

Radioterapia odgrywa zasadniczą rolę w leczeniu chorych na raka regionu głowy i szyi, ponieważ jej skuteczność jest porównywalna do leczenia operacyjnego, a ponadto pozwala na zaoszczędzenie narządu i uniknięcie trwałego kalectwa. Działanie promieniowania nie ogranicza się jednak tylko do samego guza nowotworowego, ale obejmuje również otaczające go tkanki zdrowe, wywołując różne objawy kliniczne, będące wyrazem odczynów popromiennych. Podczas radioterapii nowotworów głowy i szyi na pierwszy plan wysuwają się przeważnie objawy związane z ostrym uszkodzeniem popromiennym (zapaleniem) błony śluzowej. Oszczędzając leczenie zaawansowanych przypadków raka regionu głowy i szyi wymaga często zastosowania bardziej agresywnych metod napromieniania, np. niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki i/lub chemioterapii skojarzonej z radioterapią. Takie leczenie wzmacnia efekt cytotoksyczny w tkankach hierarchicznych, który w jamie ustnej, gardle lub krtani powoduje uszkodzenie dużej powierzchni błony śluzowej i w konsekwencji może prowadzić do znacznego upośledzenia podstawowych czynności organizmu. Obserwacje kliniczne wskazują, że jakkolwiek *scenariusz* przebiegu ostrego, popromiennego odczynu błony śluzowej jest podobny dla wszystkich napromienianych chorych, to jego nasilenie, a więc intensywność i długość trwania poszczególnych objawów klinicznych jest indywidualna. W związku z tym część chorych poddanych radioterapii dość dobrze toleruje leczenie i odbywa je w warunkach ambulatoryjnych, natomiast inni wymagają intensywnego leczenia wspomagającego prowadzonego w warunkach szpitalnych. W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat patogenezy, oceny oraz leczenia ostrego popromiennego odczynu błon śluzowych u chorych na raka regionu głowy i szyi.

Słowa kluczowe: radioterapia, rak, ostry odczyn popromienny, patogeneza, leczenie.

Ostry odczyn popromienny błon śluzowych u chorych na raka regionu głowy i szyi

Acute radiation mucosal reaction in patients with head and neck cancer

Andrzej Wygoda, Krzysztof Składowski, Wojciech Sąsiadek, Marcin Hutnik

I Klinika Radioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Wstęp

W leczeniu chorych na raka regionu głowy i szyi radioterapia odgrywa ważną i zasadniczą rolę, ponieważ jej skuteczność jest porównywalna do leczenia operacyjnego, a ponadto jako leczenie zachowawcze pozwala na zaoszczędzenie narządu i uniknięcie trwałego kalectwa. Działanie promieniowania nie ogranicza się jednak tylko do samego guza nowotworowego, ale obejmuje również otaczające go tkanki zdrowe, wywołując różne objawy kliniczne, będące wyrazem odczynów (reakcji) popromiennych. Ostry odczyn popromienny jest zespołem wielu różnych zaburzeń czynnościowych i morfologicznych, zachodzących w komórkach i przestrzeni międzykomórkowej danej tkanki, powodujących wiele istotnych objawów klinicznych w trakcie i bezpośrednio (3–6 mies.) po zakończeniu radioterapii. Występuje on w tkankach charakteryzujących się szybkim obrotem komórkowym (tzw. tkankach hierarchicznych wg koncepcji Michałowskiego i Wheldona), do których należy szpik kostny, naskórek oraz nabłonek wyściełający światło przewodu pokarmowego i oddechowego. Narządy zbudowane z tkanek hierarchicznych zwykle znajdują się w mniejszym lub większym stopniu w objętości napromienianej, jednak podczas radioterapii nowotworów głowy i szyi na pierwszy plan wysuwają się przeważnie objawy związane z ostrym popromiennym uszkodzeniem (zapaleniem) błony śluzowej.

Pod względem radiobiologicznym w nabłonku wielowarstwowym płaskim lub rzęskowym, z których jest zbudowana błona śluzowa jamy ustnej, gardła i krtani, można wyróżnić 3 powiązane ze sobą subpopulacje komórkowe – komórki zarodkowe, przejściowe i dojrzałe. Komórki zarodkowe (macierzyste) stanowią zaledwie ok. 1% populacji wszystkich komórek nabłonka, ale są niewyczerpanym źródłem odnowy dla komórek potomnych – przejściowych, zachowujących ograniczone zdolności do rozplemu oraz komórek dojrzałych, podlegających naturalnemu ubytkowi. Efekt letalny radioterapii i chemioterapii dotyczy głównie komórek o krótkim cyklu mitotycznym, a więc przede wszystkim zarodkowych i w pewnym stopniu komórek przejściowych. Ich depopulacja jest przyczyną zachwiania równowagi w odnowie puli komórek dojrzałych i prowadzi do postępującego ubytku wszystkich warstw nabłonka. Ostatnio zwraca się uwagę na fakt, że ostry odczyn śluzówkowy jest spowodowany nie tylko depopulacją komórek nabłonka, lecz w jego patogenezie istotną rolę odgrywają mechanizmy humoralne, przebiegające w błonie podstawnej i podśluzowej, związane z wydzielaniem wielu cytokin, w tym interleukiny, prostaglandyny, interferonu α (TNF- α), TGF- β 3 (*transforming growth factor β 3*) [1–5].

Oszczędzając leczenie zaawansowanych przypadków raka regionu głowy i szyi wymaga często zastosowania bardziej agresywnych metod napro-

The role of radiotherapy in the treatment of head and neck cancer patients is essential because of effectiveness comparable to surgery and, as a conservative modality, the possibility of organ preservation. The effect of radiation concerns not only tumours, but also normal, neighbouring tissues, which may lead to acute reactions. During radiotherapy of head and neck cancer patients, symptoms of acute mucosal reaction have the leading role determining tolerance of treatment. Successful conservative treatment of patients with advanced head and neck cancer very often requires aggressive methods of irradiation, such as unconventional schemes of dose fractionation or radio-chemotherapy. These therapeutic modalities intensify the cytotoxic effect, which leads to damage of large mucosal area and, in consequence, can cause marked deterioration of vital function. Although the course of acute mucosal reaction is similar for all irradiated patients, clinical observations show that escalation and duration of particular clinical parameters are individual. Some patients have good tolerance of irradiation, whereas others have to be hospitalized because of the need for intensive anti-inflammatory and supportive treatment due to mucositis. Here we present current knowledge on pathogenesis, evaluation and treatment of acute mucosal reaction based on literature and own experience.

Key words: radiotherapy, cancer, mucositis, pathogenesis, treatment.

mieniania, np. niekonwencjonalnego frakcjonowania dawki i/lub chemioterapii skojarzonej z radioterapią. Takie leczenie wzmacnia efekt cytotoksyczny w tkankach hierarchicznych, który w jamie ustnej, gardle lub krtani powoduje uszkodzenie dużej powierzchni błony śluzowej i w konsekwencji może prowadzić do znacznego upośledzenia podstawowych czynności organizmu. Silnemu odczynowi towarzyszy też często niedożywienie i pogorszenie ogólnego stanu chorego. Gwałtownie narastający odczyn może przekroczyć poziom tolerancji chorego i wymusić wcześniejsze zakończenie leczenia lub wprowadzenie nieplanowanej przerwy w radioterapii, co może w istotny sposób zmniejszyć szansę wyleczenia choroby nowotworowej.

