

# Prevenција i liječenje mukozitisa u bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima: pregled područja i stav Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM)

---

**Popović, Nika; Mravak Stipetić, Marinka; Lelas, Antonela; Pulanić, Dražen; Radić Krišto, Delfa; Aurer, Igor; Valković, Toni**

*Source / Izvornik:* **Medicina Fluminensis, 2021, 57, 373 - 383**

**Journal article, Published version**

**Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

[https://doi.org/10.21860/medflum2021\\_264893](https://doi.org/10.21860/medflum2021_264893)

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:785030>

*Rights / Prava:* [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-07**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Prevenција i liječenje mukozitisa u bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima: pregled područja i stav Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM)

## Prevention and treatment of mucositis in patients suffering from malignant hematological diseases: an overview of the subject matter and the attitude of the Croatian cooperative group for hematologic diseases KROHEM

Nika Popović<sup>1\*</sup>, Marinka Mravak Stipetić<sup>2</sup>, Antonela Lelas<sup>3</sup>, Dražen Pulanić<sup>3</sup>, Delfa Radić Krišto<sup>4</sup>, Igor Aurer<sup>3</sup>, Toni Valković<sup>6,7</sup>

**Sažetak.** Mukozitis označava bolnu upalu i oštećenje sluznice usta i gastrointestinalnog trakta koja se javlja kao komplikacija kemoterapijskog i/ili radioterapijskog liječenja i tijekom transplantacije krvotvornih matičnih stanica u bolesnika oboljelih od zloćudnih hematoloških bolesti. Navedeno stanje uvelike utječe na kvalitetu života i ishode liječenja bolesnika. U ovom preglednom radu opisani su čimbenici rizika za pojavu mukozitisa, učestalost, klinička slika, mjere prevencije i liječenja mukozitisa u bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima te je na temelju aktualne literature i važećih svjetskih smjernica iznesen pregled područja i stav Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM).

**Ključne riječi:** faktori rizika; hematološke bolesti; ishod liječenja; kvaliteta života; mukozitis; prevalencija

**Abstract.** Mucositis is the painful inflammation with lesions of the mucous membranes of the mouth and the gastrointestinal tract that commonly arises as an adverse effect of high dose chemotherapy and/or radiotherapy and during hematopoietic stem cell transplantation in patients suffering from malignant hematological diseases. Mucositis affects the patients' quality of life and the outcome of treatment. This review article describes the risk factors, prevalence, clinical picture, prevention measures and treatment of mucositis in patients suffering from malignant hematological diseases, and contains an overview of the subject matter and the attitude of the Croatian Cooperative Group for Hematological Diseases KROHEM, in accordance with the current literature and valid global guidelines.

**Key words:** hematologic diseases; mucositis; prevalence; quality of life; risk factors; treatment outcome

<sup>1</sup>Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Opća bolnica Varaždin, Varaždin, Hrvatska

<sup>2</sup>Klinika za stomatologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

<sup>4</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Merkur, Zagreb, Hrvatska

<sup>6</sup>Zavod za hematologiju, Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka, Hrvatska

<sup>7</sup>Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka, Hrvatska

**\*Dopisni autor:**

Nika Popović, dr. med.

Odjel za hematologiju, onkologiju i kliničku imunologiju, Opća bolnica Varaždin  
Meštrovićeva bb, 42000 Varaždin, Hrvatska  
E-mail: nikapopovic2110@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Mukozitis podrazumijeva bolnu upalu i oštećenje sluznice, prvenstveno usta i gastrointestinalnog sustava. Riječ je o akutnoj komplikaciji kemoterapijskog i radioterapijskog liječenja bolesnika oboljelih od zloćudnih hematoloških bolesti, ali se javlja i u bolesnika liječenih transplantacijom krvotvornih matičnih stanica, kao akutna komplikacija mijeloablative kemoterapije ili kao popratna komplikacija bolesti presatka protiv primatelja

Zbog mogućeg razvoja komplikacija u vidu teških, po život opasnih infekcija, kao i opstrukcije i perforacije crijeva, mukozitis predstavlja značajan klinički i ekonomski teret za zdravstvo.



**Slika 1.** Mukozitis oralne i faringealne sluznice – gusta, ljepljiva slina, hiposalivacija i disfagija (mukozitis stupnja 3 prema ljestvici WHO-a).



**Slika 2.** Mukozitis – opsežne ulceracije na bukalnoj i palatinalnoj sluznici okružene jakim eritemom (mukozitis stupnja 3 prema ljestvici WHO-a).

(engl. *graft-versus-host disease*; GvHD) nakon alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica (u daljnjem tekstu aloTKMS).

U kliničkom tijeku mukozitis se razvija od blagog eritema sluznice do opsežnih ulceracija praćenih jakim bolovima i disfagijom, što ovisi o modalitetima liječenja. Mukozitis može zahvatiti bilo koji dio sluznice probavnog trakta te se zasebno izdvajaju pojam *oralnog mukozitisa* (slika 1), koji se odnosi samo na oštećenje sluznice usne šupljine i pojam *gastrointestinalnog mukozitisa*, koji se odnosi na oštećenje sluznice gastrointestinalnog trakta<sup>1</sup>. Pojam *mukozitis probavnog trakta* odnosi se na zahvaćenost sluznice od usta do anusa<sup>2</sup>. Oštećenjima također podliježu i druge sluznice, npr. sluznica gornjeg dijela respiratornog sustava i mokraćnog mjehura zbog učinka alkilirajućih agensa, dok se oštećenje spojnice oka pojavljuje tijekom liječenja visokim dozama citarabina<sup>1</sup>. Ulceracije sluznice omogućuju razvoj i propagaciju infekcije što u bolesnika sa smanjenom imunošću pogoduje razvoju bakterijemije i sepse.

