturbances, bleeding, perforation, and local and systemic infections in the period of neutropenia.

In extreme cases, patients require parenteral nutrition. Inflammations of high intensity within the oral cavity can seriously complicate the treatment process, reduce the quality of life of patients, may cause serious systemic infections, are difficult to treat, often require additional hospitalization, and extend the time and cost of treatment.

In clinical practice, the criteria for assessing the condition of the oral mucosa proposed by the World Health Organization (WHO) are used [21]. This division includes 5 stages of the advancement of changes: 0 – no oral mucositis, 1 – erythema and soreness, 2 – ulcers, able to eat solids, 3 – ulcers, requires liquid diet, 4 – liquid diet not possible – parenteral nutrition.

In order to facilitate the assessment of the condition of the oral mucosa, the National Cancer Institute developed an objective and simple application scale known as NCI Common Toxicity Criteria Scale [22]. It is a 5-point scale from 0 to 4, where 0 – means no changes, 1 – painless ulcers, erythema, 2 – painful erythema and accompanying ulcers, 3 – painful erythema and ulcers together with difficult swallowing as a result of pain, 4 – severe ulceration with prophylactic intubation.

In the 5-point scale, the effectiveness of swallowing reflex is also assessed. 0 means lack of problems with swallowing, 1 – soreness when swallowing, but the possibility of consuming solids is preserved, 2 – the patient requires a semi-liquid or liquid diet, 3 – the patient additionally requires the administration of drips, 4 – patient cannot swallow.

The National Cancer Institute also recommends using a questionnaire on the scale of pain evaluation thanks to which, the subjective feeling of pain in the patient can be assessed [22].

Prevention and treatment

Stomatitis is a dynamic process and requires constant clinical observation in order to implement adequate treatment. The method of treatment depends on the cause of the inflammation [23].

The development of this condition is a multi-step process, therefore the appropriate therapeutic option should also have an impact on causes and, at the same time, have the least possible influence on anti-cancer treatment [24].

Educational recommendations for the patient

All patients qualified for chemotherapy and transplantation of hematopoietic stem cells should be sent to dental consultations prior to initiation of treatment. Sanation, i.e. comprehensive treatment of all diseases in the oral cavity, should be started as early as possible before the administration of the first chemotherapy. It should be remembered that no dental procedures should be performed during oncological treatment, and in justified cases, after consultation with an oncologist.

The education of the patient and his family about the necessity to follow the rules of oral hygiene plays an important role. It is essential that the patient is motivated and cooperates with the therapeutic team. In prophylactic proceedings, proper care and hygiene of the mouth, throat and teeth is vital. Patients should use a soft-bristled toothbrush and it is important to communicate that the toothbrush should be replaced regularly every 2-3 months. The patient should be instructed to brush the teeth at least twice a day, and preferably after each meal, and rinse the mouth with a gentle disinfectant solution.

The oral care products are presented in Table 1. [25].

The most important factor in preventing dry mucous membranes, changes in the dentition and on the oral mucosa is the use of saliva substitutes. During anti-cancer therapy, it is recommended to use artificial saliva preparations or rinses based on 0.9% saline solution at least 4-6 times a day.

There are ready-made rinses on the market based on a solution of calcium-phosphate ions (Caphosol ™) and rinses containing LP3, i.e. lactoperoxidase, lactoferrin and lysozyme (Biotene ™). There are not enough clinical trials that would clearly show that they are more effective than saline solutions.

Due to irritation, it is not recommended to use chlorhexidine and alcohol-containing rinses.

Preparations based on carboxymethylcellulose, by stimulating the natural secretion of saliva, reduce the feeling of dry mouth, relieve bothersome symptoms and reduce the risk of fungal infections. In the case of fungal lesions or viral infections, additional causal treatment should be applied.

A high-protein and high-vitamin diet should be used. It is important to provide appropriate advice on changing dietary habits (including avoiding hot dishes, those that increase thirst, irritating, sour, sticky foods, those containing significant amounts of simple sugars). Drinking alcohol and smoking should be avoided, as well as consumption of hot spices and salty foods, which may aggravate the abnormal taste sensation and irritate the mouth. During therapy, fruit and juices should also be excluded from the diet.

Oral cryotherapy for about 30 minutes is helpful in patients at particular risk of developing mucositis [26]. Oral use of ice cubes in patients receiving bolus 5-fluorouracil is recommended 30 minutes prior to the cytostatic administration in order to reduce the risk of oral mucositis. Oral cryotherapy is also recommended in patients receiving high-dose chemotherapy and irradiation of the whole body, and prior to planned hematopoietic stem cell transplantation.

Zinc supplementation and rinsing with benzylamine to the head and neck area are recommended in patients undergoing radiotherapy [27,28].

