

## Ocena częstości występowania *mucositis* w jamie ustnej u dzieci w trakcie leczenia przeciwnowotworowego

Assessment of the prevalence of oral mucositis in children undergoing antineoplastic therapy

Department of Paediatric Dentistry, Medical University of Lublin  
Head of Department: Professor Maria Mielnik-Błaszczak, DMD, PhD

### SŁOWA KLUCZOWE

*mucositis*, leczenie przeciwnowotworowe, dzieci

### STRESZCZENIE

**Wstęp.** *Mucositis* jest najczęstszym powikłaniem cytotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego obserwowanym w jamie ustnej.

**Cel pracy.** Ocena częstości występowania zmian o charakterze *mucositis* w jamie ustnej u dzieci w trakcie leczenia przeciwnowotworowego.

**Materiał i metody.** Do grupy badanej zakwalifikowano 52 dzieci w wieku 3-17,5 roku (średni wiek:  $7,83 \pm 3,86$ ) z rozpoznaną chorobą nowotworową, będących w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, w tym 37 pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego oraz 15 pacjentów z guzami litymi. Pacjenci badani byli trzykrotnie w trakcie terapii. Pierwsze badanie przeprowadzano w okresie 7 dni od rozpoczęcia cyklu chemioterapii (T1), drugie badanie – 7-21 dni od rozpoczęcia leczenia (T2), trzecie badanie w okresie 21-30 dni od rozpoczęcia cyklu chemioterapii (T3). Do oceny zmian o charakterze *mucositis* użyto pięciostopniowej skali zaproponowanej przez WHO. Wyniki badań poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu STATISTICA 10.

**Wyniki.** Zmiany o charakterze *mucositis* stwierdzono u 17,31% dzieci w badaniu (T1), u 48,08% w badaniu 2 (T2) i u 40,39% w badaniu 3 (T3). Analiza statystyczna wykazała największą intensywność zmian o charakterze *mucositis* w okresie T2. Ponadto stwierdzono istotnie częstsze występowanie zmian o charakterze *mucositis* u dzieci z nowotworami hematologicznymi niż u dzieci z guzami litymi ( $p < 0,05$ ).

**Wnioski.** Na podstawie badań własnych popartych doniesieniami z piśmiennictwa stwierdzono, że zmiany o charakterze *mucositis* są bardzo częstym powikłaniem terapii przeciwnowotworowej stwierdzanym w jamie ustnej u dzieci. *Mucositis* zwiększa ryzyko bakteriemii, posocznicy, infekcji systemowych. Dzieci z chorobą nowotworową powinny być objęte specjalistyczną opieką stomatologiczną przez cały okres leczenia przeciwnowotworowego przy ścisłej współpracy lekarzy stomatologów z zespołem lekarzy hematologów i onkologów dziecięcych.

### KEYWORDS

mucositis, oral cavity, children

### SUMMARY

**Introduction.** Mucositis is the most common side-effect of cytotoxic antineoplastic treatment observed in the oral cavity.

**Aim.** To assess the prevalence of oral mucositis in children undergoing antineoplastic therapy.

**Material and methods.** The study group comprised 52 children aged 3-17.5 years (mean age:  $7.83 \pm 3.86$ ) diagnosed with cancer receiving antineoplastic treatment, including 37 patients with haematologic malignancies and 15 patients with solid tumours. The patients were examined three times during chemotherapy. The first examination was performed within 7 days after the onset of therapy (T1), the second one was performed between day 7 and 21 of treatment (T2), and the third examination was performed between day 21 and 30 of therapy (T3). The evaluation of oral mucositis lesions was performed with the use of the WHO classification. The data were subjected to statistical analysis by STATISTICA 10.

**Results.** Oral mucositis was observed in 17.31% of the patients in T1, 48.08% of the children in T2, and in 40.39% of the patients in T3. Statistical analysis revealed the highest incidence of oral mucositis lesions in T2. Moreover, significantly higher prevalence of oral mucositis in children with haematologic malignancies than in children with solid tumours was registered ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Based on the study results and the available literature, oral mucositis has been confirmed as a very frequent complication of antineoplastic therapy observed in children, increasing the risk of bacteraemia, sepsis or systemic infections. During the entire course of anticancer therapy, paediatric patients should be provided with specialist dental care in close cooperation with paediatric haematologists and oncologists.

## WSTĘP

W krajach rozwiniętych zachorowania na nowotwory u dzieci poniżej 15. roku życia stanowią ok. 0,5-1,5% wszystkich zachorowań na nowotwory. W Europie liczba zachorowań na nowotwory waha się od 130 w Wielkiej Brytanii do 160 w Szwecji na 1 milion dzieci. W Polsce w populacji dzieci do 17. roku życia co roku notuje się ok. 1100-1200 zachorowań na nowotwory (1, 2). Podstawowym celem leczenia przeciwnowotworowego u dziecka jest uzyskanie trwałej remisji i wyleczenia. Obecnie znaczna liczba nowotworów dziecięcych jest uleczalna, większość w ponad 80%, a uleczalność niektórych typów nowotworów sięga aktualnie 90% (3). Niemal we wszystkich nowotworach dziecięcych wyleczenie, czyli całkowite, trwałe usunięcie wszystkich komórek nowotworowych z organizmu, stało się możliwe dopiero po wprowadzeniu chemioterapii. Toksyczność chemioterapii jest wraz z opornością czynnikiem ograniczającym tę metodę leczenia. Ze względu na antyproliferacyjny mechanizm działania leków cytotoksycznych najbardziej narażone na toksyczność chemioterapii są tkanki i narządy, w których dochodzi do największej liczby podziałów komórek. Dlatego też najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi chemioterapii są: leukopenia i neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zapalenie błon śluzowych, biegunka, nudności, wymioty oraz wypadanie włosów.

