

*MICHALINA ŻYŁKIEWICZ¹, SYLWIA KUDEREWSKA¹, MONIKA PLEWIK², GRAŻYNA MARCZUK-KOLADA¹

Skuteczność działania ozonoterapii w leczeniu *mucositis* jamy ustnej indukowanej chemioterapią u onkologicznego pacjenta w wieku rozwojowym – opis przypadku

The effectiveness of ozone therapy in treatment oral mucositis induced chemotherapy in oncological pediatric patient – case report

¹Zakład Stomatologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Grażyna Marczuk-Kolada

²Specjalistyczna Lecznica Stomatologiczna, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Lecznicy: dr n. med. Anna Klimiuk

SŁOWA KLUCZOWE

zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, OMBI, ozonoterapia, leczenie, nowotwory

STRESZCZENIE

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ang. *oral mucositis* – OMBI) jest często skutkiem ubocznym chemio- i radioterapii wykorzystywanych w leczeniu nowotworów. Objawami klinicznymi są m.in. zaczerwienienie błony śluzowej, pojawiające się z czasem owrzodzenia, które mogą być przyczyną bólu i trudności w przyjmowaniu pokarmu oraz wtórnych zakażeń grzybiczych i bakteryjnych. Wśród metod leczenia wyróżniamy m.in. laseroterapię, ozonoterapię, krioterapię oraz leczenie miejscowe z zastosowaniem różnych farmaceutyków. W pracy przedstawiono przypadek 12-letniego pacjenta z białaczką limfoblastyczną B-komórkową, leczonego ogólnie zgodnie z protokołem AIEOP-BFM-ALL 2017, u którego wystąpiło *oral mucositis* IV° według WHO. Po zabiegach laseroterapii odnotowano zwiększenie krwawienia ze zmian. Zastosowano ozonoterapię. Po 6 zabiegach zaobserwowano znaczny stopień wygojenia zmian. Stosowanie ozonoterapii w przypadku zmian martwiczo-wrzodziejących w przebiegu *oral mucositis* może prowadzić do wygojenia zmian, co pozwala na kontynuację leczenia przeciwnowotworowego i poprawia komfort życia pacjenta.

KEYWORD

oral mucositis, OMBI, ozone therapy, treatment, cancer

SUMMARY

Oral mucositis (OMBI) is a common side effect of chemo- and radiotherapy, which are used in cancer treatment. The clinical symptoms are: erythematous, ulcers that appear over time, which may be painful and cause difficulty in food intake, secondary fungal and bacterial infections. Among the methods of treatment, we distinguish laser therapy, ozone therapy, cryotherapy and local treatment. The paper presents the case of a 12-year-old patient with B-cell lymphoblastic leukemia, treated according to the AIEOP-BFM-ALL 2017 protocol, who developed oral mucositis IV°. Bleeding from wounds after laser therapy was noticed. Ozone therapy was applied. After 6 treatments significant lesion healing was observed. The use of ozone therapy in the case of necrotic-ulcerative lesions in the course of oral mucositis in a patient in the developmental age may lead to the healing of the lesions, which allows the continuation of antitumor therapy.