Kako stanice oralnog epitela imaju visoku stopu proliferacije, iznimno su osjetljive na sve što dovodi do oštećenja DNK i što smanjuje mogućnost njihove obnove, uključujući i citostatike<sup>3</sup>. Smanjeno stvaranje novih stanica uz ubrzano oštećenje postojećih dovodi do oštećenja sluznice i razvoja bolnih ulceracija (slika 2). Zbog jakih bolova i opsežnih oštećenja sluznice koja se javljaju u teškim oblicima mukozitisa, uzimanje hrane na usta nije moguće. Sve navedeno ponekad dovodi do privremenog prekida, tj. odgađanja liječenja ili modifikacije doza pojedinih citostatika, uvođenja opioidnih analgetika, parenteralne prehrane i antibiotika te hospitalizacije, što znatno povećava troškove liječenja. Zbog mogućeg razvoja komplikacija u vidu teških, po život opasnih infekcija, s obzirom na to da oštećena oralna sluznica predstavlja ulazna vrata za prodor mikroorganizama, kao i opstrukcije i perforacije crijeva u slučaju gastrointestinalnog mukozitisa<sup>2,4,5</sup>, mukozitis predstavlja značajan klinički i ekonomski teret za zdravstvo<sup>6</sup>. Za bolesnika je to iznimno bolno i neugodno iskustvo koje značajno smanjuje kvalitetu života, a može utjecati na tijek bolesti i konačan ishod liječenja. Ne postoje jedinstvene smjernice za liječenje mukozitisa, no postoje određene pre-

poruke američkih i europskih društava za potporu liječenje bolesnika oboljelih od zloćudnih bolesti.

### RIZIČNI ČIMBENICI I UČESTALOST MUKOZITISA

Mukozitis se razvija kao upalni odgovor epitelnih stanica sluznice na citotoksične učinke kemoterapije i radioterapije. Sve veća primjena lijekova koji su toksični za epitelne stanice sluznice usne šupljine i gastrointestinalnog sustava, kao što su antimetaboliti (analozi dušičnih baza, antifolati), inhibitori topoizomerase II, alkilirajući agensi u visokim dozama i interkalirajući lijekovi<sup>1</sup>, povećava učestalost i težinu mukozitisa. Bolesnici koji dobivaju tzv. ciljanu terapiju – kao što su inhibitori tirozin kinaze (engl. *tyrosine kinase inhibitors*; TKI), lijekove iz skupine mTOR (engl. *mammalian target of rapamycin*; mTOR), monoklonska protutijela usmjerena na vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*; VEGF) i receptor za epidermalni čimbenik rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*; EGFR), također imaju povećan rizik razvoja upale sluznice usne šupljine, ali se taj oblik upale klasificira kao stomatitis<sup>1</sup>. Iako se pojmovi oralni mukozitis i stomatitis u kliničkoj praksi često poistovjećuju, oni ne predstavljaju isti proces. Oralni mukozitis, za razliku od stomatitisa, predstavlja upalu oralne sluznice izazvanu citotoksičnim učinkom kemoterapije i zračenja, dok se pojam stomatitis odnosi općenito na bilo koju upalu sluznice usne šupljine koja nije povezana s kemoterapijom ili ionizirajućim zračenjem, poput terapije ciljanim lijekovima. Osim stomatitisa, oralne nuspojave ciljanih lijekova obuhvaćaju promijenjen okus do gubitka okusa, kserostomiju, osjetljivost sluznice i bol, bez prisustva klinički vidljivih oralnih lezija<sup>7</sup>. Stomatitis je češće problem onkoloških nego li hematoloških bolesnika i sve češće se pojavljuje u liječenju s novijim generacijama TKI<sup>2</sup>. Monoklonska protutijela poput rituksimaba i alemtuzumaba dokazano nisu mukotoksična<sup>1,2</sup>. Stoga je sve veća upotreba ciljanih protutumorskih lijekova dovela do potrebe razlikovanja mukozitisa i stomatitisa<sup>8</sup>. Mukozitis je komplikacija terapije *checkpoint inhibitorima* nivolumabom i pembrolizumabom, a oralni se mukozitis javlja u 6,5 % slu-

čajeva bolesnika na ovoj terapiji<sup>9</sup>. Mukozitis, koji se javlja tijekom postupka autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica, češći je u žena, u bolesnika ranije liječenih antraciklinima, vinka alkaloidima, ciklofosamidom, fludarabinom, analogima platine i metotreksatom<sup>1</sup>, a od utjecaja je doza kemoterapeutika i brzina njegove primjene. Kod alogenične transplantacije ugroženi su pacijenti s indeksom tjelesne mase većim od 25 i oni koji primaju metotreksat radi prevencije razvoja bolesti presatka protiv primatelja<sup>1</sup>. Veći rizik od razvoja mukozitisa imaju bolesnici koji istodobno primaju kemoterapiju i radioterapiju pa su pacijenti, koji se kondicioniraju ozračivanjem cijelog tijela, podložniji ovoj komplikaciji<sup>1</sup>. Komorbiditeti poput malnutricije, infekcija, loše higijene usne šupljine i imunosupresije zbog uzimanja glukokortikoidne terapije ili sama osnovna bolest također povećavaju rizik razvoja mukozitisa<sup>1</sup>. Neka istraživanja ukazuju na genetske čimbenike koji, mijenjajući farmakokinetiku kemoterapeutika, utječu na težinu mukozitisa – npr. polimorfizam MTHFR gena u metabolizmu metotreksata (engl. *methylenetetrahydrofolate reductase*; MTHFR), genetski polimorfizam tiopurin S-metil transferaze u metabolizmu tiopurina<sup>1</sup>. Pojava oralnog mukozitisa u liječenju zloćudne bolesti mnogo je češća nego što se ranije smatralo i može se očekivati u 98 % bolesnika podvrgnutih transplantaciji krvotvornih matičnih stanica (TKMS)<sup>10</sup> i u 40 % bolesnika liječenih konvencionalnom kemoterapijom<sup>4</sup>. Što se tiče kemoterapijskih protokola za liječenje hematoloških novotvorina, u liječenju ne-Hodgkinovog limfoma protokolima CHOP i CHOEP incidencija oralnog mukozitisa kreće se od 3 do 10 %, a gastrointestinalnog mukozitisa od 1 do 3 %<sup>1,11</sup>. U pacijenata s Hodgkinovom bolesti liječenih prema shemi ABVD incidencija mukozitisa je 3 % u usporedbi s 8 % u onih liječenih drugim polikemoterapijskim protokolima za Hodgkinovu bolest<sup>1,12</sup>. Pacijenti s akutnom mijeloidnom leukemijom liječeni protokolima baziranima na antraciklinima razvijaju mukozitis u 10 do 15 % slučajeva. Upotreba liposomalnog daunorubicina smanjuje incidenciju mukozitisa, dok agresivniji protokoli kao što je FLAG-IDA imaju incidenciju mukozitisa od 70 %<sup>1</sup>. U liječenju promijelocitne leukemije transretino-

ična kiselina (ATRA) uzrokuje suhoću sluznice te je u kombinaciji s idarubicinom incidencija oralnog mukozitisa oko 10 %. Za hidroksiureju nije utvrđena povezanost s oštećenjem sluznice<sup>1</sup>.