Najczęściej występującym w obrębie jamy ustnej powikłaniem chemioterapii przeciwnowotworowej jest zapalenie błony śluzowej – *mucositis*. *Mucositis* dotyka 30-70% chorych leczonych cytotatykami i ok. 60-100% chorych poddanych transplantacji komórek krwiotwórczych i jest konsekwencją mieloablacyjnej chemioterapii. Terminem „*mucositis*” określa się zmiany dotyczące błony śluzowej jamy ustnej polegające na uszkodzeniu nabłonka na skutek oddziaływania chemio- lub radioterapii. Bardziej adekwatnym określeniem tego stanu patologicznego, obecnie powszechnie stosowanym, jest

## INTRODUCTION

In developing countries the prevalence of cancer in children under 15 years old is approximately 0.5-1.5% of all cancer cases. According to current statistics, in Europe it ranges from 130:1 000 000 in the UK to 160:1 000 000 in Sweden. In Poland, 1100-1200 cases of cancer in children and adolescents under 17 years old are noted every year (1, 2). The primary goal of cancer therapy in children is obtaining permanent remission and recovery. At present, many paediatric cancers have become treatable. For most paediatric cancers curability exceeds 80%, amounting to 90% for some types (3). In nearly all paediatric cancers it was only the advent of chemotherapy that facilitated treatment success, i.e. complete and permanent elimination of all neoplastic cells from the patient's system. Factors that limit this treatment modality are, however, toxicity and resistance. Owing to the antiproliferative mechanism of action of cytotoxic agents, the tissues and organs most affected by their toxicity are the ones where cells divide the most. Hence, leucopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anemia, mucositis, diarrhea, nausea, vomiting, and hair loss are among the most common adverse effects of chemotherapy.

As for the oral cavity, the most frequent complication tends to be mucositis, which affects 30-70% of patients treated with cytostatic drugs and 60-100% of patients treated with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and is a result of myeloablative chemotherapy. The term “mucositis” refers to lesions of the oral mucosa, involving damage of the epithelium as a result of chemo- or radiotherapy. Mucosal barrier injury (MBI) is a more precise term that is now in common use.

uszkodzenie bariery śluzówkowej (ang. *mucosal barrier injury* – MBI). Zmiany zapalne mogą być umiejscowione w obrębie jamy ustnej (ang. *oral MBI* – OMBI), jak również w dalszej części przewodu pokarmowego. OMBI charakteryzuje się: bólem, obrzękiem, obecnością błon rzekomych, nasilonym wytwarzaniem śluzu, zmniejszonym wytwarzaniem śliny, krwawieniem. Zmiany w jamie ustnej osiągają największe nasilenie w okresie najmniejszej liczby granulocytów we krwi i wraz z ich wzrostem stopniowo ustępują. Nasilenie zmian w jamie ustnej jest zwierciadlanym odbiciem nasilenia granulocytopenii. Do cytostatyków o najbardziej toksycznym działaniu na błonę śluzową należą: antracykliny, etopozyd, busulfan, duże dawki cytarabiny, metotreksat, fluorouracyl, daktynomycyna, chlormetyna, winblastyna i melfalan (4-7).

Etiologia *mucositis* jest skomplikowana i wieloczynnikowa. W trakcie leczenia przeciwnowotworowego uszkodzone komórki nabłonka jamy ustnej nie ulegają w porę regeneracji, wskutek czego dochodzi do powstania nadżerek i owrzodzeń w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, które stanowią otwarte wrota infekcji dla endo- i egzogennych patogenów. Sonis przedstawił hipotetyczny pięciofazowy model rozwoju *mucositis*, który składa się z faz: inicjacji, nadwrażliwości, wzmocnienia, owrzodzenia i gojenia. Kliniczne zaobserwowanie owrzodzeń w jamie ustnej jest dowodem przejścia *mucositis* w fazę czwartą, w której drobnoustroje jamy ustnej nasilają mukotoksyczny proces oraz stanowią ogromne zagrożenie dla pacjenta z obniżoną w wyniku leczenia cytostatycznego czynnością układu odpornościowego. Sonis przedstawił również morfologiczny czteroetapowy model *mucositis*, w którym wyróżnił fazy: zapalno-naczyniową, nabłonkową, nadżerkowo-bakteryjną i fazę gojenia (8, 9).

Czynniki ryzyka rozwoju *mucositis* są wieloaspektowe. Na przebieg *mucositis* w jamie ustnej mają wpływ następujące czynniki: wiek i płeć chorego, waga, stosowanie używek, stan zdrowia jamy ustnej i czynność gruczołów ślinowych, a także czynniki genetyczne. Czynniki ryzyka związane z terapią to: rodzaj leków, ich dawka, inne przyjmowane leki, rodzaj przeszczepu, ewentualne miejsce naświetlań (4-9).

## CEL PRACY

Celem pracy była ocena częstości występowania zmian o charakterze *mucositis* w jamie ustnej u dzieci w trakcie leczenia przeciwnowotworowego.

## MATERIAŁ I METODY

Do grupy badanej zakwalifikowano 52 dzieci w wieku 3-17,5 roku z rozpoznaną chorobą nowotworową, będących w trakcie leczenia przeciwnowotworowego w Klinice Hematologii, Onkologii i Transplantologii Dziecięcej. Badana grupa liczyła 22 dziewcząt i 30 chłopców. Średni wiek badanych wynosił:  $7,83 \pm 3,86$  roku. Do badań zakwalifikowano 37 pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego oraz 15 pacjentów z guzami litymi. Pacjenci leczeni byli zgodnie z zaleceniami Polskiej Grupy Pediatrycznej ds. Leczenia Białaczek i Chłoniaków oraz Polskiej Grupy Pediatrycznej

Inflammatory lesions may be situated within the oral cavity, whereby they are known as oral MBI (OMBI) or in further portions of the alimentary tract. OMBI presents with pain, swelling, presence of pseudomembrane, increased mucus production, decreased saliva production, and bleeding. Patients are most symptomatic when their granulocyte count is at its lowest, with lesions gradually resolving as it rises again. Hence, the severity of oral lesions reflects the level of neutropenia. Cytostatic agents of highest toxicity for the mucosa include anthracyclines, etoposide, busulfan, cytarabine, methotrexate, fluorouracil, dactinomycin, chlormethine, vinblastine and melphalan (4-7).