In treatment, it is important to control the intensity of pain and to use appropriate treatment in accordance with the analgesic ladder. The most important is a thorough interview with the patient and determination of the nature of pain and non-specific oral ailments (discomfort in the mouth, salivation disorders, loss of defensive functions of the mucosa, paving the way for bacterial infections, acceleration of muscle tissue necrosis, risk of a generalized

Tab. 1. The register medicaments of oral cavity care

Product	Active ingredients	Application
Mouthwashes		
CORSODYL	0.1, 0.2% chlorhexidine digluconate	Treatment of acute gingivitis, infectious oral mucositis, including candidiasis, healing support after oral surgery, prophylaxis of extraction sockets, intensive treatment of chronic aphthae, maintaining oral hygiene in situations where tooth brushing is temporarily impossible.
ELUDRIL	0.1% chlorhexidine digluconate	Gingivitis, periodontitis, infections of the mouth and throat, post-prosthetic inflammatory reactions, before and after surgical procedures in the dentist's office.
PAROPLAK	polysorbate 20, chlorhexidine gluconate, fluoride	It helps to remove and destroy the bacterial plaque before brushing, increases the efficiency of tooth brushing, increases the protection of both teeth and gums.
OREKSYD	chlorhexidine gluconate, polysorbate 20	Inflammation of the mouth and throat, aphthae, thrush, gingivitis and periodontal diseases.
ELGYDIUM	laurinol, chlorhexidine, syliglycol	A mouthwash with a gel consistency that helps destroy plaque and prevents the formation of tartar.
GLUXONIT	0.12% chlorhexidine digluconate	It prevents the deposition of bacterial plaque and thus improves the condition of the gums and oral hygiene. It helps maintain healthy teeth and gums, and prevents the formation of plaque and tartar. It cares for the oral cavity wherever the brush cannot reach . Provides a feeling of cleanliness and fresh breath.
ORALSEPT	0.2% chlorhexidine digluconate	For anti-caries prophylaxis, inhibits the formation of dental plaque, prevents inflammation of the mouth and gums, removes unpleasant smell from the mouth.
ORAL-B	0.05% cetylpyridine chloride, 0.05% fluoride	It significantly reduces the deposition of dental plaque, gingivitis and effectively prevents tooth decay.
LISTERINE	essential oils /peppermint, eucalyptus, thyme/, 21.6% methyl alcohol	Protects against tartar, prevents the formation of plaque, the main cause of gum disease, destroys the bacteria between the teeth and reaches those surfaces where the brush cannot reach, leaves fresh breath.
OCTANISEPT	octenidine dihydrochloride, phenoxyethyl alcohol	Oral disinfection, e.g. aphthae, tooth resection. Treatment of infectious mucositis [shows bactericidal activity (including MRSA, Chlamydia and Mycoplasma), fungicidal, yeasticidal, antiprotozoal (including Trichomonas), virucidal (Herpes simplex, inactivates HBV and HIV)].
OCTENIDOL	octenidine, does not contain chlorhexidine and alcohol	The eradication of pathogenic bacteria, also used for decontamination in the case of MRSA infection, does not cause tooth discoloration.
BACTERICIN	glycerin, propylene glycol, sodium citrate, menthol, methyl salicylate, carvone	It prevents the formation of tartar, has antibacterial and antifungal properties. Regulates the natural bacterial flora. Recommended during antibiotic and steroid therapy.
Herbal mouthwashes		
DENTOSEPT	Extract of oak bark, calamus, mint, arnica, sage, chamomile	Oral inflammation, aphthae, mouth sores (after dental protheses), as adjunctive treatment of parodontitis.
TANTUM VERDE	0.15% benzydamine hydrochloride	Pain, redness and swelling due to viral and bacterial infections of the mouth and throat. Conditions after teeth extractions. In addition, aerosol and liquid may be used in mucosal inflammation after chemotherapy, radiotherapy, in states after surgical procedures in laryngology and dentistry, also after intubation.
MUCOSIT	dense extract composed of: chamomile baskets, calendula flower, coltsfoot leaves, oak bark, sage leaves, thyme herb, allantoin, chamomile oil and peppermint oil	Used in: periodontitis, mucositis, conditions after periodontal surgeries. Tannins have an astringent effect on the surface, chamazulene is anti-inflammatory, thymol (thyme herb) is antibacterial, and calendula flower extract is anti-inflammatory, antifungal and accelerates the granulation and epidermis of wounds. Lignocaine in the gel has a local anesthetic effect, and allantoin stimulates wound healing.
BIOTENE	Biotene enzyme complex	It cleans and refreshes the oral cavity, and at the same time protects it against irritation and burning. Unlike many mouthrinses, it does not contain alcohol, detergents or strong flavors. This is why it does not cause additional irritation, but it relieves patients suffering from the dry mouth. Instantly eliminates bad breath. Sugar-free, naturally sweetened with xylitol.
OROFAR	benzoxonium chloride, lidocaine hydrochloride	Mouth and throat infections, oral mucosal ulceration.

inflammatory reaction through opportunistic infections and the risk of systemic infection) [29]. Pain management is one of the most important elements in the treatment of oral mucositis.

It is important to use local anesthetics, the action of which is only temporary, e.g. lidocaine or benzocaine in gel. In advanced stages of oral mucositis, such as in patients after bone marrow transplantation, the need for intravenous opioids is not excluded. It should be noted that the analgesic treatment does not cause excessive drowsiness, which could be the reason for abandoning the care and hygiene activities of the oral cavity and proper nutrition.

