

Powikłania w jamie ustnej po leczeniu onkologicznym – obraz kliniczny, zalecenia i rekomendacje w postępowaniu profilaktycznym i leczniczym

**Zakład Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Warszawski Uniwersytet
Medyczny**

Powikłania po radioterapii , chemioterapii i chemioterapii z następowym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych

- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
- Dolegliwości bólowe
- Zaburzenia smaku
- Kserostomia – suchość błon śluzowych
- Problemy z żębieniem
- Szczękościsk

Powikłania po chemioterapii

- Zapalenie błony śluzowej po chemioterapii dotyczy całego układu pokarmowego.
- Po **5-7 dniach** od podania chemioterapii na błonie śluzowej jamy ustnej pojawia się zaczerwienienie, które po kolejnych dwóch dniach przeradza się w obrzęk a następnie w **nadżerki i owrzodzenia** pokryte włóknikiem.
- **Gojenie** błony śluzowej po chemioterapii jest szybsze w porównaniu do uszkodzeń po napromienianiu . Po ok. **8-10 dniach** od wystąpienia pierwszych objawów rozpoczyna się proces gojenia, który może trwać **do 21 dni**.

Powikłania po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych

Najczęściej ,

zapalenie błony śluzowej jamy ustnej pojawia się tuż po zabiegu przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych , a najbardziej rozwinięte jest **pomiędzy 7 a 14 dniem**.

Wtedy wzrasta nasilenie występowania

- * **nadżerek i owrzodzeń,**
- * **krwawych pęknięć i wybroczyn.**

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

(zwane *mucositis* , oral mucositis - OM)

jest objawem niepożądanym związanym z
zabiegiem chemio- , radio- i chemioradioterapii oraz
przeszczepieniu macierzystych komórek
krwiotwórczych
w trakcie leczenia nowotworów.

Czynniki ryzyka uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej

- ❖ wysokodawkowa **chemioterapia** z następowym przeszczepieniem macierzystych krwiotwórczych komórek
- ❖ **radioterapia** nowotworów głowy i szyi
- ❖ **cytostatyki** cechujące się wysoką toksycznością
(5-fluorouracyl, metotreksat , doksorubicyna, bleomycyna, etopozyt, paklitasel)

Czynniki ryzyka uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej

Zależne od stanu chorego:

- ☐ Przebyte zapalenie błony śluzowej (OM)
- ☐ Zły stan odżywienia / niska waga
- ☐ Zmniejszona liczba granulocytów obojętnochłonnych (nueutropenia)
- ☐ Kserostomia
- ☐ Źle dopasowana proteza i/lub choroby przyzębia
- ☐ Młody lub podeszły wiek
- ☐ Rodzaj nowotworu (rejon głowy i szyi, przewód pokarmowy)

Częstość występowania

Dzieci

- 52 – 80% (Cheng et al., 2004)
- 46% in ALL (Figliolia et al., 2008)
- U dzieci i młodzieży wzrasta ryzyko występowania OM z powodu większej liczby proliferujących komórek warstwy podstawnej (Sonis & Clark, 1991)

Dorośli

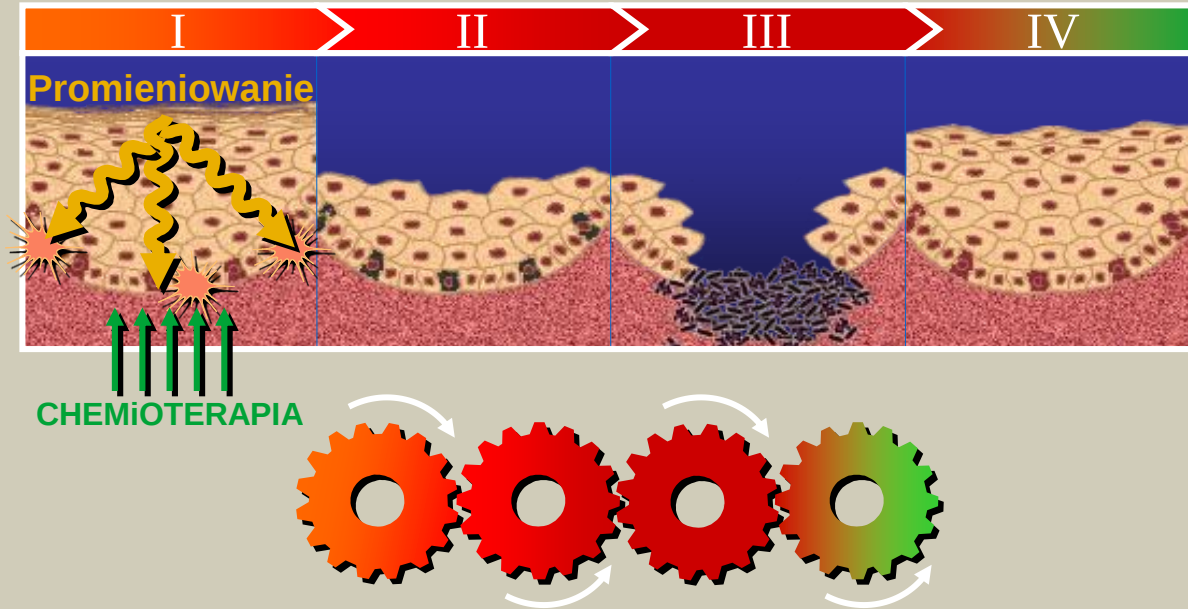
- 20 – 40% konwencjonalna chemioterapia
- 80% chorych otrzymujących wysokodawkową chemioterapię
- 100% chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi (Jones et al., 2006; Vera-Llonch et al., 2006; Vera-Llonch et al., 2007)