The aetiology of mucositis is multifactorial and complex. During antineoplastic therapy, the injured oral epithelial cells do not regenerate in time, leading to erosions and ulceration of the oral mucosa which then become an open gateway for endo- and exogenic pathogens. A hypothetical 5-stage pathologic model of mucositis was developed by Sonis, who identified the following phases: initiation, oversensitivity, amplification, ulceration and healing. Clinically visible ulceration in the mouth means that mucositis has transitioned to its phase 4 where microorganisms present in the oral cavity amplify the mutotoxic process, posing a serious risk for the patient whose immune response is down due to cytostatic therapy. Sonis came up also with a 4-stage morphological model of mucositis, dividing it into vascular-inflammatory, epithelial, bacterial-erosive, and healing phase (8, 9).

There risk factors for OMBI comprise multiple aspects. Its course is affected by the patient's age and sex, weight, use of stimulants, oral health status, activity of salivary glands, but also genetic predisposition. The risk factors associated directly with therapy include the type of drugs received, dosage, other medication, type of transplant, or the radiation site (4-9).

## AIM

The study was aimed at the evaluation of the prevalence of oral mucositis in paediatric patients treated for cancer.

## MATERIAL AND METHODS

A total of 52 children were enrolled for the study, aged 3-17.5 years, diagnosed with a neoplastic disease, and currently receiving antineoplastic therapy at the Hematology, Oncology and Paediatric Transplantology Clinic. The group comprised 22 girls and 30 boys. The mean age was  $7.83 \pm 3.86$ . 37 of the patients had haematologic

ds. Leczenia Guzów Litych. Dzieci w trakcie leczenia przeciwnowotworowego badane były trzykrotnie w czasie pobytu w szpitalu. Pierwsze badanie przeprowadzano w okresie pierwszych 7 dni od rozpoczęcia cyklu chemioterapii (T1), drugie badanie – 7-21 dni od rozpoczęcia leczenia (T2), trzecie badanie w okresie 21-30 dni od rozpoczęcia cyklu chemioterapii (T3). W badaniu klinicznym oceniano stan błony śluzowej jamy ustnej pod kątem występowania zmian o charakterze *mucositis*. Do oceny zmian o charakterze *mucositis* użyto pięciostopniowej skali zaproponowanej przez WHO:

- 0 – brak jakichkolwiek zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej,
- 1 – zaczerwienienie, zmiany rumieniowe oraz towarzyszące im uczucie bólu,
- 2 – zmiany rumieniowe, nadżerki, ból, możliwe przyjmowanie stałych pokarmów,
- 3 – rozległy rumień, owrzodzenia, silny ból, wymagana dieta płynna, pacjent nie może przyjmować pokarmów o stałej konsystencji,
- 4 – objawy ciężkiego zapalenia, pacjent nie może być żywiony doustnie, żywienie pozajelitowe.

Badania uzyskały pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie.

Wyniki badań poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem programu STATISTICA 10 (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Test ANOVA Friedmana został wykorzystany do porównania wyników w trzech pomiarach czasowych (T1, T2, T3). Testu U Manna-Whitneya użyto do porównania częstości występowania *mucositis* w dwóch grupach niezależnych, tj. w grupie dzieci z nowotworami układu krwiotwórczego i z guzami litymi. Różnice uznano za istotne statystycznie w przypadku wystąpienia poziomu istotności  $p < 0,05$ .

## WYNIKI

W badaniu 1 (T1), tj. w okresie 7 dni od rozpoczęcia chemioterapii, u 17,31% dzieci z grupy badanej stwierdzono w jamie ustnej zmiany o charakterze *mucositis*. U 15,38% dzieci stwierdzono *mucositis* I stopnia według klasyfikacji WHO, a u 1,92% badanych – *mucositis* II stopnia według WHO. W badaniu 2 (T2), tj. w okresie 7-21 dni od rozpoczęcia chemioterapii, zmiany zapalne w jamie ustnej o charakterze *mucositis* zaobserwowano u 48,08% badanych dzieci. I stopień *mucositis* według WHO stwierdzono u 5,77% dzieci, II stopień *mucositis* według WHO u 28,84% dzieci. U 13,46% badanych dzieci, tj. u 7 dzieci, stwierdzono w jamie ustnej zmiany o charakterze *mucositis* III stopnia według klasyfikacji WHO. W badaniu 3 (T3), tj. w okresie 21-30 dni od rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego, zmiany w jamie ustnej o charakterze *mucositis* stwierdzono u 40,39% pacjentów. U 32,69% dzieci zaobserwowano I stopień *mucositis* według WHO, a u 7,69% – II stopień *mucositis* według WHO (tab. 1).

W grupie dzieci z nowotworami hematologicznymi zmiany o charakterze *mucositis* w jamie ustnej zaobserwowano u 18,92% dzieci w badaniu 1 (T1), u 45,95% dzieci w badaniu 2 (T2) i u 35,14% dzieci w badaniu 3 (T3). W badaniu 1

malignancies and 15 had solid tumours. Treatment was according to the guidelines of the Polish Paediatric Group for Treatment of Leukaemia and Lymphomas and the Polish Paediatric Group for Treatment of Solid Tumours. The patients were evaluated 3 times during their hospitalization. The first examination took place within the initial 7 days since chemotherapy onset (T1), the second on day 7-21 (T2), and the third (T3) – on day 21-30. The oral mucosa was evaluated in clinical examination to screen for mucositis lesions. A 5-grade WHO scale was used to evaluate the mucosa:

- 0 – no pathological lesions of the oral mucosa,
- 1 – redness, erythema, soreness,
- 2 – erythema, erosions, soreness, solid diet tolerated,
- 3 – extensive erythema, ulcerations, acute pain, liquid diet only,
- 4 – symptoms of severe inflammation, oral alimentation not possible, parenteral feeding necessary.