Obserwacje kliniczne wskazują, że jakkolwiek *scenariusz* przebiegu ostrego, popromiennego odczynu błony śluzowej jest podobny dla wszystkich napromienianych chorych, to jego nasilenie, a więc intensywność i długość trwania poszczególnych objawów klinicznych jest indywidualna. W związku z tym część chorych poddanych radioterapii dość dobrze toleruje leczenie i odbywa je w warunkach ambulatoryjnych, natomiast inni wymagają intensywnego leczenia wspomagającego (przeciwzapalnego, przeciwbólowego, antybiotykoterapii, żywienia do- i pozajelitowego) prowadzonego w warunkach szpitalnych. U niektórych z nich rozlany odczyn zapalny błon śluzowych (*confluent mucositis* – CM) utrzymuje się przez wiele tygodni po zakończeniu leczenia. Nierzadko też osiągnięcie pełnego wygojenia wymaga długotrwałego leczenia farmakologicznego, ograniczając w istotny sposób komfort przeżycia.

Patogeneza ostrego popromiennego odczynu śluzówkowego

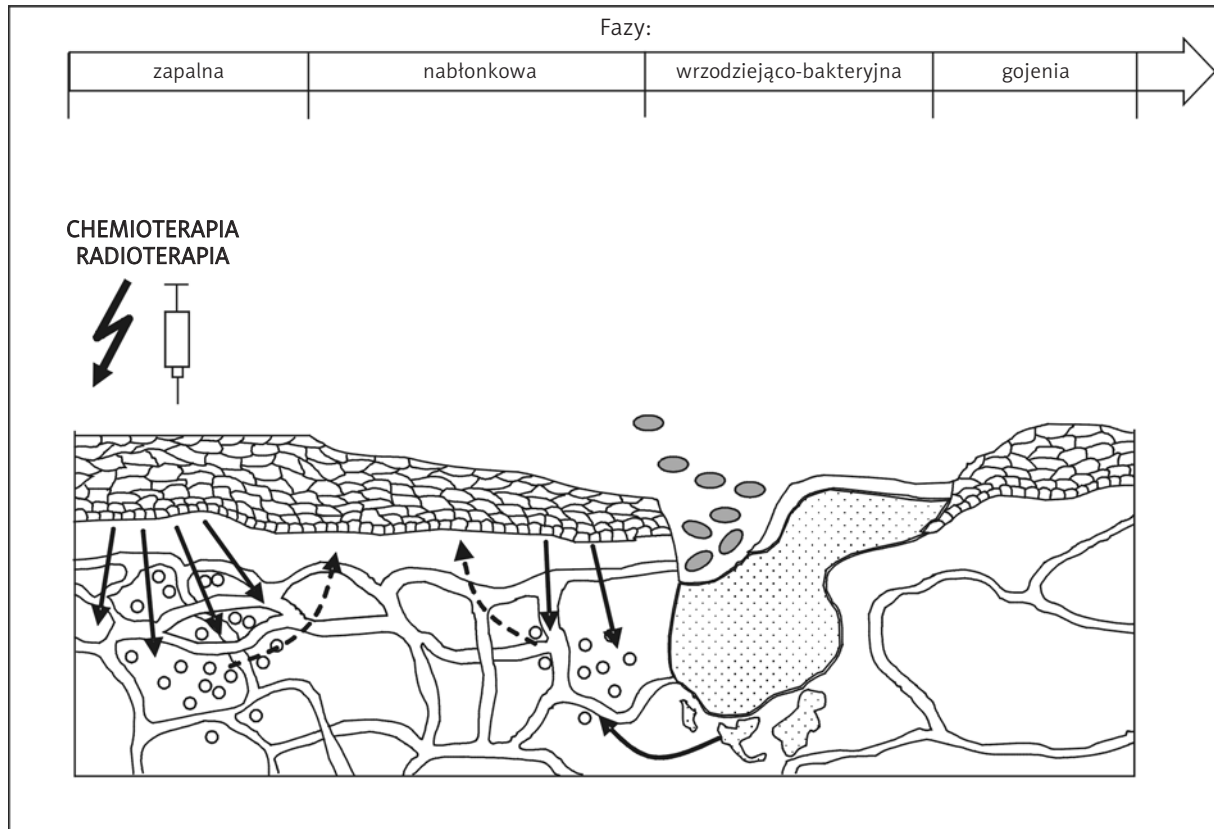
Jak wspomniano wcześniej, błona śluzowa należy do tkanek typu hierarchicznego (typu H), tj. tkanek zbudowanych z trzech subpopulacji komórek – zarodkowych, przejściowych i dojrzałych. Czynnikiem cytotoksycznym (radioterapia, chemioterapia) działa przede wszystkim na komórki dzielące się – zarodkowe i przejściowe, co prowadzi do powstania ogniskowych lub rozlanych ubytków – epiteliozy (ang. *epitheliolysis* – niszczenie nabłonka). Ta zmiana jest najsilniejszym objawem morfologicznym ostrego (wczesnego) odczynu popromiennego. Odczyn ostry z reguły ujawnia się po pewnym czasie od rozpoczęcia radioterapii, ulegając stopniowemu nasileniu. W zależności od intensywności dawki promieniowania czas trwania i czas gojenia odczynu może być różny i osobniczo zmienny. Generalnie jednak jest to odczyn przejściowy, w odróżnieniu od późnego odczynu popromiennego, który ujawnia się w różnym czasie po napromienianiu (przyjmuje się, że nie wcześniej niż 6 mies.) i nie ulega gojeniu, co może stać się przyczyną poważnych powikłań. W przypadkach ciągłej, narastającej akumulacji dawki może dojść do całkowitego wyczerpania puli komórek zarodkowych. Jeżeli towarzyszy temu brak migracji tych komórek spoza obszaru napromienianego i/lub współistnienie infekcji bakteryjnej lub czynników mechanicznych, to w takich warunkach silny odczyn ostry o typie rozlanej epiteliozy ma przedłużony przebieg, najczęściej bez cech gojenia i ulega powolnej ewolucji w ognisko stopniowo powiększającej się martwicy. Martwica jest typową cechą morfologiczną późnego odczynu popromiennego.

Tak więc morfologicznie i etiologicznie odczyn ostry może ulegać ewolucji, przyjmując cechy odczynu późnego i wtedy jest definiowany jako następczy odczyn późny (*consequential late effect* – CLE). Oprócz kilku doniesień literaturowych odczyn typu CLE jest opisywany incydentalnie [6–8].

Charakterystyka przebiegu ostrego popromiennego odczynu błony śluzowej

W przebiegu ostrego popromiennego odczynu śluzówkowego (OPOBŚ) można wyróżnić 4 fazy – zapalną, nabłonkową, wrzodząco-bakteryjną oraz gojenia (ryc. 1.) [2–4, 9].