It is preferable to rinse the mouth with a supersaturated solution of phosphate and calcium ions.

CONCLUSIONS

The development of oncological therapies, including targeted treatment and immunotherapy, significantly extended the life of patients and the time free from disease progression. It should be remembered that any extension of the treatment interval may reduce its effectiveness, so it is important not to underestimate the possible side effects of the therapy and to prevent them as soon as possible. Mucositis caused by oncological treatment negatively affects both the quality of life of patients and the effect of treatment. Appropriate prophylaxis, patient education, systematic observation allow for early detection of the disease, which allow for quick implementation of symptomatic treatment. The basis of effective oncological therapy is close cooperation of the patient with the doctor and nurse as well as active and conscious participation in the

entire treatment process. An important role is played by targeted education of the patient and his family regarding the correct rules of oral cavity care.

Keeping records in monitoring the course of oral mucositis is crucial when it comes to the complexity of nursing care. The documentation of oral care should be performed as often as the procedure is performed. Documentation of oral care should include: assessment of the baseline condition of the oral cavity, monitoring of changes, assessment and evaluation of actions taken [29].

Systematic nursing care enables the selection of appropriate oral hygiene measures and monitoring of treatment effects. Careful monitoring of the course of treatment, the use of various supportive treatments, and targeted observation can reduce the severity of complications associated with oral mucositis.

Zmiany zapalne błon śluzowych jamy ustnej jako powikłanie leczenia systemowego

WPROWADZENIE

W Polsce w ciągu ostatnich 30 lat zachorowalność na nowotwory złośliwe podwoiła się, a ciągu 50 lat liczba zgonów wzrosła 2,4-krotnie [1].

Pomimo coraz lepszych metod diagnostycznych i terapeutycznych choroby nowotworowe istotnie wpływają na jakość i długość życia. Leczenie systemowe jest obciążone ryzykiem wystąpienia wielu działań niepożądanych. Ich wystąpienie i stopień nasilenia uzależniony jest od rodzaju leku, jego dawki, sposobu podawania, czasu leczenia, chorób współistniejących oraz osobniczej wrażliwości chorego.

Jednym z częstych i najbardziej uciążliwych jest zapalnie błony śluzowej jamy ustnej określane jako mucositis (ang. mucosal barier injury – MBI). Przykładem chemioterapeutyków mogących wywoływać stan zapalny w jamie ustnej są: cyklofosfamid, ifosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, etopozyd, cisplatyna, karboplatyna ,oksaliplatyna , irynotekan czy 5-fluorouracyl (5-Fu).

Z leków celowanych powikłanie to może powodować bewacyzymab, sorafenib, erlotynib, sunitynib lapatynib a także inhibitory mTOR -temsirolimus i ewerolimus.

Obserwuje się zależność wystąpienia zapalenia jamy ustnej od rodzaju stosowanej chemioterapii, a także od lokalizacji nowotworu [2,3].

Powikłanie to pojawia się u około 80% chorych otrzymujących chemioterapię wysokodawkową, a w przypadku pacjentów otrzymujących radioterapię z powodu raka głowy i szyi zapalenie jamy ustnej występuje u większości przypadków [4,5].

Patogeneza

W diagnostyce różnicowej trzeba mieć na uwadze etiologię zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Przyczyną stanu zapalnego w jamie ustnej może być chemioterapia, radioterapia ale także wirusy (przy zakażeniu HSV-Herpes simplex virus), HIV -human immunodeficiency virus – HIV), grzyby (C. albicans, C. glabrata) czy bakterie (paciorkowce beta-hemolizujące). Kandydoza jamy ustnej (inaczej nazywana grzybicą lub drożdżycą) będzie objawiać się zaczerwienieniem z białawymi płytkami i pseudobłonami na powierzchni błon śluzowych jamy ustnej (języka i dziąseł) oraz gardła. Bakteryjne zapalenie błony śluzowej jamy ustnej cechują gorączka, obniżone samopoczucie, zmiany zapalne z tendencją do tworzenia ropni oraz ból podczas jedzenia.Przyczyną dużej wrażliwości komórek nabłonkowych błony śluzowej na cytotoksyczne działanie chemioterapii i napromieniania jest ich względnie szybkie tempo namnażania się i podziałów w porównaniu z komórkami innych narządów [6-8].

Wynikiem działania radioterapii i chemioterapii na komórki nabłonka jest wzrost wydzielania mediatorów prozapalnych zwłaszcza TNF-α, który wywołuje owrzodzenie i stan zapalny [9-11].

W przebiegu zapalenia jamy ustnej (mucositis) można wyróżnić 4 fazy: zapalną (naczyniową), nabłonkową, bakteryjną (nadżerkową) oraz fazę gojenia [12]. W fazie zapalnej istotną rolę odgrywa pogłębiająca się neutropenia, spadek liczby granulocytów i wzrost uwalniania cytokin (interleukina 1- IL-1, czynnik martwicy nowotworów alfa – TNFα, interferon gamma – IFNγ) [13].