The study was approved by the Bioethics Committee of the Medical University in Lublin.

The results have been subjected to statistical analysis using STATISTICA 10 software (StatSoft Inc., Tulsa, USA). Friedman ANOVA test was applied to compare the results of evaluation at different times (T1, T2, T3). Mann-Whitney U-test was used to compare the prevalence of mucositis in two independent groups, e.g. the group of patients with haematologic malignancies and the group of patients with solid tumours.  $P < 0.05$  was assumed as significance threshold.

## RESULTS

Examination 1 (T1), conducted within 7 days from the onset of therapy, revealed mucositis in 17.31% of children covered by the study. In 15.38% of children, mucositis Grade 1 according to WHO mucositis grading system, and in 1.92% mucositis Grade 2 according to WHO was found. In examination 2 (T2), performed 7-21 days from the onset of therapy, inflammatory lesions were observed in 48.08% of the studied children. Mucositis Grade 1 according to WHO was identified in 5.77% of the patients, Grade 2 in 28.84%, and Grade 3 in 13.46% (7 patients). In evaluation 3 (T3), carried out 21-30 days from the onset of therapy, mucositis was revealed in 40.39% of the patients. 32.69% exhibited mucositis grade 1, and mucositis Grade 2 in 7.69% (tab. 1).

In the group of children with haematologic malignancies, oral mucositis was found in 18.92% on examination 1 (T1), 45.95% of the children on examination 2 (T2), and in 35.14% on examination 3 (T3). In examination 1, 16.22% of the patients were diagnosed with Grade 1 mucositis

**Tab. 1.** Częstość występowania zmian o charakterze *mucositis* według WHO w badanej grupie w badaniu 1 (T1), badaniu 2 (T2) i w badaniu 3 (T3)

		Stopień <i>mucositis</i> według WHO									
		0		I°		II°		III°		IV°	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Grupa badana N = 52	T1	43	82,69	8	15,38	1	1,92	0	0	0	0
	T2	27	51,92	3	5,77	15	28,84	7	13,46	0	0
	T3	31	59,61	17	32,69	4	7,69	0	0	0	0

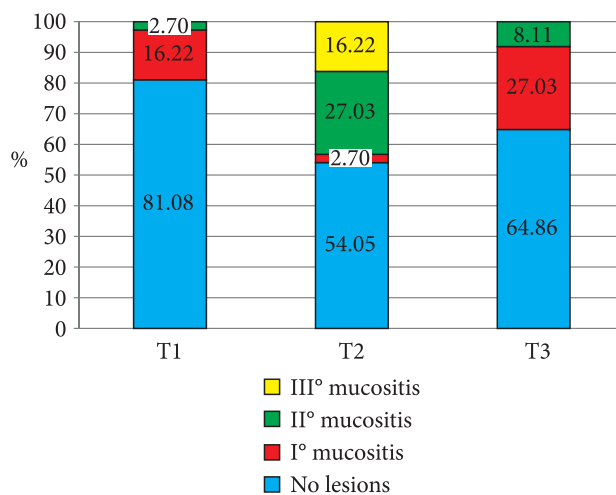
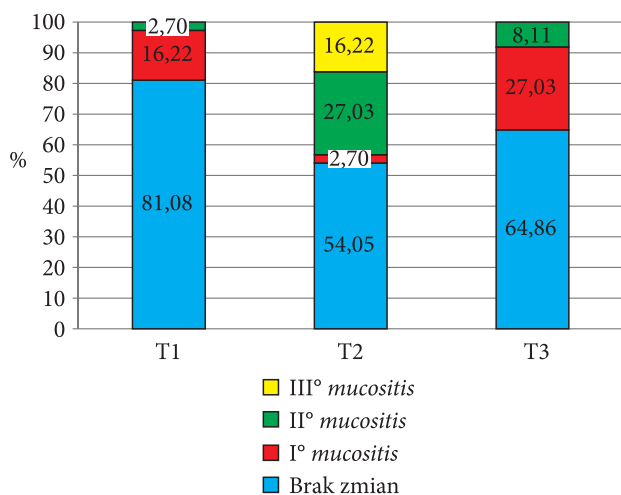
**Tab. 1.** Prevalence of oral mucositis graded according to WHO classification in the group covered by the study found in examination 1 (T1), examination 2 (T2), and examination 3 (T3)

		Mucositis grade according to WHO									
		0		I°		II°		III°		IV°	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Studied group N = 52	T1	43	82.69	8	15.38	1	1.92	0	0	0	0
	T2	27	51.92	3	5.77	15	28.84	7	13.46	0	0
	T3	31	59.61	17	32.69	4	7.69	0	0	0	0

u 16,22% dzieci rozpoznano I stopień *mucositis* według WHO, a u 2,7% dzieci – II stopień *mucositis* według WHO. W badaniu 2 u dzieci najczęściej obserwowano II stopień *mucositis* według WHO (27,03%), a następnie zmiany typowe dla III stopnia *mucositis* według WHO (16,22%). W badaniu 3 u 27,03% dzieci stwierdzono I stopień *mucositis* według WHO, a u 8,11% dzieci – II stopień *mucositis* według WHO (ryc. 1).

according to WHO, and 2.7% children were diagnosed with Grade 2 mucositis. Examination 2 most typically revealed mucositis Grade 2 (27.03%), and Grade 3 (16.22%). Examination 3 (T3) showed mucositis Grade 1 in 27.03% of the patients, and Grade 2 in 8.11% of the children (fig. 1).