ETIOLOGIA I PATOGENEZA

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej zwykle jest następstwem :

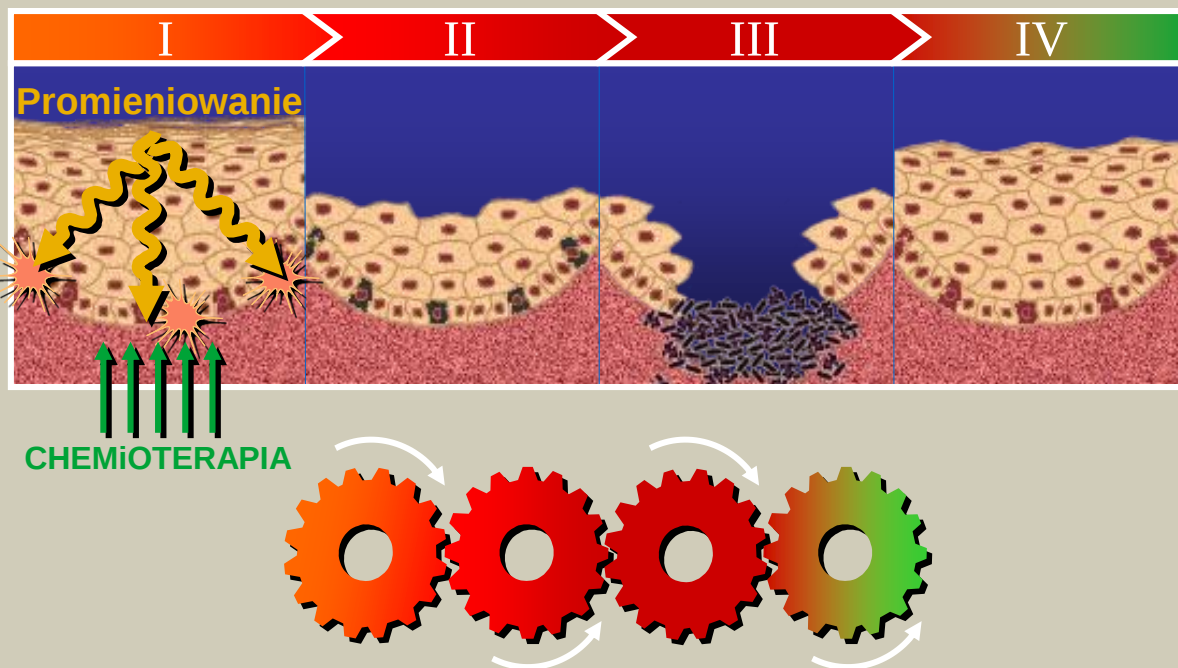
- ☐ bezpośredniego wpływu chemio- i / lub radioterapii na podział komórek
- ☐ uwolnienia cytokin prozapalnych takich , jak : IL-1 , TNF-alfa , IFN- gamma
- ☐ infekcji jamy ustnej
- ☐ urazu

Wyróżniamy pięć faz procesu uszkodzania błony śluzowej



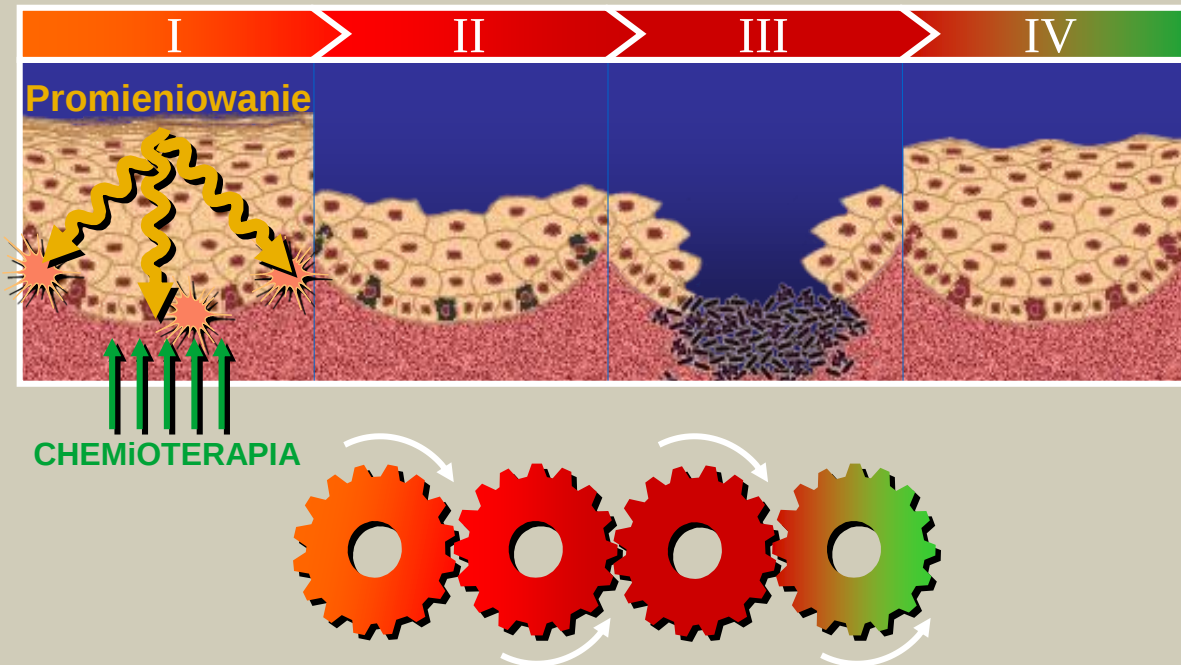
1Adapted 10):1995-2025.1Adapted from:100(1995-2025.