Podkreśla się także zaburzenia wykorzystania glutaminy jako źródła energetycznego dla komórek nabłonkowych, powodują zmiany metaboliczne i czynnościowe komórek nabłonka, prowadząc do wzrostu ich przepuszczalności i zmian morfologicznych (zanik rąbka szczoteczkowego, wygładzenie kosmków, złuszczanie komórek, powstanie grubej ale niezapewniającej ochrony warstwy mukoidu) [13]. W fazie nabłonkowej dochodzi do śmierci komórek warstwy podstawnej i braku regeneracji komórek dojrzałych nabłonka, jego ścieńczenia, martwicy i powstania ubytków w strukturze tkanki oraz nadżerek [13,14]. Częstym i bardzo groźnym powikłaniem chemioterapii jest gorączka neutropeniczna.

Zgodnie z wersją 5.0 standaryzowanej klasyfikacji zdarzeń niepożądanych CTCAE [15] gorączkę neutropeniczną (GN) rozpoznajemy kiedy następuje spadek liczby granulocyt obojętnochłonnych poniżej 1000/µl.

Neutropenia predysponuje do wystąpienia zakażeń, do których dochodzi u około połowy chorych z GN – w 10-25% przypadków stwierdza się bakteriemię, a u około 20-30% kliniczne jawną infekcję [16]. Pogłębiająca się neutropenia dodatkowo sprzyja wtórnym zakażeniom wirusowym, bakteryjnym i grzybiczym w głębszych warstwach śluzówki [13,17,18]. Powstają owrzodzenia, które stają się wrotami uogólnionego zakażenia. Sprawcami nadkażeń najczęściej są drobnoustroje fizjologicznej

flory jamy ustnej (Streptoccocus viridans, Smitis, Candida albicans), a także flora nietypowa dla danego odcinka przewodu pokarmowego (Staphyloccocus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli)[13].

W miarę normalizacji liczby leukocytów następuje usprawnienie miejscowych mechanizmów obronnych i gojenie zmian oraz odtworzenie struktury i funkcji nabłonka błony śluzowej.

Uważa się, że obraz kliniczny jamy ustnej pacjenta jest wykładnikiem jego stanu ogólnego i nasilenia nieprawidłowości morfologii krwi [13].

Obraz kliniczny

Najczęściej pierwsze symptomy zapalenia pojawiają się około 14 dni od rozpoczęcia radioterapii oraz około 5-10 dni po rozpoczęciu chemioterapii i mogą utrzymywać się do nawet do kilku miesięcy po jej zakończeniu.

Zmiany w jamie ustnej pojawiają się najczęściej na nierogowaciejącej błonie śluzowej policzków, warg, dna jamy ustnej, bocznych i brzusznej powierzchniach języka, a także na podniebieniu miękkim – choć mogą obejmować również inne obszary jamy ustnej [19]. Typowymi symptomami zapalenia błony śluzowej jamy ustnej mogą być: zaczerwienienie, występowanie rumieni, obrzęki, nadżerki i owrzodzenia, które mogą prowadzić do wtórnej infekcji.

Powikłaniem związanym z dysfunkcją ślinianek jest kserostomia, czyli suchość błon śluzowych jamy ustnej i gardła. Jednym z powikłań po chemioterapii jest ból i pieczenie w jamie ustnej, który utrudnia mówienie, przyjmowanie i połykanie pokarmów. Codzienne czynności życiowe związane z przyjmowaniem pokarmów stają się niezwykle uciążliwe i powodują dyskomfort. Chorzy zgłaszają kłopoty ze snem, pojawiają się zaburzenia nastroju, stany depresyjne, złość [20].

Zaburzenia smaku związane są ze stanem zapalnym kubków smakowych mogą utrzymywać się do 6 miesięcy od zakończenia leczenia. W przebiegu ciężkiego zapalenia może dochodzić do niedożywienia i skrajnego wyniszczenia, zaburzeń elektrolitowych, krwawienia, perforacji czy miejscowych i ogólnoustrojowych zakażeń w okresie neutropenii.

W skrajnych przypadkach chorzy wymagają włączenia żywienia pozajelitowego. Stany zapalne o dużym nasileniu w obrębie jamy ustnej mogą poważnie komplikować proces leczenia, obniżają jakość życia pacjentów, mogą być przyczyną groźnych zakażeń ogólnoustrojowych, są trudne do leczenia, często wymagają dodatkowej hospitalizacji, wydłużają czas i koszt leczenia.