In the solid tumour group, mucositis was identified in 13.33% of the children in examination 1 (T1), in 33.33% of



**Ryc. 1.** Występowanie zmian o charakterze *mucositis* w grupie dzieci z nowotworami hematologicznymi w badaniu 1 (T1), badaniu 2 (T2) i w badaniu 3 (T3)

**Fig. 1.** Prevalence of oral mucositis on examination 1 (T1), examination 2 (T2), and examination 3 (T3) in children with haematologic malignancies

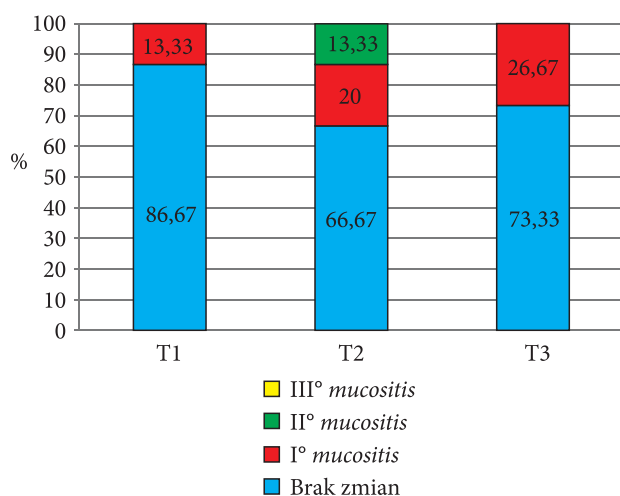
W grupie dzieci z guzami litymi zmiany o charakterze *mucositis* stwierdzono u 13,33% dzieci w badaniu 1 (T1), u 33,33% w badaniu 2 (T2) i u 26,67% w badaniu 3 (T3). W badaniu 1, jak również w badaniu 3 u wszystkich dzieci ze zmianami zapalnymi na błonie śluzowej rozpoznawano I stopień *mucositis* według klasyfikacji WHO. W badaniu 2 u 20% dzieci stwierdzono I stopień *mucositis* według WHO, a u 33,33% zaobserwowano zmiany charakterystyczne dla II stopnia *mucositis* według WHO (ryc. 2).

Analiza statystyczna z wykorzystaniem testu ANOVA Friedmana wykazała istotne różnice w nasileniu zmian typu *mucositis* w trzech pomiarach czasowych (T1, T2, T3) z największą intensywnością zmian w badaniu T2 (ANOVA Friedmana = 39,1034;  $p = 0,0001$ ), co ilustruje rycina 3.

Ponadto, analiza statystyczna z użyciem testu U Manna-Whitneya wykazała istotnie częstsze występowanie zmian o charakterze *mucositis* u dzieci z nowotworami hematologicznymi niż u dzieci z guzami litymi w badaniu 2 (T2) ( $Z = -2,8075$ ;  $p = 0,0049$ ) i w badaniu 3 (T3) ( $Z = -2,2016$ ;  $p = 0,0277$ ).

## DYSKUSJA

Według Sonis *mucositis* jest najczęstszym powikłaniem cytotoksycznego leczenia przeciwnowotworowego obserwowanym w jamie ustnej. W grupie wysokiego ryzyka rozwoju *mucositis* znajdują się pacjenci przygotowujący do przeszczepu szpiku kostnego, poddani naświetlaniu całego ciała, pacjenci w fazie indukcji leczenia przeciwbiałaczkowego oraz pacjenci z nowotworami głowy i szyi. Według doniesień z piśmiennictwa pacjenci z nowotworami układu krwiotwórczego są bardziej narażeni na rozwój *mucositis* niż pacjenci z guzami litymi, co potwierdzają również wyniki badań własnych (8, 9).



Ryc. 2. Występowanie zmian o charakterze *mucositis* w grupie dzieci z guzami litymi w badaniu 1 (T1), badaniu 2 (T2) i w badaniu 3 (T3)

children on examination 2 (T2), and in 27.67% of the children on examination 3 (T3). In examination 1 and 3, all the patients with mucositis had Grade 1 lesions, whereas in examination 2, 20% of the children showed Grade 1 mucositis, and 33.33% had lesions characteristic for mucositis Grade 2 (fig. 2).

Statistical analysis using Friedman's ANOVA test demonstrated significant differences in the severity of mucositis found at 3 different times (T1, T2, T3), with the most severe lesions found at T2 (Friedman's ANOVA = 39.1034;  $p = 0.0001$ ), as shown in figure 3.

Also, statistical analysis using Mann-Whitney U-test showed the prevalence of oral mucositis in children with haematologic malignancies to be significantly higher than in children with solid tumours in examination 2 (T2) ( $Z = -2.8075$ ;  $p = 0.0049$ ) and examination 3 (T3) ( $Z = -2.2016$ ;  $p = 0.0277$ ).

## DISCUSSION

According to Sonis, mucositis is one of the most prevalent side effects of cytotoxic antineoplastic treatment found in the oral cavity. The group at high risk for mucositis includes patients who receive conditioning regimen for bone marrow transplant, total body irradiation (TBI), leukaemia remission induction therapy, and patients with head and neck cancers. According to the available literature reports, patients with haematologic malignancies are more prone to developing mucositis than patients with solid tumours, as was also confirmed by our study results (8, 9).