WSTĘP

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (ang. *oral mucositis* – OMBI) jest często skutkiem ubocznym chemio- i radioterapii, wykorzystywanych w leczeniu nowotworów (1). Występuje u 30-70% pacjentów poddawanych wymienionym formom terapii onkologicznej. Może pojawić się także w następstwie przeszczepu komórek macierzystych (1, 2). Objawami klinicznymi są m.in. zaczerwienienie błony śluzowej (ang. *erythematous*), pojawiające się z czasem owrzodzenia, które mogą być przyczyną bólu i trudności w przyjmowaniu pokarmu oraz wtórnych zakażeń grzybiczych i bakteryjnych (2-4). Klasyfikacja WHO wyróżnia cztery stopnie *mucositis* (tab. 1). Objawy zapalenia błony śluzowej jamy ustnej rozwijają się zwykle po kilku dniach od momentu zastosowania terapii przeciwnowotworowej (1, 3). Zmiany te utrzymują się nawet do kilku tygodni (u pacjentów z neutropenią nawet dłużej) (1). Chorzy z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej często wymagają karmienia pozajelitowego oraz stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych (5). Wzrasta również ryzyko gorączki oraz poważnych infekcji, czego efektem może być przerwanie terapii przeciwnowotworowej, a co za tym idzie zmniejszenie szans na powodzenie leczenia onkologicznego. Wiąże się to także z większą ilością stosowanych medykamentów, przedłużoną hospitalizacją i większymi kosztami terapii (2, 4). Wśród metod leczenia wyróżniamy m.in. leczenie miejscowe, laseroterapię, ozonoterapię oraz krioterapię (6, 7). Ozon jest gazem znanym ze swoich właściwości antybakteryjnych, przeciwwirusowych oraz przeciwgrzybiczych. Udowodniono, że może on zwiększać mikrokrążenie i wykazywać działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe oraz immunomodulacyjne. Znajduje szerokie zastosowanie w medycynie, w tym także w stomatologii (6).

Celem pracy jest ocena skuteczności stosowania ozonoterapii w leczeniu objawów *oral mucositis* u pacjenta w wieku rozwojowym poddanemu terapii przeciwnowotworowej.

OPIS PRZYPADKU

Ozonoterapia została zastosowana u 12-letniego pacjenta z białaczką limfoblastyczną B-komórkową,

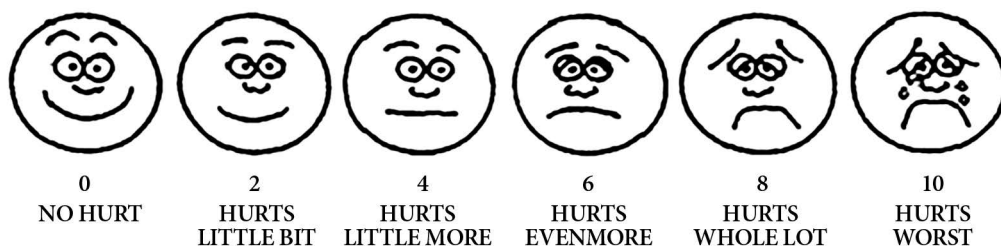
leczonego ogólnie według protokołu AIEOP-BFM-ALL 2017 w Klinice Pediatrii, Onkologii i Hematologii Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku. W trakcie stosowania tego protokołu podaje się: Encorton, winkrystynę, daunorubicynę, PEG-L-asparaginazę oraz metotreksat. Po miesiącu od rozpoczęcia leczenia u pacjenta wystąpiły zmiany o charakterze *oral mucositis* IV° według WHO (ryc. 1). Dzień przed wystąpieniem pierwszych objawów podawany był Encorton dożylnie, 8 dni wcześniej – winkrystyna, daunorubicyna, 14 dni – L-asparaginaza, przeciwbólowo podawano pyralginę i nalbufinę. W dniu wystąpienia objawów oraz przez następne dwa dni pacjentowi przetoczono płytki krwi. Po pojawieniu się objawów zapalenia błony śluzowej jamy ustnej przeprowadzono, raz dziennie, cztery zabiegi laseroterapii. Po zabiegach rodzic zgłaszał obfite krwawienia ze strupów na wargach górnej i dolnej, także konieczne było włączenie miejscowo preparatu Exacyl oraz wazeliny (w celu natłuszczenia warg), Caphsol i Fungisome. Pomimo prowadzonego leczenia, po 7 dniach od wystąpienia pierwszych objawów nadal utrzymywał się IV° *mucositis*. W związku z tym zdecydowano o wprowadzeniu ozonoterapii. Zabieg był wykonywany raz dziennie z użyciem generatora OzonyMed – z mocą 7/cm³, 20 sek./punkt. Przed każdym zabiegiem (D1-D6) oceniane były stopień *oral mucositis* według WHO oraz nasilenie dolegliwości bólowych według skali FAS (ryc. 2). Wyniki badań laboratoryjnych krwi zostały przedstawione w tabeli 2. Pierwszy zabieg ozonoterapii (D1) przeprowadzono 7 dni od wystąpienia objawów. Ocena bólu według skali FAS wynosiła 8, zaawansowanie *oral mucositis* według WHO – IV° (ryc. 3). Wargi były wysuszone. W ich obrębie oraz w kątach ust i na koniuszku języka występowały pęknięcia i zmiany o charakterze martwicy. W drugim dniu leczenia (D2) pacjent zgłaszał znaczne zmniejszenie krwawienia i dolegliwości bólowych (ocena w skali FAS – 4, *oral mucositis* według WHO – IV°). W 3. i 4. dniu leczenia (D3 i D4) obserwowano poprawę stanu ogólnego. Znaczącej poprawie uległy parametry krwi – spadek CRP oraz wzrost liczby płytek krwi. Ocena bólu w skali FAS utrzymywała