I faza - okres początkowy, wywołany przez radio- lub chemioterapię z generacją aktywnych związków tlenu (reactive oxygen species – ROS) i bezpośrednim uszkodzeniem komórek i naczyń



1Adapted 10);1995-2025.1Adapted from;100(1995-2025.

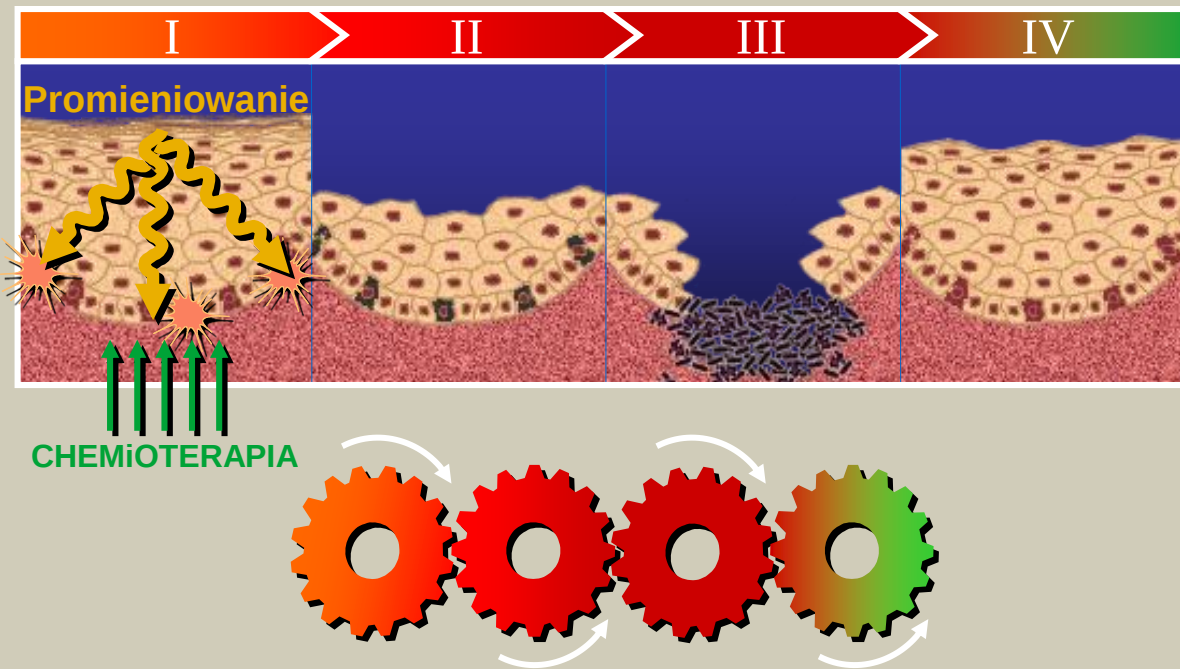
II faza - okres regulacji i przekazywania sygnałów za pomocą czynników transkrypcyjnych i cytokin pozapalnych -prostoglandyny, interleukina 1B (IL-1) oraz czynnik martwiczego guza (*Tumor necrosis factor-alfa*, z fazą uszkodzenia nabłonka i tkanki podśluzowej. Dochodzi wtedy do apoptozy komórek.



1Adapted 10):1995-2025.1Adapted from:100(1995-2025.