Objawy OPOBŚ jamy ustnej, gardła i krtani pojawiają się z reguły po kilku dniach od rozpoczęcia radioterapii. Pierwszym z nich jest rumień (przekrwienie) błony śluzowej, który zapoczątkowuje fazę naczyniową procesu za-



Ryc. 1. Fazowa charakterystyka przebiegu ostrego odczynu popromiennego błon śluzowych
 Fig. 1. Phase characteristic of acute radiation mucosal reaction's course

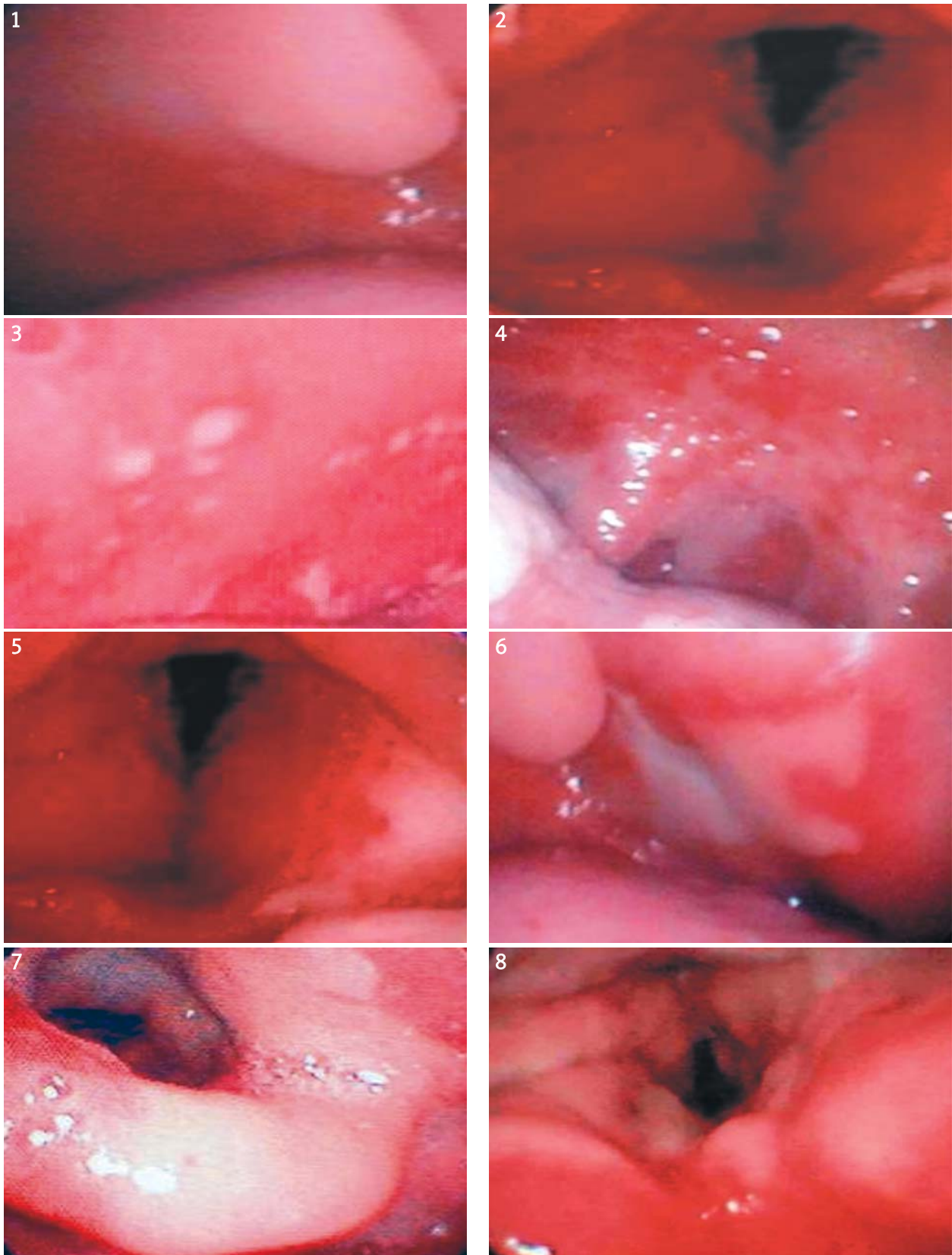
palnego i jest wyrazem uszkodzenia komórek śródbłonna naczyń [5, 10]. Jednocześnie narastająca depopulacja komórek nabłonkowych prowadzi do ubytków w błonie śluzowej – epitelioz (epitheliolysis) wypełnianych stopniowo przez wysięk zapalny. Początkowo ogniskowa epitelioza (patchy mucositis) przechodzi następnie w epiteliozę rozlaną (confluent mucositis), obejmując całą grubość nabłonka na znacznym obszarze błony śluzowej. W miarę kontynuacji radioterapii OPOBS utrzymuje się na poziomie rozlanego zapalenia, które obserwuje się nieraz do kilku tygodni po zakończeniu leczenia. Może też ulegać dalszej progresji w tzw. fazę wrzodziejąco-bakteryjną, która jest wyrazem uszkodzenia błony podstawnej i infekcji tkanek położonych podśluzówkowo [1, 11]. Objawom tym często towarzyszy obrzęk śluzówek, wynikający ze wzrostu przepuszczalności drobnych naczyń krwionośnych i chłonnych w następstwie depopulacji komórek śródbłonna. Ich ubytek prowadzi do przesięku osocza do przestrzeni okołonaczyniowej. Obserwowane okresowo krwawienie śluzówek jest następstwem rozległych, głębokich ubytków obejmujących blaszkę właściwą i błonę podśluzową, powodujących odstąpienie drobnych naczyń krwionośnych. Może pojawiać się w wyniku drażnienia mechanicznego podczas spożywania pokarmów lub też występować samoistnie.

Ostre popromienne zapalenie błony śluzowej występuje u wszystkich chorych na nowotwory głowy i szyi napromienianych w sposób konwencjonalny, tj. dawką 60–70 Gy podaną w 30–35 frakcjach w czasie 6–7 tyg., choć faza rozlana

tego zapalenia pojawia się tylko w ok. połowie przypadków. Natomiast u pacjentów poddanych radioterapii niekonwencjonalnej, tj. przy użyciu przyspieszonego i/lub hiperfrakcjonowanego napromieniania, fazę rozlaną obserwuje się nawet 2-krotnie częściej niż podczas napromieniania konwencjonalnego i o znacznie większym nasileniu [3].

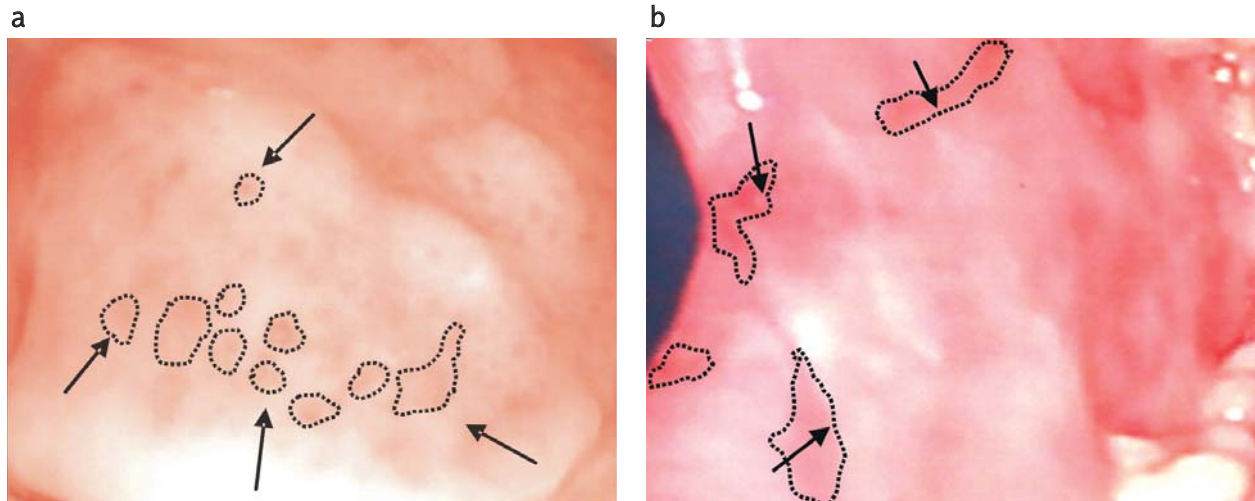
Czynnościowym następstwem ostrego odczynu popromiennego są zaburzenia żucia i połykania oraz suchość śluzówek. Początkowo ich nasilenie jest niewielkie i albo w ogóle nie wymaga leczenia, albo wystarczające jest miejscowe leczenie przeciwzapalne. W momencie pojawienia się ubytków śluzówki o charakterze epitelioz rozlanej, dołączają się dolegliwości bólowe, spowodowane drażnieniem czuciowych zakończeń nerwowych zlokalizowanych w obrębie blaszki właściwej i błonie podśluzowej. Stopień ich nasilenia zależy przede wszystkim od powierzchni ubytku oraz jego głębokości, ale także od indywidualnej wrażliwości na ból. Konieczne jest wtedy włączenie leczenia ogólnego oraz najczęściej zmiana diety na papkowatą. Gdy powierzchnia zmian o charakterze rozlanej epitelioz przekracza 50% powierzchni obszaru napromienianego, pojawia się konieczność stosowania diety płynnej lub założenia sondy dożołądkowej.