W praktyce klinicznej stosowane są kryteria oceny stanu błony śluzowej jamy ustnej zaproponowane przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) [21]. W podziale tym wyróżnia się 5 stopni zaawansowania zmian:

0 – brak zmian, 1 – ból, zmiany rumieniowe, 2 – rumień, nadżerki, możliwe przyjmowanie pokarmów stałych, 3 –owrzodzenia, wymagana dieta płynna, 4 – niemożliwe przyjmowanie pokarmów płynnych –żywienie pozajelitowe. W celu ułatwienia oceny stanu błony śluzowej jamy ustnej National Cancer Institute opracował obiektywną i prostą w stosowaniu skalę ocen znaną pod nazwą NCI Common Toxicity Criteria Scale [22]. Jest to 5–stopniowa skala od 0 do 4, gdzie 0 – oznacza brak zmian, 1 – bezbolesne owrzodzenia i zaczerwienienia, 2 – bolesne zaczerwienienie i towarzyszące owrzodzenia, 3 –bolesne zaczerwienie i owrzodzenia w połączeniu z utrudnionym w wyniku bólu połykaniem, 4 – rozległe owrzodzenia z ewentualną koniecznością intubacji. W 5–stopniowej skali ocenia się również skuteczność odruchu połykania. Wartość 0 oznacza brak problemów z przełykaniem, 1 – bolesność przy połykaniu, ale z zachowaną możliwością spożywania pokarmów stałych, 2 – pacjent wymaga diety półpłynnej lub płynnej, 3 – pacjent wymaga dodatkowo podawania kroplówek, 4 – pacjent nie może połykać. Formularz stanu jamy ustnej National Cancer Institute zaleca również zastosowanie kwestionariusza skali ocen bólu, za pomocą którego można ocenić subiektywne odczuwanie bólu u pacjenta [22].

Profilaktyka i leczenie

Zapalenie jamy ustnej jest procesem dynamicznym i wymaga stałej obserwacji klinicznej w celu wdrożenia adekwatnego leczenia.

Sposób leczenia zapalenia jamy ustnej jest uzależniony od przyczyny wystąpienia stanu zapalnego [23].

Rozwój omawianego schorzenia jest procesem wieloetapowym, dlatego odpowiednia opcja terapeutyczna powinna także oddziaływać na przyczyny a jednocześnie mieć jak najmniejszy wpływ na leczenie przeciwnowotworowe [24].

Zalecenia edukacyjne dla pacjenta

Wszyscy chorzy zakwalifikowani do chemoterapii i przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych powinni zostać skierowani na konsultację stomatologiczną przed rozpoczęciem leczenia.

Sanacja, czyli kompleksowe wyleczenie wszystkich schorzeń w jamie ustnej należy rozpocząć jak najwcześniej przed podaniem pierwszej chemioterapii. Należy pamiętać, że w trakcie leczenia onkologicznego nie należy wykonywać żadnych zabiegów stomatologicznych, a w uzasadnionych przypadkach po konsultacji z lekarzem onkologiem.

Ważną rolę odgrywa edukacja chorego i jego rodziny na temat konieczności przestrzegania zasad higieny jamy ustnej. Istotne jest, aby pacjent był zmotywowany i współpracował z zespołem terapeutycznym. W postępowaniu profilaktycznym istotna jest właściwa pielęgnacja i higiena jamy ustnej, gardła i zębów. Pacjenci powinni używać szczoteczki z miękkim włosiem i istotny jest przekaz informacji, że szczoteczka powinna być wymieniana regularnie co 2-3 miesiące.

Należy poinstruować chorego, iż przynajmniej dwa razy dziennie, a najkorzystniej po każdym posiłku należy myć zęby i płukać jamę ustną delikatnymi roztworami środków odkażających.

Srodki do pielęgnacji jamy ustnej przedstawiono w Tabeli 1[25].