Tab. 1. Klasyfikacja *oral mucositis* według WHO

0 – brak objawów klinicznych <i>mucositis</i>
I° – zaczerwienienie błony śluzowej, rumień i dyskomfort
II° – rumień, owrzodzenia, pacjent może przełykać pokarmy stałe
III° – owrzodzenia błony śluzowej, pacjent toleruje tylko dietę płynną
IV° – owrzodzenia i zmiany rzekomobłoniaste, karmienie doustne jest niemożliwe, pacjent wymaga żywienia pozajelitowego



Ryc. 1. Fotografia pacjenta po pierwszym zabiegu laseroterapii



Ryc. 2. Skala Wonga-Bakera (11)

Tab. 2. Wyniki badań laboratoryjnych krwi

Parametry krwi	Czas od wystąpienia pierwszych objawów <i>oral mucositis</i>				
	1 dzień	6 dni	7 dni	10 dni	12 dni
Płytki krwi (K/ μ l)	45	104	137	203	211
CRP (mg/l)	24,18	20,29	13,27	10,72	5,15
Leukocytoza (K/ μ l)	0,55	1,79	1,76	2,5	3,5
Ilość neutrofili (tys./ μ l)	220	537	–	–	716



Ryc. 3. Obraz zmian 7 dni od wystąpienia pierwszych objawów przed zabiegiem ozonoterapii, po 4 zabiegach laseroterapii (D1)

się na poziomie 4, nastąpiła jednak poprawa w obrębie zmian na błonie śluzowej (III° *oral mucositis* według WHO) (ryc. 4). W kolejnym dniu terapii (D5) ocena bólu w skali FAS wynosiła 2, *oral mucositis* według WHO – II° (ryc. 5). Występowały zmiany o charakterze nadżerek pokrytych strupem w obrębie wargi górnej i dolnej oraz niebolesnej nadżerki na koniuszku języka. Pacjent był w stanie przyjmować papkowate pokarmy.

W ostatnim dniu aplikacji ozonu (D6) ocena bólu w skali FAS – 0, zaawansowanie zapalenia błony śluzowej jamy ustnej tak jak w dniu poprzednim (II° według WHO). Zaobserwowano znaczącą poprawę stanu miejscowego. Podjęto decyzję o zakończeniu ozonoterapii. Zmiany wygoiły się w ciągu kilku następnych dni. Badanie kontrolne po 3 miesiącach ujawniło nieznaczne przebarwienia w kątach ust (ryc. 6).