#### KLINIČKA SLIKA I PROCJENA TEŽINE MUKOZITISA

Mukozitis se očituje eritemom i ulceracijama sluznice praćene bolovima u usnoj šupljini i/ili abdomenu, disfagijom i otežanom funkcijom usta, krvarenjem iz oštećene sluznice te mučninom, povraćanjem i proljevom. Ulceracije sluznice omogućuju razvoj i propagaciju lokalne ili sistavne infekcije zbog narušene barijere sluznice. Simptomi se u prosjeku pojavljuju nakon 5 do 8 dana od početka kemoterapijskog liječenja, a povlače se unutar 7 do 14 dana nakon prekida citotoksične terapije. No, prema izvješćima bolesnika, ukupno vrijeme oporavka sluznice i kliničkog povlačenja simptoma te vraćanja funkcije usta nakon klasične cikličke kemoterapije u prosjeku iznosi 2 do 4 tjedna. Rezultati funkcijskih testova također mogu dugo ostati poremećeni. Kod postupka transplantacije krvotvornih matičnih stanica javlja se prolongirani teški mukozitis, a klinički se oporavak najčešće pojavljuje nakon oporavka broja granulocita. Prema izvješćima bolesnika, gastrointestinalne tegobe povezane s mukozitisom nakon postupaka alogenične transplantacije krvotvornih matičnih stanica mogu potrajati od 42 do 60 dana<sup>1,13</sup>. Na gastrointestinalni mukozitis može se superponirati drugi entitet i komplikacija aloTKMS, akutni oblik GvHD<sup>13,14</sup>. Za razliku od mukozitisa koji nastaje kao reakcija sluznice na toksične učinke protutumorske terapije i čija težina ovisi o vrsti i trajanju liječenja te primjenjenoj dozi, GvHD je autoimuni i aloimuni poremećaj i jedna od najčešćih i najozbiljnijih komplikacija aloTKMS-a i obično zahvaća više organa i tkiva. Može se očitovati u akutnom ili kroničnom obliku. Akutni i kronični GvHD razlikuju se prema patofiziološkim obilježjima i imaju potpuno različitu kliničku sliku. Akutni GvHD manifestira se makulopapularnim eritematoznim kožnim osipom, gastrointestinalnim simptomima (proljev) i zahvaćenosti jetre<sup>15,16</sup>. Kronični GvHD zahvaća više organa (oči, usta, kožu, pluća, jetru, probavni trakt, lokomotorni sustav, genitalni

trakt) na vrlo nepredvidiv način, a nerijetko se očituje i kliničkim obilježjima nalik drugim autoimunim bolestima<sup>15,16</sup>. Zbog svoje složenosti i zahvaćenosti više organa kronični GvHD u pravilu zahtijeva multidisciplinarni pristup u dijagnostici i liječenju<sup>17</sup>. Usna šupljina zahvaćena je u 45–83 % slučajeva<sup>18</sup>, a može biti i jedino zahvaćeno mjesto na tijelu<sup>19</sup>. Oralni kronični GvHD jedna je od najčešćih manifestacija kroničnog GvHD-a. Dijagnoza oralnog kroničnog GvHD-a prema revidiranim NIH kriterijima iz 2014. godine (engl. *National Institutes of Health*; NIH) postavlja se na temelju nalaza kliničkih promjena na oralnoj sluznici nalik *lichen planusu* koje predstavljaju dijagnostički znak bolesti<sup>16,20</sup>. Promjene se očituju u vidu hiperkeratotičnih bijelih linija u obliku mrežice, prstena ili papula (nalik retikularnom, anularnom ili papularnom obliku *lichen planusa*) koje zahvaćaju najčešće bukalnu, vestibularnu i labijalnu sluznicu, sluznicu dorzuma i ventruma jezika, a nerijetko i sluznicu tvrdog nepca<sup>16,20</sup>. Ove lezije mogu biti praćene eritemom i atrofijom sluznice, ulceracijama prekrivenim pseudomembranama, suhoćom usta i mukokelama na mekom nepcu koje predstavljaju distinktivne znakove i same za sebe nisu kriterij za postavljanje dijagnoze oralnog kroničnog GvHD-a bez biopsije i nalaza PHD-a<sup>21</sup>. Kako bi se potvrdila dijagnoza oralnog kroničnog GvHD-a, a isključila zloćudna promjena i infekcija, potrebna je daljnja histopatološka i mikrobiološka dijagnostika. Nalazi gingivitisa, eritema, mukozitisa i bolnih senzacija na sluznici usne šupljine zajednička su obilježja akutnog i kroničnog GvHD-a i također ne predstavljaju dijagnostički kriterij za oralni kronični GvHD<sup>16,20,21</sup>.

#### LJESTVICE ZA PROCJENU MUKOZITISA

Za ocjenu težine mukozitisa u primjeni je veći broj bodovnih ljestvica od kojih svaka pridaje veću pozornost određenim parametrima (morfološkim, simptomatskim ili funkcionalnim) pa ima i svoja ograničenja. Veći broj ljestvica posljedica je nedostatka standardiziranih dijagnostičkih kriterija za procjenu mukozitisa čime je otežana i često neujednačena primjena smjernica za liječenje mukozitisa.