Tab. 1. Wykaz środków do pielęgnacji jamy ustnej

Produkt	Składniki aktywne	Zastosowanie
Płukanki		
CORSODYL	0,1, 0,2% dwuglukonianu chlorheksydyny	Leczenie ostrego zapalenia dziąseł, infekcyjnego zapalenia śluzówki jamy ustnej, w tym także kandydoz, wspomaganie gojenia po zabiegach chirurgicznych w jamie ustnej, profilaktyka zębodołów oekstrakcyjnych,intensywna terapia chronicznych aft, utrzymanie higieny jamy ustnej w sytuacjach, kiedy czasowo niemożliwe jest czyszczenie zębów szczoteczek.
ELUDRIL	0,1% dwuglukonian c hlorheksydyny	Zapalenia dziąseł, chorób przyzębia, infekcji jamy ustnej i gardła, poprotezowych odczynów, zapalnych, przed i po zabiegach chirurgicznych w gabinecie stomatologicznym.
PAROPLAK	polisorbat 20, glukonian chlorheksydyny, fluor	Pomaga usunąć i zniszczyć płytkę bakteryjną przed szczotkowaniem, zwiększa efektywność szczotkowania zębów, zwiększa ochronę zarówno zębów jak i dziąseł.
OREKSYD	glukonian chlorheksydyny, polisorbat 20	Stany zapalne jamy ustnej i gardła, afty, pleśniawki, zapalenia dziąseł i choroby przyzębia.
ELGYDIUM	luronol, chlorheksydynę, syliglycol	Płyn do płukania jamy ustnej o konsystencji żelu, wspomaga niszczenie płytki nazębnej oraz zapobiega tworzeniu się kamienia nazębnego.
GLUXONIT	0,12% diglukonian chlorheksydyny	Zapobiega odkładaniu się płytki bakteryjnej i tym samym wpływa na poprawę stanu dziąseł i higienę jamy ustnej. Pomaga w utrzymaniu zdrowych zębów i dziąseł, zapobiega tworzeniu się osadu i kamienia nazębnego. Pielęgnuje jamę ustną wszędzie tam, gdzie nie można dotrzeć szczoteczką .Zapewnia uczucie czystości i świeży oddech.
ORALSEPT	0,2% diglukonianu chlorheksydyny	Do profilaktyki przeciwpróchniczej, hamuje powstawanie płytki nazębnej, zapobiega staną zapalnym jamy ustnej i dziąseł, usuwa nieprzyjemny zapach z ust.
ORAL-B	0,05% chlorku cetylopirydyny, 0,05% fluoru	Znacznie ograniczają odkładanie się płytki nazębnej, zmniejszają zapalenie dziąseł i skutecznie zapobiegają próchnicy.
LISTERINE	olejki eteryczne /miętowy, eukaliptusowy, tymiankowy/, 21,6% alkohol metylowy	Chroni przed kamieniem nazębnym, zapobiega powstawania płytki nazębnej, głównej przyczyny choroby dziąseł, niszczy bakterie miedzy zębami i dociera do tych powierzchni, gdzie nie dociera szczoteczka, pozostawia świeży oddech.
OCTANISEPT	dichlorowodorek octenidyny, alkohol fenoksyetylowy	Dezynfekcji jamy ustnej np. afty, resekcja zęba. Leczenie infekcyjnego zapalenia śluzówki jamy ustnej [wykazuje działanie bakteriobójcze (łącznie z MRSA, Chlamydia i Mycoplasma), grzybobójcze, drożdżakobójcze, pierwotniakobójcze (łącznie z Trichomonas), wirusobójcze (Herpes simplex, inaktywuje HBV i HIV)].
OCTENIDOL	octedynina, nie zawiera chlorkeksydyny i alkoholu	Zwalcza bakterie chorobotwórcze, stosowany również do dekontaminacji w przypadku zakażenia MRSA, nie powoduje przebarwień zębów.
BACTERICIN	gliceryna, glikol propylenowy, cytrynian sodu, mentol, metyl alicylate, carvone	Zapobiega tworzeniu się kamienia nazębnego, wykazuje działanie przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze. Reguluje naturalną florę bakteryjną. Wskazany podczas terapii antybiotykowej i sterydowej.
Płukanki ziołowe		
DENTOSEPT	wyciąg z kory dębu, tataraku, mięty, arniki, szałwi, rumianku	Sany zapalne jamy ustnej, afty, odleżyny w jamie ustnej (po protezach zębowych), pomocniczo w paradontozie.
TANTUM VERDE	czynnik aktywny to 0,15% chlorowodorku benzydaminy	Ból, zaczerwienienie i obrzęk w przebiegu wirusowych i bakteryjnych zakażeń jamy ustnej i gardła. Stany po ekstrakcji zębów. Ponadto aerozol i płyn można stosować w zapaleniu błon śluzowych po chemioterapii, radioterapii, w stanach po zabiegach operacyjnych w laryngologii i stomatologii, także po intubacji.
MUCOSIT	wyciąg gęsty złożony z: koszyczków rumianku, kwiatu nagietka, liści podbiału, kory dębu, liści szałwi, ziela tymianku, alantoina, olejek umiankowy i olejek miętowy	Znajduje zastosowanie w: stanach zapalnych przyzębia, zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej, stanach po zabiegach chirurgicznych na przyzębiu. Występujące garbniki działają powierzchniowo ściągająco, chamazulen przeciwzapalnie, tymol (ziele tymianku) przeciwbakteryjnie, a wyciąg z kwiatu nagietka przeciwzapalnie, przeciwgrzybiczo oraz przyspiesza ziarninowanie i naskórkowanie ran. Występująca w żelu lignokaina działa miejscowo znieczulająco, a alantoina pobudza gojenie ran.
BIOTENE	kompleks enzymów Biotene	Czyści i odświeża jamę ustną, a jednocześnie chroni ją przed podrażnieniami i pieczeniem. W odróżnieniu od wielu płynów do płukania nie zawiera alkoholu, detergentów, czy silnych substancji smakowych. Dlatego nie wywołuje dodatkowych podrażnień, lecz przynosi ulgę pacjentom, cierpiącym na suchość jamy ustnej. Błyskawicznie likwiduje nieświeży oddech. Nie zawiera cukru, naturalnie słodzony xylitolem.
OROFAR	chlorek benzoksoniowy, chlorowodorek lidokainy	Infekcje jamy ustnej, gardła, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej.

Najistotniejszym czynnikiem zapobiegającym suchości błon śluzowych, zmianom w uzębieniu i na błonie śluzowej jamy ustnej jest stosowanie substytów śliny. W czasie terapii antynowotworowej zaleca się stosowanie preparatów sztucznej śliny albo płukanek na bazie 0,9% roztworu soli fizjologicznej minimum 4-6 razy dziennie.