Ryc. 4. Obraz zmian po 2 zabiegach ozonoterapii (D3)



Ryc. 5. Obraz zmian po 4 zabiegach ozonoterapii (D5)



Ryc. 6. Po 3 miesiącach widoczne były nieznaczne przebarwienia w kątach ust

DYSKUSJA

Jednymi z najczęstszych powikłań leczenia przeciwnowotworowego w jamie ustnej są: zapalenie błony śluzowej, owrzodzenia, ból lub zaburzenia funkcji ślinianek. Często leczenie farmakologiczne jest niewystarczające, a pacjenci wymagają terapii wspomagającej, jak terapia ozonem (6). W przypadku ciężkiej postaci *oral mucositis* European Organic Certifiers Council (EOCC) zaleca zintensyfikowanie zabiegów higienicznych w obrębie jamy ustnej, podawanie leków przeciwbólowych oraz zwiększenie stopnia odżywienia pacjenta. Nie zaleca się płukanek antybakteryjnych. Wskazane jest stosowanie płukanek takich, jak Caphosol czy Mugard (12). Ozonoterapia głównie dzięki swoim właściwościom antybakteryjnym jest skutecznie używana do leczenia infekcji w jamie ustnej. Według Elvise i Ekta 60-sekundowa ekspozycja ozonem zabija 99,9% bakterii (8). Hayashi i wsp. w badaniu na szczurach oceniali działanie wody z nanopęcherzykami ozonu w leczeniu *oral mucositis* wywołanego chemioterapią. Autorzy podkreślają szczególną skuteczność tej metody w redukcji poziomu drobnoustrojów, co przyspiesza gojenie chorych tkanek przy jednoczesnym braku skutków ubocznych (9). Olczak-Kowalczyk i wsp. aplikowali aktywny tlen do kieszonek dziąsłowych oraz na dziąsło wolne i związane u pacjentów z przewlekłą chorobą ziarniniakową. Uzyskali obniżenie ilości drobnoustrojów, zwłaszcza *Fusobacterium nucleatum*, we wszystkich badanych przypadkach (14). Podobne do naszych obserwacje mają Oldoini i wsp. (6), którzy przedstawili przypadek 69-letniego pacjenta leczonego z powodu białaczki limfoblastycznej. Ozonoterapii poddano zmianę o charakterze *oral mucositis* na podniebieniu, która nie poddawała się leczeniu antybiotykami, lekami przeciwgrzybiczymi oraz przeciwbólowymi. Pierwszy zabieg obejmował 5 naświetlań (po 2 minuty każde) z użyciem

generatora ozonu OzonETA – moc od 5 do 9. Zabieg powtarzano co 2 dni przez 15 dni. Stan miejscowy uległ znaczącej poprawie (wznowiono leczenie onkologiczne), dolegliwości bólowe zmniejszyły się (6). Również Clavo i wsp. na podstawie dostępnych badań eksperymentalnych i klinicznych stwierdzili, że ozonoterapia pozwala na redukcję skutków ubocznych chemioterapii poprzez m.in. inicjowanie kontrolowanego stresu oksydacyjnego, który prowadzi do adaptacyjnej odpowiedzi ze strony tkanek i wzrostu poziomu antyoksydantów (10). W przypadku pacjenta, u którego zastosowaliśmy ozonoterapię, wyniki badań laboratoryjnych ulegały poprawie w jej trakcie, jednak nie osiągnęły normy. Zmiana parametrów krwi (płytki krwi, CRP, neutrofile oraz leukocytoza) miała niewątpliwie wpływ na poprawę stanu miejscowego, jednak wydaje się, że zastosowana ozonoterapia znacznie przyspieszyła gojenie oraz zmniejszyła natężenie odczuwanego przez pacjenta bólu. Leczenie *oral mucositis*, zwłaszcza u pacjentów w wieku rozwojowym, stanowi duży problem w onkologii. The Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) opracowują, aktualizowane co kilka lat, zalecenia dotyczące postępowania z tym powikłaniem terapii onkologicznej. W 2020 roku po raz pierwszy ukazały się wytyczne dotyczące pacjentów pediatrycznych. Kliniczny przewodnik praktyczny zawiera procedury, które mają na celu zapobieganie oraz łagodzenie objawów i leczenie OM. Dotyczą one zasad podstawowej pielęgnacji jamy ustnej, stosowania środków przeciwzapalnych i przeciwbakteryjnych, znieczulających, przeciwbólowych oraz osłaniających błonę śluzową, a także krioterapii, terapii fotobiomodulacyjnej, stosowania czynników wzrostu i cytokin oraz środków pochodzenia naturalnego (13). Nie uwzględniono w nich zastosowania ozonu jako jednej z form terapii *oral mucositis*, jednak nieliczne doniesienia naukowe i wyraźna poprawa uzyskana u pacjenta sugerują rozważenie zastosowania ozonu jako jednej z form łagodzenia objawów *oral mucositis*. Doniesienia naukowe zachęcają do współpracy między onkologami a stomatologami w celu monitorowania oraz leczenia powikłań terapii przeciwnowotworowej manifestujących się zmianami w jamie ustnej.