Za oralni mukozitis u primjeni su ljestvice koje mjere istodobno više varijabli: intenzitet kliničkih lezija



**Tablica 1.** Skala WHO-a za određivanje težine oralnog mukozitisa<sup>2</sup>

Stupnjevi	Klinička slika
0	nema mukozitisa
1	eritem i osjetljivost sluznice
2	ulkusi, mogućnost uzimanja krute hrane
3	ulkusi, mogućnost uzimanja tekuće hrane
4	ulkusi, nemogućnost uzimanja hrane

**Tablica 2.** NCI – CTCAE skala za određivanje težine oralnog mukozitisa uzrokovanog kemoterapijom<sup>2</sup>

Stupnjevi	Klinička slika
1	asimptomatski pacijent ili pacijent s blagim simptomima bez potrebe za intervencijom
2	umjerena bol koja ne ometa unos hrane na usta, potreba za modificiranjem dijete
3	teška bol koja ometa unos hrane na usta
4	životno ugrožavajuće stanje, potreba za hitnom med. intervencijom
5	smrt pacijenta

**Tablica 3.** NCI – CTCAE skala za određivanje težine gastrointestinalnog mukozitisa<sup>2</sup>

Stupnjevi	Klinička slika
1	< 4 stolice dnevno više od uobičajenog broja stolica
2	4 – 6 stolica dnevno više od uobičajenog broja stolica
3	≥ 7 stolica; inkontinencija stolice; stanje koje zahtijeva hospitalno zbrinjavanje
4	životno ugrožavajuće stanje koje zahtijeva hitno hospitalno zbrinjavanje
5	smrt pacijenta

(eritema, ulceracija, pseudomembrana, atrofije, edema), proširenost oštećenja na oralnoj sluznici i promjenu boje sluznice (eritem). Promjene se bilježe bodovima od 0 do 3 (0 = nema oštećenja; 3 = jake promjene), a ukupan zbroj svih bodova određuje jakost mukozitisa. Najpoznatije u ovoj skupini jesu: OMAS (engl. *Oral Mucositis Assessment Scale*) koja omogućava objektivnu procjenu oralnog mukozitisa i predviđanje njegovog tijeka u bolesnika nakon aloTKMS-a, OAG (engl. *Oral Assessment Guide*) i OMI (engl. *Oral Mucositis Indeks*) koje mjere intenzitet mukozitisa stupnjevanjem kliničkih promjena od 0 do 3 na različitim dijelovima usne šupljine. Ove su ljestvice prikladne za primjenu i u kontroliranim kliničkim studijama<sup>22</sup>. Među najpoznatijim i najčešće korištenim ljestvicama za procjenu težine oralnog mukozitisa u kliničkoj praksi jesu ljestvica Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organisation*; WHO) koja koristi sustav ocjenjivanja mukozitisa na temelju kliničke slike i funkcije usta<sup>23</sup> i ljestvica Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute-*

*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; NCI-CTCAE, nekadašnji *National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria*; NCI-CTC) (tablica 1 i 2), kao i ljestvica Onkološke grupe za terapiju zračenjem (engl. *Radiation Therapy Oncology Group*; RTOG). Najčešće korištena ljestvica za procjenu gastrointestinalnog mukozitisa je NCI – CTCAE, čija procjena težine kliničke slike korelira s brojem vodenastih proljevastih stolica u bolesnika (tablica 3). Također, koristi se i ljestvica za procjenu stupnja boli u mukozitisu<sup>24</sup>. Glavni razlozi za procjenu intenziteta mukozitisa jesu: određivanje toksičnosti određene terapije na sluznicu, pomoć u praćenju ishoda liječenja bolesnika i procjena učinka potencijalne terapije mukozitisa.

#### PREVENCIJA I LIJEČENJE MUKOZITISA

Prve kliničke smjernice temeljene na dokazima za zbrinjavanje mukozitisa izdalo je Multinacionalno udruženje za potpurnu skrb, zajedno s Međunarodnim društvom za oralnu onkologiju (engl. *Multinational association for supportive care in*

*cancer/International society of oral oncology; MASCC/ISOO*) 2004. godine<sup>25</sup>. Navedene smjernice čine okosnicu za daljnje djelovanje stručnjaka u tom području. Američki NCCN (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) svoje smjernice izdao je 2008. godine, a radi se o adaptiranim smjernicama MASCC/ISOO grupe koje su dopunjene mišljenjima eksperata s područja hematologije<sup>5</sup>. Među posljednjima su donesene preporuke Radne skupine za proučavanje mukozitisa MASCC/ISOO (engl. *Mucositis Study Group*) 2014. godine i preporuke Europskog udruženja za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology; ESMO*) 2015. godine<sup>2,4</sup>. U lipnju 2019. Radna skupina za proučavanje mukozitisa MASCC/ISOO najavila je izdavanje novih smjernica. Zbog velikog spektra potencijalnih in-

tervencija u prevenciji i liječenju mukozitisa, ova je tema podijeljena u osam sekcija u kojima je aktivno sudjelovao velik broj stručnjaka koji se bave protuupalnim lijekovima, fotobiomodulacijom, prehranom, vitaminima i mineralima i područjem osnovne skrbi usne šupljine. Najava novih smjernica popraćena je specijaliziranim člancima koji čine prvi val objavljenih aktivnosti i dostupni su na internetskim stranicama Multinacionalnog udruženja za potpurnu skrb<sup>26</sup>. Kako do danas nije donesen jedinstveni konsenzus o liječenju mukozitisa, ovaj entitet ostaje izazov u liječenju hematoloških bolesnika. Najvažnije preporuke vezane za hematološke bolesnike liječene kemoterapijom i/ili radioterapijom i transplantacijom krvotvornih matičnih stanica navedene su u daljnjem tekstu i prikazane u tablici 4.