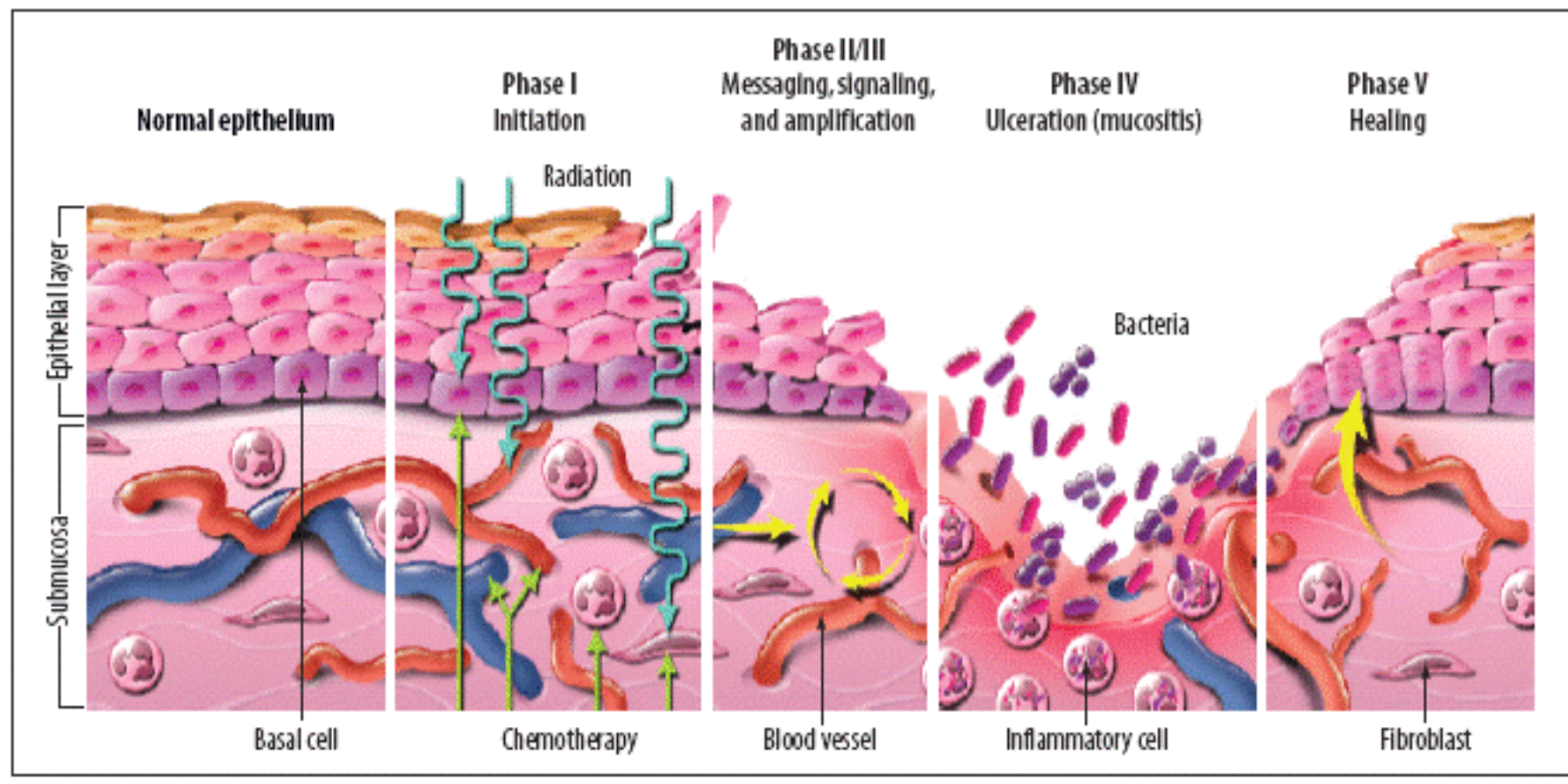
III faza - okres owrzodzeń .

Niebezpieczny szczególnie dla chorych z neutropenią,
u których może rozwinąć się bakteremia i posocznica.



1Adapted 10):1995-2025.1Adapted from:100(1995-2025.

IV faza - okres zdrowienia



S.T. Sonis 2004

Generalnie akceptowany jest pogląd, że podstawową przyczyną wystąpienia odczynu jest uszkodzenie komórek, a w konsekwencji śmierć w obrębie **warstwy podstawnej błony śluzowej**, która jest odpowiedzialna za regenerację.

Objawy zapalenia błony śluzowej

- ból
- obrzęk
- rumień
- nadżerki, owrzodzenia, pęknięcia
- samoistne krwawienie
- nadmierne lub zmniejszone wydzielanie śliny



Wszystkie te objawy powodują :

- ❖ - dyskomfort
- ❖ - nasilone dolegliwości bólowe
- ❖ - utrudnienie przyjmowania pokarmów
- ❖ - upośledzenie alimentacji
- ❖ - odwodnienie
- ❖ - miejscowe i systemowe zakażenia bakteryjne, wirusowe i grzybicze
- ❖ - wzrost kosztów leczenia i dni hospitalizacji

Rozpoznanie

- Rozpoznanie oparte jest na badaniu klinicznym.
- Pomocne jest opisanie stopnia zaawansowania *mucositis* za pomocą **skali zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wg WHO** :

Skala WHO zapalenia błony śluzowej

STOPIEŃ :

- 0 - prawidłowa błona śluzowa – bez zmian
- 1 - pojedyncze nadżerki, rumień, umiarkowana suchość
- 2 – bolesne owrzodzenia, obrzęk , rumień. Chory może połykać
- 3 – owrzodzenia, zaburzenia połykania, chory wymaga żywienia pozajelitowego
- 4 – ciężkie owrzodzenia wymagające intubacji lub powodujące aspiracyjne zapalenie płuc

The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)