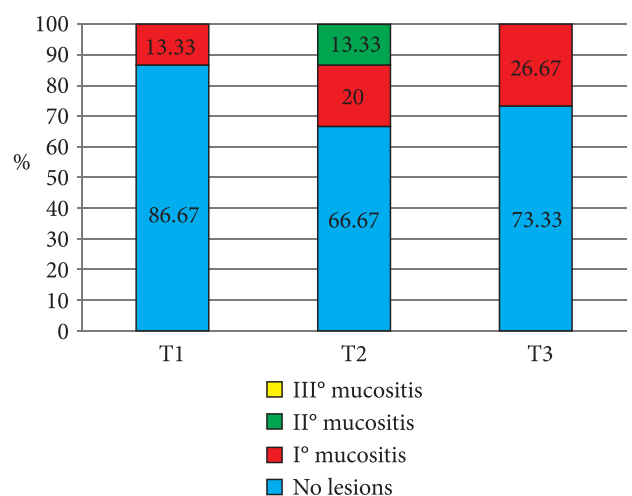
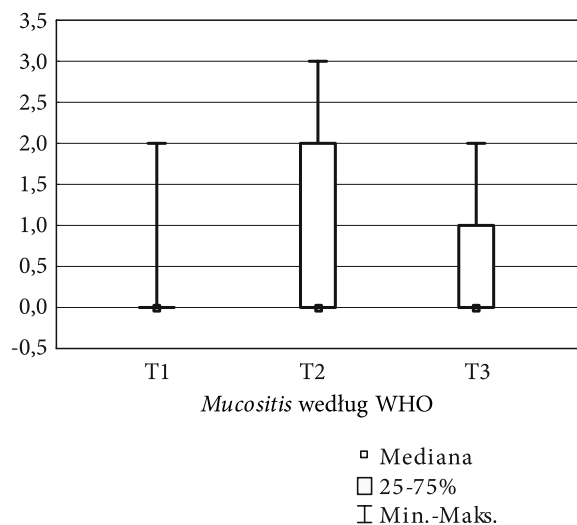


Fig. 2. Prevalence of oral mucositis found on examination 1 (T1), examination 2 (T2), and examination 3 (T3) in children with solid tumours



Ryc. 3. Występowanie zmian *mucositis* w trzech pomiarach czasowych (T1, T2, T3)

Zmiany typu *mucositis* najczęściej trwają w jamie ustnej przez okres 3 tygodni, pojawiają się w ciągu 3-5 dni od rozpoczęcia chemioterapii, a największe ich nasilenie przypada na 7.-14. dzień terapii, co jest zgodne z własnymi obserwacjami. Następnie, jeśli nie dojdzie do wtórnej infekcji, powoli ustępują. Badania licznych autorów udowodniły także, że intensywność zmian typu *mucositis* jest ściśle związana ze stopniem mielosupresji, a najbardziej zaawansowane zmiany zapalne typu *mucositis* obserwowane są w jamie ustnej w okresie największego spadku liczby granulocytów obojętnochłonnych (10, 11). Według Sonis najbardziej zaawansowane zmiany zapalne o charakterze *mucositis* obserwuje się 3-4 dni przed szczytem neutropenii, który zwykle przypada około 14. dnia po rozpoczęciu chemioterapii (12, 13). W badaniach własnych największe nasilenie zmian typu *mucositis* w jamie ustnej zaobserwowano pomiędzy 7. a 21. dniem od rozpoczęcia cyklu chemioterapii.

W badaniach własnych *mucositis* zaobserwowano u 48,08% badanych dzieci z neutropenią w trakcie intensywnej wielolekowej chemioterapii. Zgodnie z piśmiennictwem częstość występowania *mucositis* zależy od rodzaju zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego. W przypadku konwencjonalnej radioterapii wynosi 97%, a w skojarzonej radiochemioterapii – 89% (14). Według Filicko i wsp. *mucositis* rozwija się u 90-100% pacjentów poddanych agresywnej mielosupresyjnej chemioterapii (15). W badaniach Elting i wsp. u 51% pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych lub chłoniaków zaobserwowano zmiany w jamie ustnej typu *mucositis* (16). Szacuje się, że u 20-49% pacjentów rozwinię się *mucositis* na jakimś etapie leczenia przeciwnowotworowego. Ryzyko pojawienia się zmian typu *mucositis* wzrasta z każdym kolejnym przebyłym cyklem chemioterapii (8, 9, 12, 13). W badaniach różnych autorów częstość występowania *mucositis* u pacjentów poddanych terapii mieloablacyjnej

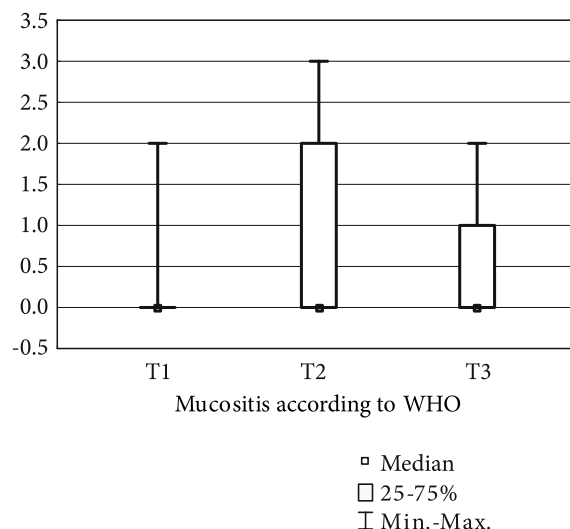


Fig. 3. Prevalence of oral mucositis in time (T1, T2, T3)

The duration of oral mucositis is approximately 3 weeks, with symptoms evident within 3-5 days from the onset of chemotherapy and peaking on days 7-14 of therapy (as was also the case for the patients in our study). Unless infected, the lesions then gradually resolve. Studies by multiple authors have also demonstrated the severity of oral mucositis to be closely related to the degree of myelosuppression involved, with the most severe lesions presenting in the period when the neutrophil count plummets to its lowest (10, 11). According to Sonis, mucositis peaks 3-4 days prior to neutropenia peak that usually occurs approximately 14 days into therapy (12, 13). In our study, the most severe lesions were observed between day 7 and 21 of chemotherapy.

We found mucositis in 48.08% of the patients affected with neutropenia related to intensive multidrug chemotherapy. According to the literature of the subject, the prevalence of neutropenia depends on the type of the antineoplastic treatment administered. For conventional radiotherapy it amounts to 97%, whereas for combination therapy comprising radio- and chemotherapy – 89% (14). According to Filicko et al., mucositis develops in 90-100% of patients undergoing aggressive myelosuppressive chemotherapy (15). In a study by Elting et al., 51% of patients treated with chemotherapy for solid tumours or lymphomas suffered from oral mucositis (16). It is estimated that 20-49% of patients develop mucositis at some stage of their antineoplastic therapy. The risk for mucositis increases with every received chemotherapy cycle (8, 9, 12, 13). In studies by various authors, the prevalence of mucositis in patients undergoing myeloablative therapy prior to

przed przeszczepem szpiku kostnego jest szacowana na 70-100% (17). Częstość występowania *mucositis* u dzieci onkologicznych była oceniana przez różnych autorów na 100% (18), 62% (19), 52% (20), 31% (21) i 27% (22).