WNIOSKI

Stosowanie ozonoterapii w przypadku zmian martwiczo-wrzodziejących w przebiegu *oral mucositis* u pacjenta w wieku rozwojowym wspomaga wygojenie zmian, co pozwala na kontynuację leczenia przeciwnowotworowego. Wymagane są jednak dalsze badania w tym kierunku.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

ADRES DO KORESPONDENCJI

*Michalina Żyłkiewicz
Zakład Stomatologii Dziecięcej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15 a, 15-274 Białystok
tel.: +48 600-004-140
michalina.zylkiewicz@gmail.com

nadesłano:

17.08.2020

zaakceptowano do druku:

7.09.2020

PIŚMIENNICTWO

1. Vitale MC, Modaffari C, Decembrino N et al.: Preliminary study in a new protocol for the treatment of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and chemotherapy (CT). *Lasers Med Sci* 2017; 32(6): 1423-1428.
2. Sonis ST: The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(4): 277-284.
3. Wong SF, Wilder-Smith P: Pilot Study of Laser Effects on Oral Mucositis in Patients Receiving Chemotherapy. *Cancer J* 2002; 8(3): 247-254.
4. Oton-Leite AF, Silva GBL, Morais MO et al.: Effect of low-level laser therapy on chemoradiotherapy-induced oral mucositis and salivary inflammatory mediators in head and neck cancer patients. *Lasers Surg Med* 2015; 47(4): 296-305.
5. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Moridi T: Evaluation of the effect of low level laser on prevention of chemotherapy-induced mucositis. *Acta Med Iran* 2013; 51(3): 157-162.
6. Oldoini G, Frabattista GR, Saragoni M et al.: Ozone Therapy for Oral Palatal Ulcer in a Leukaemic Patient. *Eur J Intern Med* 2020; 7(2): 001406.
7. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV et al.: MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020; 126(19): 4423-4431.
8. Elvis AM, Ekta JS: Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med* 2011; 2(1): 66-70.
9. Hayashi K, Onda T, Honda H et al.: Effects of ozone nano-bubble water on mucositis induced by cancer chemotherapy. *Biochem Biophys Rep* 2019; 18(20): 100697.
10. Clavo B, Rodríguez-Esparragón F, Rodríguez-Abreu D et al.: Modulation of oxidative stress by ozone therapy in the prevention and treatment of chemotherapy-induced toxicity: Review and prospects. *Antioxidants (Basel)* 2019; 8(12): 588.
11. Wong DL, Hockenberry-Eaton M, Wilson D et al.: Wong's essentials of pediatric nursing. 6th ed. Mosby, St Louis 2001: 131.
12. Quinn B: European Oral Care in Cancer Group Oral care guidance and support. 1st ed. <http://www.eocc.co.uk/guidance/>.
13. Miranda-Silva W, Gomes-Silva W, Zadik Y et al.: MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis: sub-analysis of current interventions for the management of oral mucositis in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer* 2020. doi: 10.1007/s00520-020-05803-4.
14. Olczak-Kowalczyk D, Matosek A, Adamczyk Ł, Kurenko-Deptuch M: Wpływ ozonoterapii na skład mikroflory kieszonek dziąsłowych dzieci z przewlekłą chorobą ziarniniakową. *Nowa Stomatologia* 2010; 1: 25-30.