MASCC/ISOO

UK OMiC UK Oral Mucositis in Cancer Group

Polska Grupa Specjalistów ds. profilaktyki
i leczenia powikłań w jamie ustnej

Szansa na uśmiech

MASCC/ISOO rekomendacije: Oral Mucositis

Recombinant human Keratinocyte Growth Factor-1 (Palifermin) 3 days prior to conditioning treatment and for 3 days posttransplant in SCT	Recommendation in favor of an intervention
Low level laser therapy (LLLT) in SCT	Recommendation in favor of an intervention
Patient-Controlled analgesia with morphine to treat pain in patients with SCT	Recommendation in favor of an intervention
Oral care protocols (Basic oral care) in all age groups and across all cancer treatment modalities	Suggestion in favor of an intervention
Transdermal fentanyl to treat pain	Suggestion in favor of an intervention
0.5% Doxepin (Aponal®, Siquan®) mouthwash to treat pain	Suggestion in favor of an intervention
Chlorhexidine mouthwash	Suggestions against an intervention
Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) mouthwash	Suggestions against an intervention
Systemic Pentoxifylline (Trental ®) administered orally	Suggestions against an intervention
Systemic Pilocarpine (Salagen®) administered orally	Suggestions against an intervention
Sucralfate (Ulcogant®) mouthwash	Recommendation against an intervention
Intravenous glutamine	Recommendation against an intervention
Due to inadequate and/or conflicting evidence, no guideline was possible in relation to: <u>Agents of natural origin</u>: Vitamin A and E, honey, aloe vera, chamomile, chinese herbals, indigowood root, manuka and kanuka oils <u>Antimicrobials, anesthetics, analgesics</u>: Acyclovir, Clarithromycin, Nystatin, Povidone-Iodine, Capsaicin, Methadone, Ketamine, Gabepentin, Cocaine, Fluconazole	

(Lalla et al., 2014)

PROFILAKTYKA

Profilaktyka przed leczeniem

Wszyscy chorzy, zakwalifikowani do leczenia powinni zostać skierowani na **konsultację stomatologiczną** przed rozpoczęciem leczenia.

Każdy chory powinien być poinformowany o konieczności przestrzegania zasad higieny jamy ustnej tzw. motywacja:

- szczotkowanie zębów 3x dziennie szczoteczką bardzo miękką (soft)z włosa nylonowego z użyciem pasty z fluorem
- używanie nici dentystycznych – dzieci od 4 r.ż
- **płukanie jamy ustnej roztworem sody oczyszczonej - jedna łyżeczka na ½ szklanki przegotowanej wody lub fizjologicznym roztworem soli (0,9% NaCl) –jedna łyżeczka soli na pół szklanki wody**
- ograniczenie używania ruchomych uzupełnień protetycznych oraz czasowe usunięcie stałych aparatów ortodontycznych.

Profilaktyka przed leczeniem

- Całkowity zakaz palenia papierosów
- Zakaz picia alkoholu podczas leczenia

Zalecenia dietetyczne:

- unikanie pokarmów i napojów zawierających cukry proste.
- unikanie pokarmów pikantnych, kwaśnych, gorących i twardych
- unikanie napojów gazowanych
- wykluczenie z diety owoców i soków owocowych w czasie leczenia

U każdego chorego należy wykonać ocenę stanu odżywienia i rozważenie wskazań do założenia gastrostomii odżywczej.

Profilaktyka – chemioterapia i przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

- **Zachowanie higieny jamy ustnej** – szczotkowanie zębów miękkimi szczoteczkami i użycie nici dentystycznych.
- **Płukanie jamy ustnej** roztworem sody oczyszczonej lub soli - 5x dziennie.
- **Przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych (Caphosol®)** - płukanie jamy ustnej 4-6x dziennie.
- U pacjentów z neutropenią po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych - **Flukonazol** - dorośli 400 mg/dzień.
- U chorych z grupy wysokiego ryzyka (np. ostre białaczki) – **Flukonazol** –dorośli 200 mg/dzień.
- **Krioterapia** –zalecane jest stosowanie doustne kostek lodu u chorych otrzymujących bolus z 5-Fluorouracylu na 30 min. przed podaniem cytostatyku oraz u chorych otrzymujących wysokodawkową chemioterapię i napromienianie całego ciała przed planowanym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych
- **Palifermina** - IV rekombinowany czynnik wzrostu keratocytów. Zalecany u chorych otrzymujących chemioterapię wysokodawkową i napromienianie całego ciała przed przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych.
- **Probiotyki** w leczeniu systemowym guzów litych

Leczenie

chemioterapia i przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

- **Leczenie przeciwgrzybiczne** w zależności od stosowanej uprzednio profilaktyki i według ewentualnego wyniku posiewu
 - Nystatyna – zawiesina – 5x dziennie
 - Fluconazole 200-400 mg/dzień - dorośli
- **Leczenie p/wirusowe** – acyklovir p.o. lub i.v. w zależności od sytuacji klinicznej (najczęściej infekcje - herpes simplex typ I (HSV) i varicella zoster (VZV)
- **Leczenie p/ bakteryjne**– w/g antybiogramu
- Przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych (**Caphosol®**) płukanie jamy ustnej 6-10x dziennie
- **Benzydamina**
- Leczenie dolegliwości **bólowych**
- **Substytuty śliny** łagodzące suchość błon śluzowych
- **Probiotyki** w trakcie chemioterapii w guzach litych
- **Laseroterapia** - laser o niskiej mocy dawki (biostymulujący)
- **Dieta** wysokobiałkowa i wysokoenergetyczna z użyciem diety przemysłowej
- Odpowiednie **nawodnienie** (preferowane doustne)

Leczenie bólu

Postępowanie przeciwbólowe jest jednym z najistotniejszych elementów leczenia OM. **Najważniejsze jest leczenie miejscowo znieczulające i łagodzące***

Leczenie systemowe - zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia bólu u chorych z nowotworem (ESMO, EAPC).