U chorych leczonych z powodu raka gardła dolnego lub krtani obrzęk błony śluzowej może powodować trudności w oddychaniu, szczególnie w przypadkach występowania egzofitycznych nacieków zmniejszających światło krtani, a także w sytuacjach porażenia jej ruchomych części (np. fałdów głosowych). U takich pacjentów należy rozważyć



Ryc. 2. Obrazy zmian morfologicznych błon śluzówek w regionie głowy i szyi w trakcie leczenia promieniami: 1) nieznaczny rumień, 2) wyraźny rumień, 3) epitelioliza wysepkowa, 4–5) epitelioliza wysepkowa przechodząca w rozlaną, 6–7) epitelioliza rozlana, 8) epitelioliza rozlana, nasilony obrzęk

Fig. 2. Examples of morphological reactions within mucosa of head and neck region during radiotherapy: 1) slight erythema, 2) marked erythema, 3) spotted mucositis, 4–5) spotted mucositis going to confluent mucositis, 6–7) confluent mucositis, 8) confluent mucositis, marked oedema



Ryc. 3. Typy gojenia ostrego odczynu popromiennego o charakterze rozlanej epiteliolizy: a) gojenie wysepkowe – wysepkowa epitelioplazja, b) gojenie brzeżne – efekt migracji komórek z obrzeża napromienianego obszaru

Fig. 3. Types of healing of confluent mucositis: a) spotted healing – spotted epithelioplasia, b) marginal healing – effect of cells' migration from periphery of irradiated area

wykonanie tracheostomii przed rozpoczęciem leczenia, szczególnie w sytuacjach, w których przewidywane jest wysokie nasilenie odczynu (np. w trakcie chemioradioterapii lub radioterapii przyspieszonej).

Na ryc. 2. przedstawiono przykłady morfologicznych zmian popromiennych błon śluzowych w regionie głowy i szyi.

Gojenie ostrego odczynu popromiennego śluzówek

Gojenie ostrego odczynu popromiennego (rozlanej epiteliolizy) przebiega w postaci brzeżnej, w wyniku migracji komórek z nabłonka zdrowego, graniczącego z obszarem napromienianym i/lub wysepkowej ze skupisk komórek zarodkowych, które przeżyły napromienianie (ryc. 3.). Brak objawów regeneracji błony śluzowej oznacza najczęściej brak rezerwy komórek zarodkowych i prowadzi w konsekwencji do ewolucji ostrego odczynu w następczy odczyn późny (CLE).

Już w latach 60. G.H. Fletcher i wsp. zwrócili uwagę na fakt, że jeżeli akumulowana dawka tygodniowa nie przekracza 10 Gy, to u ponad 60% pacjentów obserwuje się cechy gojenia w ostatnim tygodniu 6–7-tygodniowej radioterapii konwencjonalnej [12]. Oznacza to, że proces repopulacji zarodkowych komórek nabłonka ulega intensyfikacji w trakcie kilkutydniowego napromieniania. Według van der Schuere na repopulacja może równoważyć nawet 1,8 Gy/dzień [13].

U przeważającej większości chorych napromienianych w sposób konwencjonalny ostry odczyn popromienny ulega całkowitemu wygojeniu w 5 tyg. od czasu zakończenia radioterapii. Jednak u części pacjentów (15–20%) leczonych z zastosowaniem niekonwencjonalnych, bardziej agresywnych schematów frakcjonowania dawki (np. hiperfrakcjonowanie), gojenie przedłuża się do 2, a nawet 3 mies. [14].

Wydaje się więc, że czas do pełnego wygojenia ostrej reakcji śluzówkowej odzwierciedla stopień depopulacji komó-

rek zarodkowych oraz indywidualne zdolności organizmu do naprawy uszkodzeń popromiennych.

Morfologicznie po wygojeniu ostrego odczynu popromiennego śluzówka powraca do stanu z przed leczenia, ale do dzisiaj nie ustalono, jaka część podanej dawki zostaje zapamiętana (*remember dose*). Wiadomo natomiast z obserwacji klinicznych, że w przypadku powtórnej radioterapii ostry odczyn może ulec gwałtownemu nasileniu i jest ono tym większe, im krótszy jest czas między pierwszym i powtórny napromienianiem.

Systemy oceny ostrego odczynu popromiennego

Klasyfikacja i rejestracja nasilenia ostrego odczynu popromiennego ma na celu co najmniej półilościową (rangową) ocenę tego procesu, czyli ostrej toksyczności stosowanej terapii. Ocena stopnia nasilenia odczynu ostrego stała się szczególnie ważna od czasu wprowadzenia do radioterapii niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowanej eskalacji dawki promieniowania. Niestety, do dzisiaj nie udało się ściśle zdefiniować i ujednoczyć pojęcia *rozlanej epiteliolizy* (CM). Według jednych autorów jest to ubytek powierzchniowej warstwy nabłonka na całej napromienianej powierzchni, inni uważają, że ostry odczyn uzyskuje stopień CM dopiero, gdy pojawi się owrzodzenie powierzchniowe, a jeszcze inni, że gdy towarzyszy mu krwawienie powierzchniowe [11, 15]. Dodatkowo różne systemy klasyfikacji ostrego odczynu śluzówkowego utrudniają i najczęściej uniemożliwiają jakąkolwiek ocenę porównawczą.