**Tablica 4.** Prevencija i liječenje oralnih komplikacija hematoonkološkog liječenja<sup>2-5,11-25,31-38</sup>

	Preventivne mjere	Terapijski postupci
Prije KT-a*/TKMS-a***	<ul style="list-style-type: none"> <li>– uputiti pacijenta stomatologu/specijalistu oralne medicine najkasnije 14 dana prije početka liječenja</li> <li>– provesti sveobuhvatan pregled usne šupljine</li> <li>– zabilježiti sva upalna i potencijalna infektivna žarišta u usnoj šupljini</li> <li>– prevenirati svaku potencijalnu oralnu traumu</li> <li>– educirati bolesnika o važnosti i potrebi oralne higijene i kako je provoditi prije, u tijeku i nakon liječenja</li> <li>– upoznati bolesnika s mogućim komplikacijama terapije</li> <li>– konzultacija s nutricionistom radi prilagodbe prehrane i drugim specijalistima multidisciplinarnog tima vezano uz planiranu i potrebnu stomatološku terapiju</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– stomatološko liječenje zuba, sluznice i parodonta treba obuhvatiti i ukloniti sva infektivna žarišta; terapija treba biti definitivna; elektivne postupke odgoditi</li> <li>– ukloniti potencijalne izvore traume u ustima</li> <li>– provoditi redovnu higijenu usne šupljine (četkanje zuba mekom četkicom nakon svakog obroka, koristiti zubne paste s fluorom)</li> </ul>
Tijekom KT-a/TKMS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>– poticati bolesnika na redovitu i temeljitu higijenu usta i zuba, čistiti zube mekom četkicom; koristiti nepjenušave zubne paste s fluorom; ne koristiti zubni konac ili čačkalice; četkicu sušiti na zraku glavom okrenutom prema gore</li> <li>– medicinsko osoblje treba svakodnevno pregledati usnu šupljinu bolesniku i bilježiti eventualne promjene</li> <li>– savjetovati bolesnika o promjeni četkice nakon svake neutropenije</li> <li>– ispirati usta otopinom na bazi kalcijevih i fosfatnih iona 2 – 4 puta na dan, tijekom jedne minute, progurgljati i ispljunuti, osobito kod suhoće usta; ne koristiti istodobno s klorheksidinom</li> <li>– uzimati dovoljno tekućine tijekom dana (do 1,5 L)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– provoditi redovitu oralnu higijenu; zube četkati nakon svakog obroka, koristiti zubne paste s fluorom (1,1 % natrijevog fluorida), bez surfaktanta; upotrebljavati koliko je moguće interdentalne četkice umjesto zubnog konca</li> <li>– za prevenciju oralnih infekcija preporučuje se ispiranje usta s 0,2 % korheksidinom najviše 2 puta na dan</li> <li>– preporučuje se koristiti 2 – 4 puta na dan otopinu za ispiranje usta na bazi iona kalcija i fosfata (supersaturirana otopina kalcijevih i fosfatnih iona) kod upale sluznice, gljivične infekcije i suhoće usta; ne koristiti istodobno s klorheksidinom</li> <li>– ne koristiti antiseptike na bazi alkohola</li> <li>– koristiti antimikrobne lijekove u profilaksi oralne virusne (aciklovir topikalno) i gljivične infekcije (mikonazol oralni gel, nistatin mast)</li> <li>– protiv suhoće usta koristiti umjetnu slinu u obliku gela, raspršivača ili vode za usta</li> </ul>

	Preventivne mjere	Terapijski postupci
Tijekom KT-a/TKMS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>– usnice mazati emolijentnim kremama na bazi lanolina ili kokosova ulja</li> <li>– ukloniti ostatke hrane i naslage sa sluznice i zuba i zubnih nadomjestaka</li> <li>– zubne proteze isprati nakon svakog jela pod mlazom vode, očistiti zubnom pastom i četkicom za proteze te držati u čistoj vodi ili 0,2 % antiseptiku klorheksidinu kad nisu u ustima</li> <li>– ispirati usta običnom vodom ili blagim vodenim otopinama (15 mL): 0,9 % slana otopina osobito se preporučuje kod ciljane terapije, kao i 0,5 % otopina sode bikarbone</li> <li>– ne koristiti otopine za usta na bazi alkohola</li> <li>– primjena lasera (LLLT) valne duljine 630 – 650 nm prema propisanom protokolu</li> <li>– preporučuje se i. v. primjena KGF-1/palifermina u prevenciji mukozitisa</li> <li>– preporučuje se sustavna primjena oralnih preparata cinka (Zn)</li> <li>– prilagoditi prehranu stupnju oštećenja sluznice, konzultirati nutricionista</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– lokalni analgetici: <ul style="list-style-type: none"> <li>0,2 % otopina morfina za ispiranje usta</li> <li>0,5 % doksepin u obliku otopine za ispiranje usta</li> </ul> </li> <li>– od topikalnih anestetika preporučuju se: <ul style="list-style-type: none"> <li>2 % lidokain u obliku gela, otopine, kreme i raspršivača</li> <li>0,5 % ili 1 % diklonin hidroklorid, otopina difenhidramina (u slučaju alergije na estere i amide)</li> </ul> </li> <li>– topikalnu primjenu lokalnih anestetika izbjegavati kod djece zbog opisanih nuspojava</li> <li>– sustavni analgetici: transdermalni fentanil naljepci (flasteri)</li> <li>– za zaštitu sluznice preporučuju se mukoadhezivni pripravci na bazi karboksipropil i hidroksipropil etilceluloze (orabaza) i medicinska sredstva na bazi polivinilpirolidona i hijaluronske kiseline</li> <li>– <b>kod primjene ciljane terapije za liječenje stomatitisa (mIAS<sup>***</sup>):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ispirati usta blagim vodenim otopinama sode bikarbone više puta na dan i slanom otopinom; poticati lučenje sline blago zakiseljenim otopinama, koristiti umjetnu slinu; protiv boli sluznice preporučuje se 2 % lidokain u gelu, mukoadhezivni pripravci koji sadrže lokalne anestetike ili topikalni analgetik (5 % amlexanox pasta); od sustavnih anestetika preporučuje se paracetamol u kombinaciji s brzo djelujućim analgeticima (npr. fentanil kapi za nos); kod ulceroznog stomatitisa preporučuje se topikalna primjena kortikosteroida (KS) – 0,1 mg/ml dexamethasone kapi, 0,05 % klobetazol gel ili perilezijska instilacija triamcinolon acetomid tjedno (ukupna doza 40 mg/ml ili 28 mg/ml ako se kombinira s topikalnim KS-om; kod opsežnih, bolnih i sporo cijelećih ulceracija preporučuju se sustavni KS prednisolone u dozi od 30 do 60 mg tijekom tjedan dana uz postupno snižavanje doze</li> </ul> </li> </ul>
Nakon KT-a/TKMS-a	<ul style="list-style-type: none"> <li>– prevencija herpetične i gljivične infekcije oralnim antisepticima</li> <li>– dekontaminacija stomatoloških nadomjestaka antisepticima koji se preporučuju za ispiranje usta</li> <li>– nadomjestiti slinu umjetnom slinom ili poticati lučenje prirodne sline</li> <li>– savjetovati bolesniku u kojeg je stabilna krvna slika odlazak stomatologu</li> <li>– imunosuprimiranog bolesnika zaštititi od aerosola i moguće aspiracije</li> <li>– konzultacija s hematologom o mogućnosti i opsegu stomatološke terapije ovisno o stanju bolesnika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– provoditi antimikrobnu profilaksu sustavnu i lokalnu: antivirusni lijek (aciklovir mast topikalno), antimikotik (nistatin mast, mikonazol oralni gel)</li> <li>– stomatološke zahvate prilagoditi sustavnom stanju bolesnika</li> <li>– izbjeci postupke koji stvaraju aerosol</li> <li>– u terapiji hiposalivacije razmotriti primjenu sijalogoga, laser-terapije ili trajne palijativne terapije</li> </ul>