Doboru leku oraz ustalenia dawki dokonuje się w zależności od natężenia bólu, według trójstopniowej drabiny analgetycznej WHO:

- ❑ w bólu o natężeniu łagodnym (I szczebel drabiny analgetycznej) stosuje się analgetyki nieopiodowe – **niesterydowe leki przeciwzapalne** (NLPZ) lub **paracetamol**.
- ❑ W bólu o natężeniu umiarkowanym (II szczebel drabiny analgetycznej) zaleca się **słabe opioidy** (tramadol, dihydrokodeina, kodeina) w monoterapii lub w połączeniu z lekami nieopiodowymi.
- ❑ W bólu silnym i bardzo silnym należy zastosować **silny opioid**. Lekami z wyboru są **morfina, oksykodon lub hydromorfon**, lub metadon podawane drogą doustną.

Leczenie bólu –ciąg dalszy

U chorych z OM stopień III /IV oraz zaburzeniami połykania zaleca się

roztwory wodne morfiny i oksykodonu, syrop – metadon lub podanie leku drogą iniekcji podskórnych i systemów transdermalnych.

Dawki- rozpoczyna się od małych , stopniowo zwiększając do uzyskania efektywnej analgezji.

Równocześnie z zastosowaniem leku opioidowego należy rozpocząć profilaktykę przeciwwzparciową.

Krioterapia, czyli schładzanie błony śluzowej

nie-farmakologiczna metoda w profilaktyce *mucositis*

- polega na podawaniu do jamy ustnej skruszonego lodu przez 30 minut , przed wlewem dożylnym leku cytostatycznego
- **mechanizm działania** - zmniejszenie ekspozycji błony śluzowej na lek wskutek zmniejszenia miejscowego przepływu krwi (**obkurczenia naczyń**) w czasie najwyższego stężenia cytostatyku we krwi obwodowej
- jest skuteczna w trakcie chemioterapii

5-fluorouracylem i melfalanem

- jest metodą łatwą, tanią i nie powoduje skutków ubocznych
- rekomendowana przez ekspertów międzynarodowego panelu sekcji *mucositis* MASCC/ISOO

Laseroterapia o małej i średniej mocy (LLLT; ang. *low level laser therapy*) - profilaktyka

Uważa się, że fototerapia laserem o niskiej mocy - biostymulacyjny - może :

- powodować **gojenie się uszkodzeń (peknięć, nadżerek, owrzodzeń) , jak również posiada działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe;**

- zaleca się stosowanie laseroterapii o niskiej mocy w profilaktyce OM u chorych otrzymujących wysokodawkową chemioterapię z napromienianiem całego ciała (TBI) lub bez, przed przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych.

- zastosowanie laseroterapii w profilaktyce OM u chorych napromienianych z powodu nowotworów głowy i szyi wymaga dalszych badań klinicznych

- metoda nie jest traumatyczna i toksyczna , ale wymaga drogiego sprzętu;

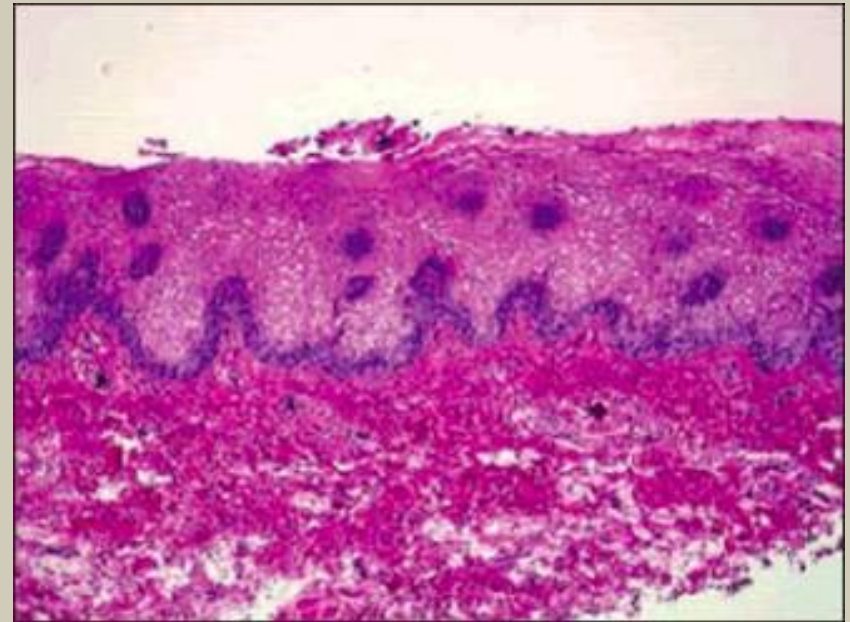
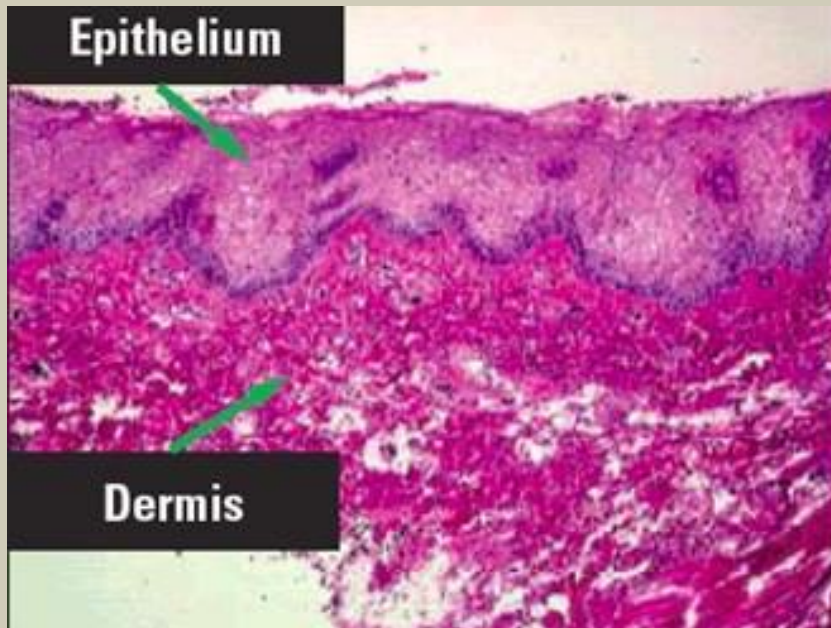
- rekomendowana przez ekspertów MASCC/ISOO .