Pierwsze próby klasyfikacji zmian morfologicznych wywołanych leczeniem promieniami w obrębie śluzówek regionu głowy i szyi przedstawił Fletcher [14]. Wyróżnił on 3 stopnie nasilenia reakcji popromiennej – rumień, wysięk włóknikowy wysepkowy oraz wysięk rozptylny. Aktualnie wykorzystywane są systemy, w których rozlanej epiteliolizy jest najwyżej klasyfikowanym (najcięższym) objawem, ale też takie, gdzie jest nim owrzodzenie, a nawet martwica. Najczęściej stosowany-

Tabela 1. Skale nasilenia ostrego odczynu popromiennego wg WHO oraz EORTC/RTOG
Table 1. Acute radiation mucosal reaction's scores according to WHO and EORTC/RTOG

Stopień	WHO	stopień	EORTC/RTOG
0.	brak reakcji	0.	brak reakcji
1.	rumień, bolesność	1.	rumień
2.	rumień, owrzodzenia, dieta normalna	2.	epitelioliza wysepkowa
3.	rozlane owrzodzenia, dieta płynna	3.	epitelioliza rozlana
4.	krwawienie ze śluzówek, sonda odżywcza, odżywianie pozajelitowe	4.	owrzodzenia, krwawienie, martwica

mi w praktyce są skale WHO oraz EORTC/RTOG (tab. 1.) [5, 10, 11, 15–18].

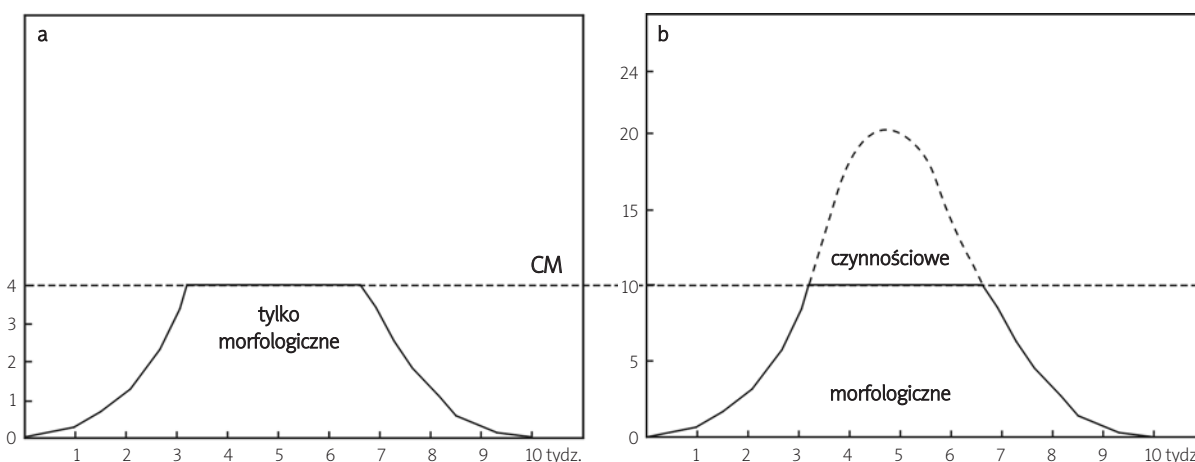
Ich zaletą jest prostota użycia, wadą zaś brak dostatecznej precyzji oraz informacji na temat tolerancji leczenia przez chorego. O ile system WHO uwzględni częściowo dane dotyczące elementów czynnościowych, jednak w sposób powiązany ze składowymi morfologicznymi, to system EORTC/RTOG jest ich pozbawiony. Nieco rzadziej spotyka się w piśmiennictwie skalę oceny ostrego odczynu NCI-CTC (*National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*). Jest ona zbliżona do systemu WHO [15, 19, 20].

Rzadko natomiast stosowany jest system europejski zaproponowany przez Dische'a, uwzględniający zarówno parametry morfologiczne, jak i zaburzenia czynnościowe [21]. Skala punktowa tego systemu jest znacznie szersza niż dwóch wspomnianych wcześniej, ponieważ wartość punktowa ocenianego odczynu u danego pacjenta jest sumą punktów określających zmiany morfologiczne oraz towarzyszące im zaburzenia czynnościowe. Według systemu WHO i/lub EORTC/RTOG osiągnięcie 4° stopnia nasilenia morfologicznego jest następnie graficznie ilustrowane jako *plateau* krzywej przebiegu odczynu w czasie (ryc. 4a.) i nie uwzględnia znacznych zaburzeń czynnościowych, które generalnie decydują o tym, czy odczyn jest tolerowany przez pacjenta, czy też zmusza radioterapeutę do wprowadzenia przerwy w leczeniu lub jego zakończenia. Pod tym względem system Dische'a pozwala na precyzyjniejszą ocenę nasilenia ostre-

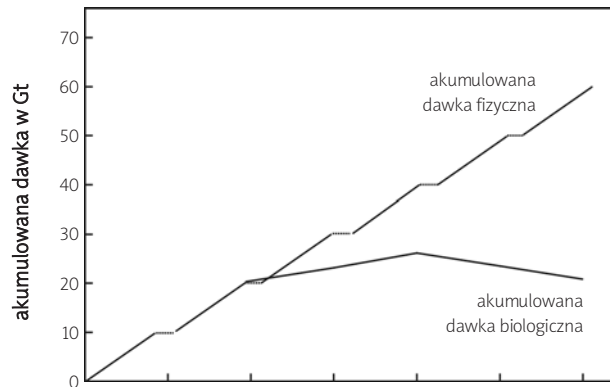
go odczynu (ryc. 4B.), co jest szczególnie ważne w przypadku stosowania niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki promieniowania, ponieważ to one powodują największe zróżnicowanie nasilenia odczynu.

System Dische'a uwzględni dolegliwości występujące w trakcie napromieniania, które mogą różnić się w sposób znaczący, pomimo takich samych obrazów morfologicznych (np. różna tolerancja leczenia ze względu na indywidualny próg bólu). Ponadto bierze pod uwagę powierzchnię odczynu śluzówkowego względem obszaru napromienianego, czego nie uwzględniają inne systemy klasyfikacji. Dlatego też ten system jest od początku lat 90. rutynowo stosowany w Centrum Onkologii – Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach. Należy podkreślić, że ocena ostrego odczynu popromiennego błon śluzowych dokonywana wg opisanych systemów jest w mniejszym lub większym stopniu subiektywna, co wynika z indywidualnej interpretacji zmian morfologicznych i czynnościowych. Jedną z możliwości uniknięcia subiektywności jest dokumentacja fotograficzna, regularnie prowadzona podczas całego przebiegu leczenia w określonych odstępach czasowych [22]. Jednak ze względu na trudności organizacyjne oraz finansowe jest bardzo rzadko stosowana.

Interesującą propozycją dokładnej oceny ostrego odczynu popromiennego śluzówek jest system jednostek nasilenia i czasu, (*Severity-Time Units – STU*) zaproponowany przez Maciejewskiego i wsp. Jednostki STU obrazują po-



Ryc. 4. Schemat krzywych nasilenia ostrego odczynu śluzówkowego wg systemu: a) WHO i EORTC, b) Dische'a (CM – rozlana epitelioliza)
Fig. 4. Curves of intensity of acute mucosal reactions according to: a) WHO and EORTC, b) Dische (CM – confluent mucositis)



Ryc. 5. Graficzny schemat akumulacji dawki: fizycznej i biologicznej. Krzywa akumulowanej dawki biologicznej została wyznaczona przyjmując, że proces repopulacji komórek zarodźczych i proliferujących rozpoczyna się po 12. dniu radioterapii i w 3.–4. tyg. tempo tego procesu jest równoważne 1 Gy/dzień, a od 5. tyg. wzrasta do 1,8 Gy/dzień. Te uproszczone i arbitralne założenia służą jedynie do ilustracji różnic między dawką fizyczną i biologiczną, ponieważ w rzeczywistości prawdopodobny przebieg procesu repopulacji ma ciągły, a nie skokowy charakter narastania równoważenia efektu dawki fizycznej od 0,0 Gy/dzień do 1,8 Gy/dzień

Fig. 5. Graphical scheme of accumulated dose: physical and biological. Curve of biological accumulated dose was drawn assuming that repopulation of stem cells begins after 12 day of radiotherapy, in 3–4 week speed of this process is equal to 1 Gy a day and in 5th week it accelerates to 1.8 Gy a day. These simple and arbitrary assumptions serve only as example of differences between physical and biological dose, because, in fact, process of repopulation has possible continuous character of equalization of physical effect'dose, from 0.0 Gy a day up to 1.8 Gy a day

wierzchnię pola pod indywidualną krzywą przebiegu OPOBŚ, wykreśloną na podstawie częstego, wielokrotnego badania odczynu w trakcie i po zakończeniu radioterapii, co pozwala na jego dokładną ilościową ocenę [23].