\*KT = kemoterapija; \*\*TKMS = transplantacija krvotvornih matičnih stanica; \*\*\*mIAS = engl. *mTOR inhibitor associated stomatitis*, stomatitis izazvan mTOR inhibitorima



### Najvažnije preporuke za prevenciju mukozitisa temeljene na dokazima

1. provoditi redovitu, temeljitu i atraumatsku oralnu higijenu prije, tijekom i nakon hematološkog liječenja; obavezan je što raniji stomatološki pregled prije početka liječenja, a stomatološka terapija mora se provesti najkasnije 14 dana prije početka hematološkog liječenja zloćudne bolesti i mora biti definitivna; preporučuje se i provodi optimalna prehrana i hidracija prije i tijekom liječenja zloćudne hematološke bolesti uz izbjegavanje poznatih štetnih čimbenika (pušenje, konzumacija alkohola, konzumacija prezačinjene hrane)<sup>4,9,13</sup>; preporučuje se primjena supersaturirane otopine za ispiranje usta na bazi kalcijevih i fosfatnih iona<sup>27</sup>
2. primjena rekombinantnog humanog faktora rasta keratinocita (KGF-1/palifermin) u prevenciji oralnog mukozitisa (u dozi 60 µg/kg na dan intravenski tijekom tri dana prije kondicioniranja i tri dana nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica) u bolesnika liječenih kemoterapijom i/ili ciljanom terapijom, kao i onih liječenih visokodoznom kemoterapijom u tijeku postupka transplantacije krvotvornih matičnih stanica u kojih se očekuje razvoj mukozitisa stupnja 3 ili 4<sup>2,4,5</sup> – lokalna terapija paliferminom u vidu otopina za usta nije se pokazala učinkovitom<sup>28</sup>
3. intraoralna fotobiomodulacijska terapija primjenom lasera male snage i većih valnih duljina (engl. *low-level laser therapy*; LLLT), valne duljine u rasponu 625 – 660 nm, prema specifičnim parametrima odabranog protokola, učinkovita je u prevenciji oralnog mukozitisa i popratne boli sluznice u bolesnika kondicioniranih s visokodoznom kemoterapijom u tijeku postupka transplantacije matičnih stanica<sup>2,4,5,29</sup>
4. radi prevencije mukozitisa preporučuje se oralna krioterapija u trajanju od 30 minuta prije primjene visokih doza melfalana tijekom kondicioniranja u postupku autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica<sup>2,4,5,30</sup>.

### Najvažnije preporuke za liječenje mukozitisa temeljene na dokazima

1. analgezija morfinским preparatima uključujući transdermalni fentanilski naljepak s titracijom lijeka kontroliranom od samog pacijenta pre-

ma subjektivnom doživljaju jačine boli u bolesnika s oralnim mukozitisom<sup>2,4,5</sup>

2. upotreba otopine za usta s 0,5 % doksepina može biti djelotvorna u liječenju boli u bolesnika s oralnim mukozitisom<sup>2,4,5</sup>
3. za liječenje vodenastog proljeva u gastrointestinalnom mukozitisu preporučuje se supkutana primjena oktreetida u dozi  $\geq 100$  µg dva puta dnevno, u slučaju neučinkovitosti loperamida<sup>2,5</sup>.

Zbog nedostatka znanstvenih dokaza ne preporučuje se upotreba antimikrobnih lijekova u vidu pastila i tekućina za ispiranje usne šupljine (s polimiksinom, amfotericinom B i tobramicinom te bacitracinom, klotrimazolom i gentamicinom), zatim upotreba antimikrobnih otopina s izegananom, sukralfatom, kao ni intravenska primjena glutamina radi prevencije mukozitisa u pacijenata liječenih visokodoznom kemoterapijom. Primjena antiseptika klorheksidina nema terapijski učinak na mukozitis. Također, otopine s G-CSF-om (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*) u bolesnika tijekom transplantacije krvotvornih matičnih stanica, kao i sistemska primjena pentoksifilina i pilokarpina dokazano nisu učinkovite u liječenju mukozitisa u bolesnika liječenih visokodoznom kemoterapijom u tijeku transplantacijskog liječenja<sup>2,4,5</sup>.

### Prevencija i liječenje mukozitisa u Republici Hrvatskoj

Od domaćih su autora doprinos ovoj temi dali stomatolozi, specijalisti oralne medicine, iznijevši preporuke o stomatološkoj pripremi bolesnika prije kemoterapije te prevenciji i terapiji mukozitisa i drugih ranih i kasnih komplikacija prije, tijekom i nakon liječenja hematoloških bolesnika<sup>31,32</sup>. Sve strategije liječenja kojima je cilj poboljšanje kvalitete oralne skrbi temelje se na sljedećim ključnim principima: 1. točnoj procjeni stanja usne šupljine, 2. individualnom planu liječenja, 3. pravodobnoj primjeni preventivnih mjera i 4. odgovarajućem postupku liječenja<sup>32</sup>. Postupak procjene stanja usne šupljine i liječenje eventualne patologije treba početi najkasnije 14 dana prije početka protutumorskog liječenja te je potrebno ustanoviti rizike koje planirana terapija nosi za bolesnika, kao i moguće oralne komplikacije. Veliku važnost u prevenciji mukozitisa ima adekvatna oralna higijena usne šupljine prije,

tijekom i nakon liječenja kemoterapijom. Za prevenciju i ublažavanje simptoma oralnog mukozitisa preporučena je prezasićena otopina iona kalcija i fosfata<sup>33</sup> te preparati na bazi hijaluronske kiseline<sup>34</sup>. Za smanjenje boli preporučeni su topički anestetici (npr. 2 % lidokain). Kao što je ranije navedeno, antiseptik klorheksidin nema dokazanog učinka na sam mukozitis, no temeljem mišljenja nekih eksperata upotreba ovog preparata opravdana je u indikaciji sprječavanja oralnih infekcija<sup>35</sup>. Oralni antiseptici na bazi alkohola ne preporučuju se zbog dodatnog oštećenja i iritacije oštećene oralne sluznice koje uzrokuju. Preporučuje se prevencija mukozitisa intraoralnom fotobiomodulacijom primjenom lasera (LLLT) u rasponu valnih duljina od 630 do 660 nm prema propisanim protokolima, što je dostupno u nekim našim centrima<sup>29,31</sup>. Potrebno je uložiti dodatne napore za edukaciju i poboljšanje oralne higijene u bolesnika prije, tijekom i nakon liječenja, kao i uputiti bolesnike na pravovremene stomatološke intervencije, uvesti optimalnu prehranu i hidraciju prije i tijekom liječenja zloćudne hematološke bolesti te preporučiti izbjegavanje poznatih štetnih čimbenika (pušenje, konzumacija alkohola i drugih, za sluznice agresivnih, namirnica) jer su to osnovne i najvažnije preventivne mjere koje možemo pružiti pacijentima.