W badaniach Cheng i wsp. u 38% dzieci z nowotworami układu krwiotwórczego i u 55% dzieci z guzami litymi zaobserwowano zmiany wrzodziejące na błonie śluzowej jamy ustnej w trakcie trwania chemioterapii. Około połowa pacjentów, u których rozwinęły się zmiany zapalne, leczona była metotreksatem. Większość zmian zlokalizowanych było w obrębie błony śluzowej policzków (62%) i warg (35%) (23). Karolewska i wsp. badali występowanie *mucositis* i stężenie czynników obronnych w ślinie u dzieci w wieku 2-19 lat chorych na białaczkę. *Mucositis* stwierdzono u 28% pacjentów leczonych chemioterapią i 63,3% pacjentów po transplantacji macierzystych komórek krwiotwórczych. U pacjentów po przeszczepie szpiku autorzy najczęściej stwierdzali III i IV stopień zaawansowania *mucositis* według WHO, natomiast w grupie dzieci otrzymujących standardową chemioterapię najczęściej obserwowano II stopień zaawansowania *mucositis*, co jest zgodne z własnymi obserwacjami (24). W badaniach Karolewskiej i wsp. przeprowadzonych w grupie dzieci chorych na białaczkę zmiany na błonie śluzowej występowały u 75% badanych. Największy procent stanowiły zmiany związane z działaniem ubocznym cytostatyków o charakterze *mucositis* (41,25%) (25). Pels w swoich badaniach zaobserwowała rumień błony śluzowej jamy ustnej u 35% badanych dzieci z ALL, nadżerki błony śluzowej u 40% badanych dzieci, a owrzodzenia błony śluzowej u 4% dzieci z ALL (26). Konopka i wsp. badali stan jamy ustnej u 31 dzieci w wieku 3-18 lat, chorych na białaczkę, będących w trakcie leczenia przeciwnowotworowego. W ostrej białaczce limfoblastycznej autorzy najczęściej obserwowali *mucositis* stopnia II oraz złuszczone zapalenie warg, w ostrej białaczce nielimfoblastycznej najbardziej charakterystyczne były zmiany rozrostowe dziąseł. Zmiany na błonie śluzowej występowały u ponad 48% badanych. Zmiany typu *mucositis* stopnia II występowały wyłącznie w ALL, *mucositis* stopnia I i II rozpoznawano w ALL i ANLL (27). Anirudhan i wsp. prowadzili badania nad etiologią *mucositis* w grupie dzieci w wieku od 6 miesięcy do 15 lat chorych na ALL z obecnymi zmianami na błonie śluzowej jamy ustnej. Ogółem zanotowano 100 epizodów *mucositis* u 70 pacjentów. Autorzy zaobserwowali najwięcej epizodów *mucositis* podczas fazy indukcyjnej leczenia przeciwnowotworowego. I stopień *mucositis* według WHO zanotowano u 37% badanych, II stopień – u 30%, III stopień – u 23%, a IV stopień – u 10% pacjentów (28).

## WNIOSKI

Na podstawie obserwacji własnych popartych doniesieniami z piśmiennictwa stwierdzono, że zmiany o charakterze *mucositis* są bardzo częstym powikłaniem terapii przeciwnowotworowej stwierdzanym w jamie ustnej u dzieci i występują istotnie częściej u dzieci z nowotworami układu krwiotwórczego niż u dzieci z guzami litymi. Największe nasilenie zmian na błonie śluzowej jamy ustnej zaobserwowano

bone marrow transplant is estimated at 70-100% (17). The prevalence of mucositis in paediatric cancer patients has been estimated by various authors at 100% (18), 62% (19), 52% (20), 31% (21) and 27% (22).

In a study by Cheng et al., 38% children with haematologic malignancies and 55% children with solid tumors exhibited ulcerating mucosal lesions while receiving chemotherapy. Approximately half of the patients who developed inflammatory lesions were treated with methotrexate. The majority of the lesions were situated in the buccal (62%) and labial mucosa (35%) (23). Karolewska et al. studied the prevalence of mucositis and the concentration of protective agents in the saliva of children aged 2-19 years diagnosed with leukaemia. Mucositis was identified in 28% of patients treated with chemotherapy and 63.3% of patients who had undergone HSCT. HSCT patients most commonly showed mucositis Grade 3 and Grade 4, whereas in the standard chemotherapy group – mucositis Grade 2, which is consistent with our study results (24). In a study by Karolewska et al., carried out in a group of children with leukaemia, oral lesions in the mucosa were found in 75% of the participants, with the largest proportion of them being mucositis lesions related to the side effects of cytostatic drugs (41.25%) (25). In her study, Pels identified erythema of the oral mucosa in 35% of children with ALL, mucosal erosions in 40% of the participants, and mucosal ulceration in 4% of children with ALL (26). Konopka et al. evaluated the oral cavity in 31 leukaemia patients aged 3-18 receiving antineoplastic treatment. In acute lymphoblastic leukaemia, mucositis Grade 2 and exfoliative cheilitis were the most commonly found, whereas ANLL was characterized by the presence of gingival enlargement. Mucosal lesions were observed in over 48% of the patients. Mucositis Grade 2 was present in ALL only, while mucositis Grade 1 and 2 – in ALL and ANLL (27). Anirudhan et al. studied the aetiology of mucositis in a group of children aged 6 months to 15 years diagnosed with ALL and exhibiting oral mucositis. Overall, 100 episodes of mucositis were noted in 70 patients. The majority of them occurred during leukaemia remission induction therapy. Mucositis Grade 1 was revealed in 37% of the patients covered by the study, Grade 2 in 30%, grade 3 in 23%, and Grade 4 in 10% (28).