Monitorowanie ostrego odczynu popromiennego

Ocena ostrego odczynu popromiennego w trakcie radioterapii polega na obserwacji błony śluzowej w napromienianym obszarze. W jego przebiegu wyróżnia się 3 fazy:

- 1) narastania, w której depopulacja komórkowa przeważa nad ich rozplemem,
- 2) stabilizacji, w której efekt repopulacji śluzówki równoważy utratę komórkową,
- 3) gojenia, gdzie proliferacja komórkowa przeważa nad ubytkiem.

Współistnienie ognisk zapalnych, występujące przed radioterapią infekcje prowadzące do zaczerwienienia śluzówki, mogą błędnie sugerować początek ostrego odczynu pod postacią rumienia [2]. Dla mało wprawnego obserwatora obecność ognisk grzybiczych, a nawet resztek pokarmowych (nabiał) może kojarzyć się z obszarami epiteliolizy we wczesnym etapie radioterapii. Również zmiany o charakterze leukoplakii, pęcherzycy oraz liszaja płaskiego mogą być mylnie interpretowane jako następstwo leczenia promieniami. Ważne są również doświadczenie i umiejętność odróżnienia objawów morfologicznych i dolegliwości wy-

wołanych chorobą nowotworową od tych związanych z odczynem popromiennym. O precyzji oceny nasilenia i przebiegu ostrego odczynu decyduje zatem częstość i regularność badań i doświadczenie badającego. Dlatego zaleca się, aby oceny dokonywało co najmniej 2 obserwatorów i aby jeden z nich był obserwatorem niezależnym, niezwiązanym z prowadzeniem leczenia u danego chorego.

Nasilenie ostrego odczynu popromiennego w zależności od sposobu frakcjonowania dawki

Do niedawna nasilenie ostrego odczynu odnoszono do wartości akumulowanej dawki tygodniowej (ADT). Istotną trudnością, a nawet przeszkodą w ocenie zależności dawka–efekt jest fakt, że w momencie pojawienia się odczynu o określonej morfologii, np. rozlanej epiteliolizy (CM), dawka promieniowania jest znacznie wyższa od tej, która ze zmiany wywołała. Van der Schueren i wsp. wykazali, że odczyn o nasileniu CM ujawnia się średnio w 9. dniu po akumulacji dawki do 20 Gy [13]. Ta uśredniona reguła dotyczy z pewnością radioterapii konwencjonalnej. Według Miszczyka i Maciejewskiego, w przypadku przyśpieszonej i hiperfrakcjonowanej radioterapii istnieją duże odstępstwa od tej reguły [24]. Jeżeli przyjąć, że przyśpieszona repopulacja komórek błony śluzowej rozpoczyna się ok. 12. dnia po rozpoczęciu radioterapii i jej efektywność narasta wraz z czasem kontynuowanego leczenia od 1,0 Gy/dzień nawet do 1,8 Gy/dzień powyżej 5.–6. tyg. terapii, to wartości akumulowanej dawki fizycznej i biologicznej są różne (ryc. 5).

Rycina 5. jest graficzną ilustracją i wyjaśnia obserwację G. Fletchera, dotyczącą gojenia ostrego odczynu pod koniec konwencjonalnej radioterapii z użyciem akumulowanej dawki tygodniowej równej 10 Gy. Od ok. 4. tyg. leczenia intensywna repopulacja równoważy dawkę wyższą niż podana dawka fizyczna. Tak więc narastanie ostrego odczynu zależy nie tylko od wartości akumulowanej dawki tygodniowej, ale przede wszystkim od intensywności akumulacji dawki w czasie. Jeżeli zatem dzienna dawka promieniowania podana w 1, 2 lub 3 frakcjach będzie regularnie akumulowana w czasie przekraczającym 3–4 tyg. i jej wartość tygodniowa będzie wyższa od potencjału procesu repopulacyjnego komórek zarodźczych (wyrażonego wartością dawki repopulacyjnej na dzień), to również uszkodzenie (śmierć) komórek proliferujących nabłonka będzie regularnie i ciągle wzrastało, prowadząc do nasilenia objawów morfologicznych i czynnościowych ostrego odczynu (np. przyśpieszona radioterapia).

Istotną rolę odgrywa również wielkość powierzchni napromienianego nabłonka. Im jest ona większa, tym bardziej są nasilone objawy czynnościowe, tym gorsza jest tolerancja odczynu typu CM dla pacjenta i tym dłuższy jest proces gojenia. Oprócz parametrów fizycznych również niektóre czynniki biologiczne mają wpływ na przebieg odczynu. Należy do nich zaliczyć wiek, używki (z wiekiem i/lub długotrwałym stosowaniem używek, takich jak alkohol i tytoń dochodzi do procesów zanikowych błony śluzowej, tzn. ubożeje rezerwa komórek zarodźczych), infekcje bakteryjne i stany zapalne błon śluzowych, stan uzębienia, niskie stężenie hemoglobiny (gorsze utlenowanie tkanek) [11, 25–28].

Pomimo ponad czterech dziesięcioleci badań klinicznych wiedza o mechanizmach oraz klinicznym przebiegu ostre-

go odczynu popromiennego błon śluzowych w radioterapii chorych na raka regionu głowy i szyi pozostaje nadal fragmentaryczna w porównaniu do tej o odpowiedzi raka tego regionu na napromienianie. Stosowanie różnych, niedostatecznie precyzyjnych systemów klasyfikacji nasilenia i przebiegu tego odczynu utrudnia jakąkolwiek porównawczą ocenę międzyośrodkową [15]. Rola i wpływ wielu czynników biologicznych i fizycznych na przebieg ostrego odczynu błon śluzowych jest najczęściej jakościowa, a udział mechanizmów regulujących jego przebieg jest domniemany.

Sytuację tę komplikuje fakt coraz powszechniejszego testowania i wdrażania do praktyki klinicznej niekonwencjonalnych, przyspieszonych i hiperfrakcjonowanych metod napromieniania. W wyniku ich stosowania przebieg i nasilenie ostrego odczynu błon śluzowych są zasadniczo różne zarówno w zakresie ujawniania, narastania, jak i gojenia odczynu, niż w przypadkach radioterapii konwencjonalnej [15, 29–39].