Na rynku dostępne są gotowe płukanki na bazie roztworu jonów wapniowo-fosforanowych (Caphosol ™) czy tez płukanki zawierające w składzie LP3 tj. laktoperoksydazę, laktoferynę oraz lizozym (Biotene ™). Brak jest wystarczającej liczby badań klinicznych, które wskazywałby jednoznacznie na ich wyższą skuteczność od roztworów soli fizjologicznej.

Ze względu na działanie drażniące nie zaleca się stosowania środków z chlorheksydyną i płukanek z zawartością alkoholu.

Preparaty na bazie karboksymetylocelulozy, stymulując naturalne wydzielanie śliny, zmniejszają uczucie suchości w jamie ustnej, łagodzą uciążliwe objawy oraz zmniejszają ryzyko infekcji grzybiczych. W przypadku zmian grzybiczych czy infekcji wirusowych należy zastosować dodatkowe leczenie przyczynowe.

Należy stosować dietę wysokobiałkową i wysokowitaminową. Ważne jest udzielenie odpowiednich wskazówek dotyczących zmiany przyzwyczajeń dietetycznych (m.in. unikania potraw gorących, wzmagających pragnienie,

drażniących, kwaśnych, lepkich, zawierających znaczne ilości cukrów prostych).

Należy unikać spożywania alkoholu i palenia tytoniu, ostrych przypraw, słonych potraw, które mogą nasilać nieprawidłowe uczucie smaku i drażnić jamę ustną. W trakcie terapii należy wykluczyć z diety także owoce i soki. U pacjentów z szczególnie narażonych na wystąpienie zapalenia błon śluzowych pomocne jest zastosowanie doustnej krioterapii przez około 30 minut [26].

Zalecane jest stosowanie doustne kostek lodu u chorych otrzymujących bolus 5-Fluorouracylu na 30 min. przed podaniem cytostatyku w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Stosowanie doustnej krioterapii zalecane jest również u chorych otrzymujących wysokodawkową chemioterapię i napromienianie całego ciała oraz przed planowanym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych.

U chorych w trakcie radioterapii na obszar głowy i szyję zaleca się suplementację cynku oraz płukanie benzydaminą [27-28].

W leczeniu istotna jest kontrola natężenia dolegliwości bólowych i stosowanie odpowiedniego leczenia zgodnego z drabiną analgetyczną. Najważniejszy jest dokładny wywiad z chorym i określenie charakteru bólu i niespecyficznych dolegliwości w jamie ustnej (dyskomfort w jamie ustnej, zaburzenia wydzielania śliny, utrata obronnych funkcji śluzówki, torowanie drogi dla infekcji bakteryjnych, przyspieszenie martwicy tkanki mięśniowej, ryzyko uogólnionej reakcji zapalnej poprzez infekcje oportunistyczne oraz ryzyko infekcji ogólnoustrojowej [29]. Postepowanie przeciwbólowe jest jednym z najistotniejszych elementów leczenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Istotne jest zastosowanie środków miejscowo znieczulających, których działanie jest wyłącznie doraźne np. lidokainy lub benzokainy w żelu. W zaawansowanych stadiach OM, na przykład u pacjentów po przeszczepie szpiku, nie wyklucza się konieczności podania dożylnego opioidów. Należy zwrócić uwagę, aby leczenie przeciwbólowe nie spowodowało nadmiernej senności a to było powodem zaniechania czynności pielęgnacyjno-higienicznych jamy ustnej i prawidłowego odżywiania.

Do płukania jamy ustnej najlepiej stosować przesycony roztwór jonów fosforanowych i wapniowych.

PODSUMOWANIE

Rozwój terapii onkologicznych, tym leczenie celowanie, immunoterapia znacząco wydłużyły czas życia chorych oraz czas wolny od progresji choroby. Należy pamiętać, że każde wydłużenie przerwy w leczeniu może obniżać jego skuteczność dlatego tak istotne jest aby nie bagatelizować możliwych działań niepożądanych terapii i jak najszybciej im zapobiegać. Zapalenie jamy ustnej wywołane leczeniem onkologicznym wpływa negatywnie zarówno na jakość życia pacjentów ale także na efekt leczenia. Odpowiednia profilaktyka, edukacja chorych, systematyczna obserwacja pozwala na wczesne wykrycie schorzenia co pozwala na szybkie wdrożenie leczenia objawowego.

Podstawą skutecznej terapii onkologicznej jest ścisła współpraca pacjenta z lekarzem i pielęgniarką oraz czynny i świadomy udział w całym procesie leczenia. Istotną rolę odgrywa ukierunkowana edukacja chorego i jego rodziny dotycząca prawidłowych zasad pielęgnacji jamy ustnej.

Prowadzenie dokumentacji w monitorowaniu przebiegu OM jest kluczowe jeżeli chodzi o kompleksowość opieki pielęgniarskiej. Dokumentowanie pielęgnacji jamy ustnej powinno być wykonane tak często, ile razy dziennie ta procedura jest wykonywana.