Chlorowodorek benzydamininy

- Należy do grupy **niesterydowych leków przeciwzapalnych** i charakteryzuje się działaniem przeciwbólowym i przeciwzapalnym, zapobiega też infekcjom.
- Działa miejscowo.
- Jest inhibitorem TNF- α , IL-1 β i syntezy prostaglandyn.
- Udowodniono skuteczność benzydamininy w redukcji częstości występowania i zaawansowania *mucositis* u chorych **leczonych radioterapią** z powodu nowotworów głowy i szyi (*Epstein, 2001*).
- Rekomendowany przez ekspertów MASCC/ISOO .

Palifermin

- Od 2006 roku dostępna jest dla chorych palifermina – **rekombinowany czynnik wzrostu dla keratynocytów (KGF 1)** [ang. *recombinant keratinocyte growth factor 1 (rHuKGF-1)*].
- Palifermina jest białkiem, wytwarzanym za pomocą metod biotechnologicznych przez bakterię *Escherichia coli*.
- Jest podobna do ludzkiego czynnika wzrostu keratynocytów (KGF).
- **Wskazania - chorzy z nowotworami hematologicznymi poddawanych leczeniu mieloablacyjnemu, a następnie zabiegowi przeszczepiania macierzystych komórek krwiotwórczych**
- **Celem leku jest:** zmniejszenia: częstości występowania, czasu trwania i ciężkości OM oraz bólu w jamie ustnej, redukcji użycia narkotycznych środków przeciwbólowych, żywienia pozajelitowego i incydentów gorączki neutropenicznej.
- **Zalecana dawka** paliferminy wynosi 60 µg/kg/dobę, podana w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym przez 3 kolejne dni przed , i 3 kolejne dni po terapii mieloablacyjnej, to jest w 6 dawkach.



PALIFERMIN

Palifermin

- **Doniesienia naukowe zwykle potwierdzają korzystny wpływ leku , ale istnieją też prace o miernym efekcie terapeutycznym palifermin.**
- Francuscy lekarze zastosowali KGF-1 u 5 chorych poddanych autotransplantacji komórek macierzystych. U 3 z nich stwierdzili ciężkie zapalenie błony śluzowej jamy ustnej .Dodatkowo , palifermin spowodowała u 3 chorych ciężkie uszkodzenia skóry, które były powodem przerwania terapii.

□ Obserwacje własne – u 19 –letniego chorego poddanego allotransplantacji, po podaniu paliferminy, doszło w dniach +5/+6 do **niekontrolowanego rozrostu nabłonka dziąseł**, tak że nabłonek pokrył prawie całkowicie korony zębów. Stan ten stopniowo ustępował do +25 dnia po przeszczepieniu.

- Dodatkowo, od dnia +4/+5 współistniała u chorego **wysypka skórna** obejmująca skórę owłosioną głowy, twarzy i klatkę piersiową. Stwierdzono rozsiane zmiany **grudkowo-krostkowe**. Zmiany te utrzymywały się do dnia +15.

Potencjalne działania niepożądane palifarminy

Może dojść do **wytworzenia przeciwciał** - lek jest białkiem

- nie wpływa to na aktywność leku i stan ogólny chorych
- następstwem może być związanie przeciwciał z naturalną KGF co może skutkować zmniejszeniem jej aktywności
- jako czynnik wzrostu swoisty dla komórek nabłonkowych może **stymulować wzrost nowotworu** lub chronić nowotwór przed działaniem chemioterapii
- palifermin może również **pobudzać komórki nabłonkowe** występujące w innych częściach organizmu takich jak, **skóra , gruczoł sutkowy i rogówka.**

Może to być przyczyną nieprzewidywalnych działań niepożądanych

Przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych - Caphosol®

Opis: Płyn do płukania jamy ustnej. Roztwór wodny. Caphosol jest preparatem składającym się z dwóch odrębnie pakowanych roztworów wodnych: fosforanu (Caphosol A) i wapnia (Caphosol B), które po wymieszaniu w równych objętościach tworzą przesycany roztwór jonów wapnia i fosforanów.