Leczenie ostrego odczynu popromiennego

Jak dotychczas optymalny schemat leczenia OPOBŚ nie został ustalony – istnieje wiele kontrowersji dotyczących postępowania w różnych jego fazach [5, 9, 18, 40–43]. Bezdiskusyjna jest natomiast rola profilaktyki rozwoju nasilonego odczynu poprzez usunięcie ognisk zapalnych lokalizujących się w obszarze napromienianym [1, 43–46]. Współistniejąca próchnica i paradontoza mogą przyczyniać się do jego eskalacji, dlatego wskazana jest sanacja uzębienia w okresie kwalifikacji chorego do radioterapii. Ropne stany zapalne migdałków, jak również niestabilizowana cukrzyca mogą negatywnie wpływać na przebieg odczynu, szczególnie w odniesieniu do czasu trwania gojenia, powodując jego wydłużenie. Istotny wpływ na przebieg ostrego odczynu śluzówkowego, szczególnie w odniesieniu do objawów subiektywnych, ma stosowana dieta.

Leczenie odczynu obejmuje stosowanie zarówno środków miejscowych, jak i działających ogólnoustrojowo. W powszechnym użyciu jest wiele preparatów i leków, o wyborze których decydują przede wszystkim preferencje i doświadczenie radioterapeuty [46]. Jednym z najszerzej zbadanych i opisywanych w piśmiennictwie preparatów jest sukralfat [46–54]. Spośród innych, dotychczas stosowanych rutynowo lub będących w fazie badań preparatów, należy wymienić: glutaminę, chlorowodorek benzydaminu [19, 46, 55–57], chlorheksydynę [46, 57, 58], czynnik stymulujący kolonie granulocytowe i granulocytowo-makrofagowe (GM-CSF) [41, 54, 59–62], azotan srebra [63], iseganan [20].

Jednymi z najczęściej stosowanych leków są glikokortykosteroidy – zarówno w postaci miejscowej (ptukanki), jak i ogólnej. W prewencji ostrego odczynu śluzówkowego podnosi się również znaczenie profilaktycznej antybiotykoterapii, mającej na celu eliminację bakterii Gram-ujemnych [27, 63–67].

W przypadkach zakażenia grzybiczego leczenie obejmuje stosowanie środków miejscowych, tj. nystatyny oraz ogólnie działających z grupy pochodnych imidazolu, tj. ketokonazolu. W cięższych przypadkach rozległych zmian grzybiczych należy rozważyć włączenie leków III generacji z grupy pochodnych triazolu, np. itrakonazolu. Nadal w fazie analiz klinicznych jest amifostyna, wykazująca działanie cytopro-

tekcyjne poprzez wyłapywanie tworzących się wolnych rodników tlenowych [46, 68].

Jedną z bardziej obiecujących form terapii, jednak nadal będącą w fazie badań klinicznych, jest zastosowanie miejscowe niskoenergetycznego lasera helowo-neonowego. Korzystne działanie polega na pobudzeniu podziałów komórek zarodkowych i nasileniu syntezy miofibroblastów oraz włókien kolagenowych [18, 40, 46, 69–71].

Dotychczasowe badania wskazują również na korzystny wpływ ludzkiego rekombinowanego czynnika wzrostu dla keratynocytów (rHuKGF). Obecnie jest on stosowany w celu zmniejszenia częstości występowania, skrócenia czasu trwania i złagodzenia ciężkości zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego, otrzymujących terapię mieloablacyjną, związaną z częstym występowaniem zapalenia błony śluzowej i wymagających przeszczepienia autologicznych komórek macierzystych [72]. Potwierdzenia wymaga jego korzystne działanie u chorych na raka regionu głowy i szyi leczonych promieniami.

Piśmiennictwo

- Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Oncology* 2003; 17: 1767-79.
- Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski C. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 290-315.
- Petersen DE. Research advances in oral mucositis. *Curr Opin Oncol* 1999; 11: 261-6.
- Sonis ST. Mucositis as a biological process a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer Suppl.* 2004; 100: 1995-2025.
- Harari PM. Adding dose escalation to accelerated hyperfractionation for head and neck cancer: 76 Gy in 5 weeks. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2: 58-61.
- Nguyen TD, Demange L, Froissart D, Panis X, Loirette M. Rapid hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 1985; 56: 16-9.
- Peracchia JT, Salti C. Radiotherapy with thrice-a-day fractionation in a short overall time. Clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981; 7: 99-104.
- Petersen DE, Cariello A. Mucosal Damage: A Major Risk for Severe Complications After Cytotoxic Therapy. *Semin Oncol* 2004; 31: 35-44.
- Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev J Cancer* 2004; 4: 277-84.
- Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47 (1): 1-12.
- Fletcher GH, MacComb WS, Shalek RJ. Radiation Therapy in the Management of Cancer in the Oral Cavity and Oropharynx. C.C. Thomas, Springfield, Illinois, 1962; 51.
- van der Schueren E, van den Bogaert W, Vanuysel L, van Limbergen E. Radiotherapy by multiple fractions per day (MFD) in head and neck cancer: acute reactions of skin and mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 301-11.
- Kaanders JH, Ang KK. Early reactions as dose-limiting factors in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4: 55-67.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66: 253-62.
- Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-6.
- Parulekar W, Mackenzie R, Bjarnason G, Jordan RCK. Scoring oral mucositis. *Oral Oncol* 1998; 34: 63-71.

18. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998; 25: 538-51.
19. Hoffman HT. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 1: pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003; 12: 1057-70.
20. Trotti A, Garden A, Warde P, et al. A multinational, randomized phase III trial of Isegran-HCl oral solution for reducing the severity of oral mucositis in patients receiving radiotherapy for head-and-neck malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 674-81.
21. Dische S. The uniform reporting of treatment-related morbidity. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4: 112-8.
22. Riesenbeck D, Dörr W, Feyerabend T, Fietkau R, Henne K, Richter E, Schendera A. Photographic documentation of acute radiation-induced side effects of the oral mucosa. *Strahlenther Onkol* 1998; 174: Suppl 3: 40-3.
23. Maciejewski B, Miszczyk L, Trott KR, Tarnawski R, Skłodowski K. Jednostki nasilenia i czasu (severity-time units – STU) – nowy system ilościowej oceny ostrego odczynu popromiennego błon śluzowych w radioterapii nowotworów regionu głowy i szyi. *Nowotwory* 1999; 49: 301-5.
24. Miszczyk L. Zbadanie przebiegu i nasilenia ostrego odczynu popromiennego błon śluzowych u chorych na raka regionu głowy i szyi w zależności od sposobu frakcjonowania i intensywności dawki promieniowania. Rozprawa habilitacyjna. Centrum Onkologii – Instytut, Oddział w Gliwicach, Gliwice 2001.
25. Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ. Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial. *Radiother Oncol* 2001; 60 (2): 123-35.
26. Rugg T, Saunders MI, Dische S. Smoking and mucosal reactions to radiotherapy. *British Journal of Radiol.* 1990; 63 (751): 554-6.
27. Symonds RP, McIlroy P, Khorrami J, et al. The reduction of radiation oral mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 1996; 74: 312-7.
28. Symonds RP. Treatment-induced mucositis: an old problem with new remedies. *Br J Cancer* 1998; 77: 1689-95.
29. Antognoni P, Bignardi M, Cazzaniga LF, et al. Accelerated radiation therapy for locally advanced squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx selected according to tumor cell kinetics – a phase II multicenter study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36 (5): 1137-45.
30. Dische SA, Saunders M, Barret A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1997; 44: 123-36.
31. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 (1): 7-16.
32. Kaanders JH, Van Daal WAJ, Hoogenraad WJ, Van der Kogel AJ. Accelerated fractionated radiotherapy for laryngeal cancer, acute and late toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 497-503.
33. MacKenzie R, Balogh J, Choo R, Franssen E. Accelerated radiotherapy with delayed concomitant boost in locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45 (3): 589-95.
34. O'Sullivan JM, Hollywood DP, Cody N, Dillon J, Buckney S, Moriarty MJ, Armstrong JG. Accelerated radiation therapy, seven fractions per week, for advanced head and neck cancer – a feasibility study. *Clin Oncol* 2002; 14: 236-40.
35. Overgaard J, Hansen HS, Specht, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 933-940.
36. Shah N, Saunders MI, Dische S. A pilot study of postoperative CHART and CHARTWEL in head and neck cancer. *Clin Oncol* 2000; 12: 392-6.
37. Skłodowski K. Zbadanie skuteczności i tolerancji metody ciągłego przyspieszonego napromieniania przez 7 dni w tygodniu (CAIR) u chorych na raka jamy ustnej, gardła i krtani (kontrolowane badanie kliniczne). Rozprawa habilitacyjna. Centrum Onkologii – Instytut, Oddział w Gliwicach, Gliwice 2001.
38. Trotti A, Klotch D, Endicott J, Ridley M, Greenberg H. A prospective trial of accelerated radiotherapy in the postoperative treatment of high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26: 181-2.
39. Zouhair A, Azria D, Pasche P, Stupp R, Chevalier J, Betz M, Mirimanoff RO, Ozsahin M. Accelerated postoperative radiotherapy with weekly concomitant boost in patients with locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2004; 709: 183-8.
40. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000; 8: 68-71.
41. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis – are there new strategies? *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1095-108.
42. Mueller BA, Millheim ET, Farrington EA, Brusko C, Wisner TH. Mucositis management practices for hospitalized patients: national survey results. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 510-20.
43. Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy- and radiotherapy- induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 35: 453-70.
44. Carl W. Oral complications of local and systemic cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 1995; 7: 320-4.
45. Holmes S. The oral complications of specific anticancer therapy. *Int J Nurs Study* 1991; 28: 343-60.
46. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100: 2027-46.
47. Cengiz M, Özyar E, Öztürk D, Akyol F, Atahan L, Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation-induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28: 40-3.
48. Epstein JB, Wong FL. The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 693-8.
49. Etiz D, Erkal HŞ, Serin M, Küçük B, Heparı A, Elhan AH, Tulunay Ö, Çakmak A. Clinical and histopathological evaluation of sucralfate in prevention of oral mucositis induced by radiation therapy in patients with head and neck malignancies. *Oral Oncol* 2000; 36: 116-20.
50. Franzén L, Henriksson R, Littbrand B, Zackrisson B. Effects of sucralfate on mucositis during and following radiotherapy of malignancies in head and neck region. *Acta Oncol (Madr)* 1995; 34: 219-23.
51. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L, Fowler J, Lambin P. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998; 47: 149-53.
52. Makkonen TA, Bostrom P, Vilja P, Joensuu H. Sucralfate mouth washing in the prevention of radiation-induced mucositis: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 177-82.
53. Meredith R, Salter M, Kim R, Spencer S, Weppelmann B, Rodu B, Smith J, Lee J. Sucralfate for radiation mucositis: results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 275-9.
54. Saarihahti K, Kajanti M, Joensuu T, Kouri M, Joensuu H. Comparison of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and sucralfate mouthwashes in the prevention of radiation-induced mucositis: a double-blind prospective randomized phase iii study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 479-85.
55. Epstein JB, Silverman S, Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis. *Cancer* 2001; 92: 875-85.
56. Epstein JB, Stevenson-Moore P, Jackson S, Mohamed JH, Spinelli JJ. Prevention of oral mucositis in radiation therapy: a controlled study with benzydamine hydrochloride rinse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1571-5.
57. Samaranyake LP, Robertson AG, MacFarlane A, Hunter IP, MacFarlane G, Soutar DS, Ferguson MM. The effect of chlorhexidine and benzydamine mouthwashes on mucositis induced by therapeutic irradiation. *Clin Radiol* 1988; 39: 291-4.
58. Spijkervet FK, Van Saene HK, Panders AK, Vermey A, van Saene JJ, Mehta DM, Fidler V. Effect of chlorhexidine rinsing on the oropharyngeal ecology in patients with head and neck who have irradiation mucositis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1989; 67: 154-61.

59. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, Doval DC, Vaithianathan H, Banumathy G, Reddy KB, Kumaraswamy SV, Shenoy AM. Efficacy and safety of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1005-10.
60. Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G, Paul H, Elser C, Hertenstein B. Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 781-5.
61. Mascarin M, Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, De Maria D, Trovó MG. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients treated with hyperfractionated radiotherapy. *Oral Oncology* 1999; 35: 203-208.
62. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, Kyprianou K, Kolitsi G, Dardoufas K. A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during x-ray therapy: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 551-6.
63. Maciejewski B, Zajusz A, Pilecki B, Swiatnicka J, Skladowski K, Dorr W, Kummermehr J, Trott KF. Acute mucositis in the stimulated oral mucosa of patients during radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol* 1991; 22: 7-11.
64. El-Sayed S, Nabid A, Shelley W, et al. Prophylaxis of radiation-associated mucositis in conventionally treated patients with head and neck cancer: a double-blind, phase iii, randomized, controlled trial evaluating the clinical efficacy of an antimicrobial lozenge using a validated mucositis scoring system. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 3956-63.
65. Spijkervet FK, Van Saene HK, Van Saene JJ, Panders AK, Vermey A, Mehta DM, Fidler V. Effect of selective elimination of the oral flora on mucositis in irradiated head and neck cancer patients. *J Surg Oncol* 1991; 46: 167-73.
66. Stokman MA, Spijkervet FKL, Burlage FR, PU Dijkstra, Manson WL, de Vries EGE, Roodenburg JLN. Oral mucositis and selective elimination of oral flora in head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a double-blind randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2003; 88: 1012-6.
67. Wijers OB, Levendag PC, Harms ERE, Gan-Teng AM, Schmitz PIM, Hendriks WDH, Wilms EB, van der Est H, Visch LL. Mucositis reduction by selective elimination of oral flora in irradiated cancers of the head and neck: a placebo-controlled double-blind randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 343-52.
68. Andreassen CN, Grau C, Lindegaard JC. Chemical Radioprotection: A Critical Review of Amifostine as a Cytoprotector in Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 62-72.
69. Marks JE. Mucosal protectants and their application for head and neck chemoradiation. *Curr Opin Oncol* 1997; 9: 267-3.
70. Wong SF, Wilder-Smith P. Pilot Study of Laser Effects on Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy. *The Cancer Journal* 2002; 8: 247-54.
71. Bensadoun RJ. Low Level Laser Therapy: A Real Hope in the Management of Chemo-Induced and Radiation-Induced Mucositis? *The Cancer Journal* 2002; 8: 236-8.
72. Spielberger R. Use of recombinant human keratinocyte growth factor (rHuKGF) can reduce severe oral mucositis in patients with hematologic malignancies using peripheral blood progenitor transplantation after radiation-based conditioning – results of phase 3 trial. *ASCO Proc.* 2003, Abstract 3642.

Adres do korespondencji

dr med. **Andrzej Wygoda**

Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie

ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15

44-101 Gliwice

tel. +48 32 278 83 35

faks +48 32 278 83 28

e-mail: awygoda@poczta.onet.pl