Dokumentowanie pielęgnacji jamy ustnej powinno zawierać: ocenę stanu wyjściowego jamy ustnej, monitorowanie zmian, ocenę i ewaluację podjętych działań [29].

Systematyczna opieka pielęgniarska umożliwia dobór odpowiednich środków do higieny jamy ustnej i monitorowanie efektów leczenia.

Dokładne monitorowanie przebiegu leczenia, stosowanie różnych metod leczenia wspomagającego, ukierunkowana obserwacja mogą ograniczyć stopień powikłań związanych z OM.

ORCID

Natalia Ścirka https://orcid.org/0000-0002-2446-8084

REFERENCES/PIŚMIENNICTWO

1. http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/.
2. Lionel D, Christophe L, Marc A, et al. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. Ther. Clin. Risk Manag. 2006; 2: 159-168.
3. Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV, et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. Support. Care Cancer. 2013; 21: 313-326.
4. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer. 2014; 120: 1453-1461.
5. Kashiwazaki H, Matsushita T, Sugita J, et al. Professional oral health care reduces oral mucositis and febrile neutropenia in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation. Support. Care Cancer. 2012; 20: 367-373.
6. Olczak-Kowalczyk D, et al. Problemy stomatologiczne u dzieci z chorobami nowotworowymi. Doświadczenia własne. Nowa Stom. 2003; 4: 175-179.
7. Sidorowicz K, Sokalski J. Ambulatoryjne postępowanie stomatologiczne u pacjentów leczonych chemio- i radioterapią. Dental. Forum. 2007; 1(XXXV): 77-80.
8. Pleova P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. Oral. Oncol. 1999; 35(5): 453-470.
9. Sonis ST. Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. Sonis ST. Oral. Oncol. 2009; 45: 1015-1020.
10. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literaturę review. Radiother. Oncol. 2003; 66: 253-262.
11. Worthington HV, Clarkson JE, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. Cochrane Database Syst. Rev. 2011(4): CD000978.
12. Woo SB, Somis ST, Monopoli M, et al. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow trans plant recipients. cancer 1993; 72: 1612-1617.
13. Cioch M. Uszkodzenie bariery śluzówkowej w następstwie intensywnego leczenia cytostatycznego. Onkol. Pol. 2001; 4(2): 85-88.
14. Kuklińsky RF. Dental menagement of cancer patients. Chemotherapy consideration. Oncol. 2000; 15(4): 29-30.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 5.0). Dostęp online:10.01.2020(https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/ electronic_ applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf).
16. Potemski P, Czyżykowski R. Supportive care. Neutropenia. Oncol. Clin. Pract. 2020; 16.
17. Shaw MT, Spector MH, Ladman AJ. Effects of cancer, radiotherapy and cytotoxic drugs on intestinal structure and function. Cancer. Threat. Rev. 1979; 6: 141-151.
18. Mestecky J, Russel MW, Elson CO. Intestinal IgA: novel views on its function in the defence of the largest mucosal surface. Gut. 1999; 44: 2-5.

19. Petkowicz B, Jastrzębska I, Jamorogiewicz R. Zapalenie błony śluzowej w jamie ustnej jako powikłanie w chemioterapii. Samodzielna Pracownia Medycyny Jamy Ustnej Uniwersytet Medyczny w Lublinie.
20. Larson PJ, Miaskowski C, MacPhail L, et al. The Pro-SelF Mouth aware program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis. Cancer Nurs. 1998; 21: 263-268.
21. WHO handbook for reporting the result of cancer treatment. WHO Offset Publications, Geneva, 1979.
22. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, et al. Oral mucositis complicating chemotherapy and radiotherapy: options for prevention and treatment. CA Cancer J. Clin. 2001; 51(5): 290-315.
23. Krajewski W. Zagadnienia współczesnej profilaktyki stomatologicznej. Med. Tour Press International. Warszawa, 1995; 18, 53-55.
24. Pulito C, Cristaudo A, La Porta C, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2020; 39: 210.
25. Mędrzycka-Dąbrowska W, Dąbrowski S, Basiński A. Aktualne zalecenia w pielęgnacji jamy ustnej u pacjentów zaintubowanych i wentylowanych mechanicznie – przegląd piśmiennictwa. Anestezjologia i Ratownictwo. 2012; 6: 221-230.
26. Stec R, Smoter M, Deptała A i wsp. Onkologia. AsteriaMed. Wyd. 2. 2021, s. 71-72.
27. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinal Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann. Oncol. 2015; 26 (5): v139-v151.
28. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, et al. Mucosal injury during anti-cancer treatment: from pathobiology to bedside. Cancers (Basel). 2019; 11: 857.
29. Knochylska-Karawan Z. Stomatologia geriatryczna. Kraków: Collegium Medicum UJ, 1995; 21-23, 94.

Manuscript received/Praca zgłoszona do czasopisma: 07.03.2022
Manuscript accepted/Praca zaakceptowana do druku: 20.09.2022

Translation/Tłumaczenie: Weronika Topolan, Uniwersytet Medyczny w Lublinie