## CONCLUSIONS

Based on our study results confirmed by the available literature reports, mucositis has been determined to be a very common adverse effect of antineoplastic therapy in paediatric patients, and to be significantly more prevalent in children with haematologic malignancies than in



w okresie pomiędzy 7. a 21. dniem chemioterapii, kiedy z reguły dochodzi do największych spadków liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi i najcięższych postaci neutropenii. *Mucositis* zwiększa ryzyko bakteriemii, posocznicy, infekcji systemowych; może być przyczyną przerwania lub ograniczenia chemioterapii, wydłuża czas hospitalizacji i zwiększa koszty leczenia, obniżając tym samym jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową. Ze względu na częste powikłania terapii przeciwnowotworowej występujące w jamie ustnej dzieci z chorobą nowotworową powinny być objęte specjalistyczną opieką stomatologiczną przez cały okres leczenia przeciwnowotworowego przy ścisłej współpracy lekarzy stomatologów z zespołem lekarzy hematologów i onkologów dziecięcych.

children with solid tumours. Oral mucositis peaks between days 7 and 21 of chemotherapy, when neutrophil count tends to reach its lowest level, and neutropenia is the most severe. Mucositis increases the risk for bacteraemia, sepsis and systemic infections, and thus may result with discontinued or limited chemotherapy regimen, longer hospitalization time and higher treatment costs, entailing lower quality of life for cancer patients. As oral sequelae of antineoplastic therapy are very common, children with cancer should be covered with specialist dental care for the entire period of antineoplastic therapy, involving close collaboration of dentists with the haematologic and oncologic team.

#### KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów  
None

#### ADRES DO KORESPONDENCJI CORRESPONDENCE

\*Katarzyna Olszewska  
Katedra i Zakład Stomatologii Wieku  
Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny  
w Lublinie  
ul. Karmelicka 7, 20-081 Lublin  
tel. +48 693-129-190  
olszewskakm@interia.pl

#### PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

1. Kaatsh P: Cancer in Childhood. *Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev* 2010; 36(4): 277-285.
2. Kowalczyk JR: *Epidemiologia nowotworów złośliwych u dzieci.* [W:] Chybicka A, Sawicz-Birkowska K (red.): *Onkologia i hematologia dziecięca.* PZWL, Warszawa 2008: 5.
3. Kowalczyk JR: Standardy postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobach nowotworowych wieku dziecięcego. *Pediatr Dypł* 2007; 11: 108-110.
4. Cioch M: Uszkodzenie bariery śluzówkowej w następstwie intensywnego leczenia cytostatycznego. *Onkol Pol* 2001; 4(2): 85-89.
5. Keefe DM: Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109(5): 820-831.
6. Miller CR, McLeod HL: Pharmacogenomics of cancer chemotherapy-induced toxicity. *J Support Oncol* 2007; 5(1): 9-14.
7. Peterson DE: New Strategies for oral mucositis management in cancer patients. *J Support Oncol* 2006; 4 (suppl. 1): 433-439.
8. Sonis ST: Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009; 45(12): 1015-1020.
9. Sonis ST: Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs* 2004; 20(1): 11-15.
10. Dale DC, Crawford J, Lyman G: Chemotherapy-induced neutropenia and associated complications in randomized clinical trials: an evidence-based review. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 410a.
11. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC: Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001; 51(5): 290-315.
12. Sonis ST: Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007; 5: 3-11.
13. Sonis ST, Fey EG: Oral complications of cancer therapy. *Oncology* 2002; 16: 680-695.
14. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB et al.: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003; 66: 253-262.
15. Filicko J, Lazarus HM, Flomenbeg N: Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 1-10.
16. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB: The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 2003; 98: 1531-1539.
17. Worthington HV, Clarkson JE, Eden TOB: Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 17: 4.
18. Williams MC, Martin MV: A longitudinal study of the effects on the oral mucosa of treatment for acute childhood leukaemia. *Int J Paediatr Dent* 1992; 2: 73-79.

19. Herlofson BB, Norman-Pederson K, Redfors M, Fossa SD: Oral mucosa side effects of cytotoxic chemotherapy of testicular cancer. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 523-526.
20. Bonnaure-Mallet M, Bunetel L, Tricot-Doleux S et al.: Oral complications during treatment of malignant diseases in childhood: effects of tooth brushing. *Eur J Cancer* 1998; 34(10): 1588-1591.
21. Kamp AA: Neoplastic diseases in a paediatric population: a survey of the incidence of oral complications. *Pediatr Dent* 1998; 10: 25-29.
22. Scully C, MacFarlane TW: Orofacial manifestations of childhood malignancy: clinical and microbiological findings during remission. *J Dent Child* 1983; 50: 121-125.
23. Cheng KK, Chang AM, Yuen MP: Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy: a randomized crossover trial comparing two protocols of oral care. *Eur J Cancer* 2004; 40(8): 1208-1216.
24. Karolewska E, Kozłowski Z, Szulc M: Poziomy nieswoistych czynników obronnych śliny u dzieci z białaczkami – doniesienie wstępne. *Czas Stomatol* 2003; 6: 403-409.
25. Karolewska E, Kozłowski Z, Konopka T, Mendak M: Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu białaczek u dzieci – obraz kliniczny. *Dent Med Probl* 2004; 41(4): 675-681.
26. Pels E: Oral mucositis in children suffering from acute lymphoblastic leukemia. *Współcz Onkol* 2012; 16(1): 12-15.
27. Konopka T, Mendrela E, Norowska M: Zmiany w jamie ustnej w przebiegu białaczek u dzieci. *Czas Stomatol* 2001; 4: 217-225.
28. Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I et al.: Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr* 2008; 45(1): 47-51.

**nadesłano/submitted:**

18.01.2017

**zaakceptowano do druku/accepted:**

15.02.2017