Składniki: dwuzasadowy fosforan sodu – 0,032, jednozasadowy fosforan sodu – 0,009, chlorek wapnia – 0,052, chlorek sodu – 0,569, woda destylowana q.s. (% wagowy)

Jony wapnia i fosforanów:

-  Ulegają dyfuzji do przestrzeni międzykomórkowej
-  Przenikają do uszkodzonych komórek nabłonka błony śluzowej jamy ustnej

Przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych (Caphosol®)

Sposób użycia: prosty

- łączy się w szklance 2 części leku i płucze dwukrotnie, 4-10 razy w ciągu doby

Zastosowanie kliniczne:

- profilaktyka i leczenie w umiarkowanym i ciężkim OM
- profilaktyka wczesnych popromiennych powikłań błony śluzowej, dysfagii i kserostomi u chorych napromienianych na rejon głowy i szyi
- profilaktyka choroby próchnicowej
- profilaktyka tkanek przyzębia

Choroba GvHD – problem i wyzwanie

W ALLO-przeszczepieniach macierzystych komórek krwiotwórczych, OM związane jest nie tylko z kondycjonowaniem, ale też jest potęgowany przez leki stosowane w profilaktyce GvHD to jest: MTX, cyklosporynę , takrolimus.

Objawom ogólnym towarzyszą zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej

- ból
- rumień
- nadżerki, owrzodzenia
- kserostomia
- grudki lichenopodobne

Choroba GvHD – problem i wyzwanie

postać przewlekła – lichenopodobna i toczniopodobna

Choroba GvHD – problem i wyzwanie

Leczenie

w przypadku pojawienia się zmian na błonie śluzowej jamy ustnej:

- płukanki i żele sterydowe
- płukanki z cyklosporyną
- przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych- Caphosol
- substytuty śliny
- substancje powlekające
- leczenie p/grzybicze (wg mykogramu) np. Daktarin - żel doustny

UWAGA- Wnioski z badań – palifermina nie działa u chorych po allo-przeszczepieniu

Inne preparaty, które nie są rekomendowane, ale....

NIE - chlorheksydyna - w roztworze 0,1 % ; 0,12%

- nie udowodniono korzystnego wpływu w profilaktyce - efekt hamowania kolonizacji mikroorganizmów w jamie ustnej **nie przyczynił się do redukcji OM** - działa antybakteryjnie zarówno na bakterie Gram (+), jak i Gram (-) oraz grzyby (Lövenich i wsp.(2005) , Dodd i wsp.(2000),

- jest najbardziej skutecznym antyseptykiem w chemicznej redukcji bakteryjnej płytki nazębnej i zapalenia dziąseł związanego z płytką nazębną

ale chlorheksydyna może stanowić element higieny jamy ustnej wykorzystując jej właściwości w **redukcji bakteryjnej płytki nazębnej**. Można ją czasowo wdrożyć przy dużym nagromadzeniu bakteryjnej płytki nazębnej

Inne preparaty, które nie są rekomendowane, ale....

NIE 3% roztwór wody utlenionej

- badania uwodniły, że 3% woda utleniona może uszkadzać fibroblasty i keranocyty, co skutkuje opóźnionym gojeniem

(Solomon i wsp., 1995; Bavier, 1990; Tombes i wsp., 1993; Takahashi i wsp., 2002; Benett i wsp., 2001; O'Toole i wsp., 1996).

ale... rozcieńczenie 3% wody utlenionej wodą lub solą fizjologiczną w stosunku 1:1 wydaje się lepszym rozwiązaniem. Tak przygotowana płukanka powinna być stosowana nie dłużej niż 1-2 dni w przypadku pojawienia się krwawienia z uszkodzonej błony śluzowej jamy ustnej

(Raber-Durlacher i wsp., 2004).

Inne preparaty, które nie są rekomendowane, ale....

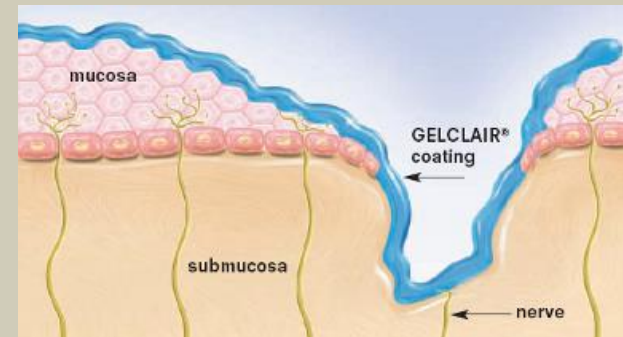
NIE – leki powlekające, których celem jest pokrycie istniejących pęknięć, nadżerek i owrzodzeń w przebiegu OM

- działają p/bólowo
- utrzymanie do 3 godzin na powierzchni błony śluzowej
- trudna aplikacja

ale...

Gelclair – to preparat powlekający w formie żelu pomaga złagodzić ból towarzyszący OM

sposób użycia – 1 saszetkę należy rozpuścić w 2 łyżkach wody, po czym utrzymywać w jamie ustnej ok 1 min. , następnie wypluć. Przez 1 godz. nie należy jeść i pić.



Zalecenia ESMO - European Society for Medical Oncology

Peterson D.E . et al :

Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO

Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 22 (Sup 6): vi 78-vi 84: 2011



**Niektórzy lekarze stosują miejscowe
środki jak..... (np.Caphosol®).**

**Dowody są ograniczone, jednakże
produkty te, mają potwierdzony profil
bezpieczeństwa i mogą być skuteczne dla
niektórych pacjentów**

Dziękuję za uwagę 😊