Kada se mukozitis razvije, i dalje je neophodno provoditi redovitu i temeljitu higijenu usne šupljine, adekvatnu prehranu i hidraciju, uz upotrebu prezasićene otopine iona kalcija i fosfata na čiju djelotvornost u prevenciji mukozitisa upućuju rezultati nekih istraživanja<sup>36</sup> i preparata na bazi hijaluronske kiseline koji oblažu sluznicu i smanjuju osjetljivost pri funkciji usta<sup>34</sup>.

U bolesnika liječenih transplantacijom krvotvornih matičnih stanica posebna pažnja pridaje se mukozitisu koji se javlja kao posljedica kondicioniranja u tijeku postupka transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Naime, zbog dugotrajne neutropenije razvija se teži oblik mukozitisa koji se načelno oporavlja tek nakon oporavka broja neutrofilija, kada njihov broj u krvi nadmaši  $0,5 \times 10^9/L$ . Upalna reakcija u mukozitisu pogoršava stanje bolesti presatka protiv primatelja, čime se bolni simptomi dodatno pogoršavaju i prolongiraju. U Republici Hrvatskoj trenutačno nije dostupna upotreba re-

kombinantnog humanog faktora rasta keratinocita, palifermina, za prevenciju mukozitisa, pa se prevencija mukozitisa temelji na osnovnoj oralnoj skrbi i dobroj kliničkoj praksi koja uključuje pravilnu njegu i higijenu usne šupljine i pravovremenu analgeziju u slučaju pojave bolnih simptoma. Odmah pri dolasku u sterilne jedinice pacijentima se savjetuje koristiti meku četkicu za zube, običnu zubnu pastu s dodatkom fluora, ali bez dodataka surfaktanata i alergena natrijevog lauril sulfata i iritirajućih korigensa okusa, bezalkoholnu vodicu za

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti (KROHEM) prihvaća i podržava aktualne ESMO smjernice o prevenciji i liječenju mukozitisa iz 2015. godine, uvažavajući lokalnu situaciju i dostupnost različitih vidova liječenja.

ispiranje usta, često ispiranje usta običnom vodom, osobito nakon jela, uz preporuku da se izbjegava korištenje zubnog konca kada broj trombocita padne ispod  $50 \times 10^9/L$ . U svrhu prevencije epigastrične boli uvodi se inhibitor protonske pumpe ili antagonist H<sub>2</sub> receptora. Prema kanadskim smjernicama, kod gastrointestinalnih poremećaja<sup>37</sup> inhibitore protonske pumpe treba koristiti kratkotrajno, najduže 4 – 8 tjedana, prema potrebi ih zamijeniti s antagonistima H<sub>2</sub> receptora kod potrebe dužeg liječenja kako bi se izbjegla očekivana nuspojava suhoća usta. U kontekstu liječenja hematoloških bolesnika suhoća usta uz mukozitis neugodna je i otežavajuća akutna komplikacija liječenja zloćudne bolesti i liječenja mukozitisa jer oštećenu sluznicu čini još vulnerabilnijom i pridonosi razvoju oralne infekcije pa ju je potrebno prevenirati i liječiti. Medicinsko osoblje educirano je i senzibilizirano za potrebu redovitih pregleda i procjene statusa usne šupljine i bilježenje broja stolica te registriranje svake promjene koju bolesnik uoči i prijavi. Bolesnike također treba educirati o važnosti provođenja oralne higijene, nadzirati ih i motivirati u provođenju svakodnevne oralne higijene ili im pomoći u tome, a također i upoznati ih sa svim oralnim komplikacijama koje se mogu pojaviti tijekom liječenja te kako ih mogu ublažiti. U slučaju nastanka mukozitisa stupnja 1 ili 2 prehrana se prilagođava tako što se uvode visokoproteinske na-

mirnice i izbjegava kisela, prezačinjena i tvrda hrana, a bolesniku se savjetuje korištenje umjetne slinje za održavanje vlažnosti usne šupljine te ovlaživača za zaštitu usana (preporučuje se emolijens na bazi lanolina, a treba izbjegavati vazelin koji promovira isušivanje sluznice i infekciju jer djeluje kao okluzivni zavoj na sluznici). Bolesnicima s teškim oblikom mukozitisa, stupnja 3 ili 4, potrebni su pojačan nadzor, obilna parenteralna hidracija, parenteralna prehrana i antimikrobna profilaksa. Uzimaju se i mikrobiološki uzorci sa sluznice usta i ždrijela prema kojima se ordinira eventualna antimikrobna terapija.

Oralna krioterapija pokazala se kao učinkovita profilaksa oralnog mukozitisa u pacijenata koji primaju visoke doze melfalana u okviru autologne transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Bolesnici s gastrointestinalnim mukozitisom dobro odgovaraju na loperamid, a u najtežim slučajevima u terapiju se dodaje i oktretid, prema preporuci svjetskih smjernica.

Svakako treba naglasiti da su upala i ulceracije sluznice praćene jakim bolovima, zbog čega je važno pravovremeno primijeniti opioidne analgetike, uključujući transdermalne formulacije. Glavna je komponenta bolnog sindroma u oralnom mukozitisu nociceptivna bol koju uspješno ublažavaju opioidni analgetici, kao i bol uzrokovana nehotičnom traumom oštećene sluznice u kontaktu sa zubima ili pri funkciji usta koja ne reagira na analgeziju, već se može ublažiti samo poštedom oštećenih anatomskih dijelova i pažljivom i redovitom njegom usne šupljine do oporavka. U slučaju gastrointestinalnog mukozitisa radi se o visceralnoj boli koja dobro reagira na opioidne analgetike (Tablica 4).

#### STAV HRVATSKE KOOPERATIVNE GRUPE ZA HEMATOLOŠKE BOLESTI (KROHEM)

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti (KROHEM) prihvaća i podržava aktualne ESMO smjernice o prevenciji i liječenju mukozitisa iz 2015. godine<sup>2</sup> uvažavajući lokalnu situaciju i dostupnost različitih vidova liječenja. Kako bi se smanjila njegova ozbiljnost i moguće komplikacije, važno je spriječiti pojavu mukozitisa. Od najveće je važnosti educirati i senzibilizirati same bolesnike i medicinsko osoblje na sve aspekte prevencije, praćenja i liječenja mukozitisa. Podupiremo osnivanje multi-

disciplinarnih timova koji bi trebali biti uključeni u zbrinjavanje ovog problema. Također se nadamo da će sve moderne metode prevencije i liječenja mukozitisa, posebno vezane za bolesnike liječene visokodoznom terapijom i alogeničkom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica, biti uskoro dostupne i u našoj zemlji.

#### ZAHVALE

Zahvaljujemo dr. sc. Njetočki Gredelj Šimec na doprinosu.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

#### LITERATURA

1. Niscola P, Romani C, Cupelli L, Scaramucci L, Tendas A, Dentamaro T et al. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92:222-31.
2. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:139-51.
3. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, Bateman E, Blijlevens N, Gibson RJ et al. Emerging evidence of the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer* 2013;21:3233-41.
4. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453-61.
5. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG et al. NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:1-21.
6. Elting LS, Chang YC. Costs of Oral Complications of Cancer Therapies: Estimates and a Blueprint for Future Study. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019;53.
7. Boers-Doets CB, Raber-Durlacher JE, Treister NS, Epstein JB, Arends AB, Wiersma DR et al. Mammalian target of rapamycin inhibitor-associated stomatitis. *Future Oncol* 2013;9: 1883-92.
8. Parkhill AL. Oral Mucositis and Stomatitis Associated with Conventional and Targeted Anticancer Therapy. *J Pharmacovigilance* 2013;1:112.
9. Uptodate.com [Internet]. Toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy, Inc. c2020 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-checkpoint-inhibitor-immunotherapy>.
10. Bhatt V, Vendrell N, Nau K, Crumb D, Roy V. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2010;16:195-204.
11. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-31.

12. Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Walewski J, Jack AS et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005;23:9208-18.
13. McCullough RW. Actual duration of patient-reported mucositis: Far longer than 2 to 4 weeks and may be avoidable altogether. *Korean J Clin Oncol* 2016;12:1-6.
14. Radu B, Allez M, Gornet JM, Lemann M, Socie G, Gluckman E et al. Chronic diarrhoea after allogeneic bone marrow transplantation. *Gut* 2005;54:1161-74.
15. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:945-56.
16. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:389-401.
17. Pulanić D, Desnica L, Vrhovac R, Nemet D, Wolff D, Greinix H et al. Chronic graft-vs-host disease in 2016: a major challenge and an opportunity. *Croat Med J* 2016;57:1-3.
18. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis* 2013;19:327-46.
19. Treister NS, Cook EF, Antin J, Lee SJ, Soiffer R, Woo SB. Clinical evaluation of oral chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:110-5.
20. Mravak Stipetić M, Desnica L, Bojanić I, Pulanić D. Oralna kronična bolest presatka protiv primatelja (cGvHD). U: Mravak-Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A (eds). *Opće zdravlje kroz oralno zdravlje – multidisciplinarni pristup*. Zagreb: Hrvatska komora dentalne medicine, 2019; 115-27.
21. Mays JW, Fassil H, Edwards DA, Pavletic SZ, Bassim CW. Oral Chronic Graft-versus-Host Disease: Current Pathogenesis, Therapy, and Research. *Oral Dis* 2013;19:327-46.
22. McGuire DB, Peterson DE, Muller S, Owen DC, Slemmons MF, Schubert MM. The 20 item oral mucositis index: reliability and validity in bone marrow and stem cell transplant patients. *Cancer Invest* 2002;20:893-903.
23. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100:1995-2025.
24. Quinn B, Potting C, Stone R, Blijlevens NM, Fliedenr M, Marquies A et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Eur J Cancer* 2008;44:61-72.
25. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J et al. MASCC 2004. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-46.
26. Elad S. The MASCC/ISOO Mucositis Guidelines 2019 Update: introduction to the first set of articles. *Support Care Cancer* 2019;27:3929-31.
27. Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, O'Loughlin KT, Johansen E, Miller KB. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:705-12.
28. Lucchese A, Matarese G, Ghislanzoni L, Gastaldi G, Manuelli M, Gherlone E. Efficacy and effects of palifermin for the treatment of oral mucositis in patients affected by acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016;57:820-7.
29. Zadik Y, Arany PR, Fregnani ER, Bossi P, Antunes HS, Benbadoun RJ et al. Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27:3969-3983.
30. Peterson D, Ohrn K, Bowen J, Fliedenr M, Lees J, Loprinzi C et al. Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer* 2013;21:327-32.
31. Muhvić Urek M, Glažar I, Pezelj-Ribarić S. Oralne komplikacije kemoterapije. *Vjesnik dentalne medicine* 2012; 20:27-31.
32. Quinn B, Botti S, Kurstjens MH, Margulies A, Orlando L, Potting K et al. Vodič za oralnu skrb u bolesnika na protumorskoj terapiji. U: Mravak-Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A (eds). *Opće zdravlje kroz oralno zdravlje – multidisciplinarni pristup*. Zagreb: Hrvatska komora dentalne medicine, 2019;235-71.
33. Quinn B. Efficacy of a supersaturated calcium phosphate oral rinse for the prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving high-dose cancer therapy: a review of current data. *Eur J Cancer Care* 2013;22:564-79.
34. Collella G, Cannavale R, Vicidomini A, Rinaldi G, Compilato D, Campisp G. Efficacy of a spray compound containing a pool of collagen precursors synthetic aminoacids (L-proline, L-leucine, L-lysine nad glycine) combined with sodium hyaluronate to manage chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: preliminary data of an open clinical trial. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23: 143-51.
35. Cardona A, Balouch A, Abdul M, Sedghizadeh P, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med* 2017;46: 680-8.
36. Papas A, Johansen E, Sobel S, Olsen TO. Effects of preventive regimen on oral mucositis. *J Dent Res IADR* 1981;544:940.
37. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64.
38. Elad S, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, Saunders DP, Mank AP, Zadik Y et al. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer* 2015;23:223-36.