

Anna Waško-Grabowska, Piotr Rzepecki, Sylwia Oborska,
Krzysztof Gawroński, Justyna Barzał, Beata Młot

Received: 04.03.2011

Accepted: 22.03.2011

Published: 29.04.2011

Strategie postępowania w profilaktyce i leczeniu zapalenia jamy ustnej u chorych poddawanych chemioterapii wysokodawkowej z następowym przeszczepianiem macierzystych komórek krwiotworzenia

Prophylaxis and treatment of oral mucositis after high dose chemotherapy before haematopoietic stem cell transplantation

Ośrodek Przeszczepiania Szpiku Kliniki Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny. Kierownik: prof. nadzw. dr hab. n. med. Piotr Rzepecki
Adres do korespondencji: Anna Waško-Grabowska, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel./faks: 22 681 65 59, 22 610 30 98,
e-mail: anna.wasko@autograf.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wstęp: Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (OM) postrzegane jest jako jedno z najcięższych powikłań chemioterapii wysokodawkowej (HSCT) z następowym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotworzenia. W profilaktyce i leczeniu OM stosowanych jest wiele substancji, jednak skuteczność jedynie nielicznych znalazła potwierdzenie w badaniach klinicznych. Ocenialiśmy skuteczność płukanek preparatu przesyconego fosforanu wapnia (Caphosol®) w profilaktyce OM. **Materiał i metoda:** W badaniu wzięło udział 31 dorosłych chorych poddanych HSCT wg schematu BEAM. U tych chorych w profilaktyce i leczeniu stosowany był płyn do płukania ust Caphosol®. Analizie poddano: ciężkość OM, ocenianą w pięciostopniowej skali WHO, czas trwania OM, zapotrzebowanie na opioidowe leki przeciwbólowe, konieczność żywienia pozajelitowego. Trzydziestu pacjentów ukończyło badanie, jeden zmarł z powodu niewydolności wielonarządowej. Grupę kontrolną (historyczną) stanowiło 18 pacjentów z czasów, gdy Caphosol® nie był dostępny. **Wyniki:** W grupie badanej zaobserwowano znamienne statystycznie spadki ciężkości i skrócenie czasu trwania OM w porównaniu z grupą kontrolną. Obniżyło się również zapotrzebowanie na opiaty. Pacjenci nie wymagali żywienia pozajelitowego. **Wnioski:** Wydaje się, iż Caphosol® jest lekiem skutecznym w profilaktyce i leczeniu OM po HSCT. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Słowa kluczowe: chemioterapia wysokodawkowa, Caphosol®, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, autotransplantacja, leczenie wspomagające

Summary

Introduction: Oral mucositis is a common complication of high-dose chemotherapy and radiotherapy followed by hematopoietic stem-cell support (HSCT). We evaluated the efficacy and safety of calcium phosphate mouth rinse (Caphosol®) for prevention and reduction of severity and duration of oral mucositis in patients treated with HSCT. **Materials and methods:** Thirty-one patients with haematological malignancies (13-NHD, 18-HD) were treated with Caphosol® for prevention of OM during HSCT procedures. All patients received autologous haematopoietic stem cells. The source of graft was peripheral blood. Oral mucositis was assessed with the use of the five-grade World Health Organization (WHO) oral-toxicity scale. Oral mucositis was evaluated daily after the beginning of transplantation procedure until discharge from the BMT Unit. The number of days with painkillers and total parenteral nutrition were estimated. One patient died because of multiorgan dysfunction. Control group was composed of patients, who had been treated with HSCT previously, before Caphosol® was available. **Results:** In comparison with control group, treatment with Caphosol® was associated with the significant reduction of the incidence of oral mucositis in II-IV degrees, duration of oral mucositis, days with morphine and with total parenteral nutrition. No side effects were observed. **Conclusions:** Calcium phosphate mouth rinse is a very promising medicine for prevention of oral mucositis for patients treated with high dose chemotherapy supported with hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: high dose chemotherapy, Caphosol®, oral mucositis, autotransplantation, supportive care

WSTĘP

W 1998 roku Sonis podważył dotychczas obowiązujący dogmat, według którego zmiany zapalne śluzówek powstają na skutek niewybiórczego uszkodzenia przez chemio- lub radioterapię szybko dzielących się komórek podstawnych nabłonków. Rzeczywistość okazała się zdecydowanie bardziej skomplikowana⁽¹⁾. Opisano podzielone na pięć etapów powstawanie i rozwój zapalenia błony śluzowej. W fazie inicjacji dochodzi do uszkodzenia DNA komórek nabłonka i tkanki podśluzówkowej oraz – co wydaje się istotniejsze – powstawania wolnych rodników tlenu. Druga faza to etap sygnałowy. Chemioterapia, radioterapia oraz aktywne formy tlenu inicjują serię zdarzeń, wzajemnie na siebie wpływających. Powodują dalsze uszkodzenie DNA, prowadzące do śmierci komórki. Aktywują również szereg czynników transkrypcyjnych (p53, NF-κB, wpływający na ekspresję co najmniej 200 genów). Dochodzi wówczas do wzmoczonej syntezy cytokin stanu zapalnego oraz modulatorów cytokin (TNF-α, interleukina 1β, interleukina 6, COX-2, dysmutaza nadtlenkowa, syntetaza NO)⁽²⁾. Należy podkreślić, iż zasadniczym efektem działania NF-κB w prawidłowych komórkach jest apoptoza. Do kolejnych zniszczeń dochodzi w wyniku bezpośredniego uszkodzenia błon komórkowych przez chemio- czy radioterapię, co powoduje zwiększenie stężenia ceramidów. Cytotoksyczna terapia uszkadza także fibroblasty tkanki podśluzówkowej, dochodzi do fibrylizacji, a to z kolei stymuluje makrofagi do produkcji metaloproteinaz⁽³⁾. Opisane procesy zachodzą w ciągu kilku sekund od zastosowania radio- czy chemioterapii. W fazie trzeciej – amplifikacji sygnału – gromadzą się w warstwie podśluzówkowej cytokiny stanu zapalnego na zasadzie dodatniego sprzężenia zwrotnego wzmacniają pierwotnie indukowane sygnały. Na przykład TNF-α aktywuje drogę sygnałową zależną od NF-κB

oraz szlak sfingomielinaza/ceramidy, kaspazę, MAPK (*miogen-activated protein kinase*), COX-2 oraz szlak kinazy tyrozynowej. Na skutek utraty ciągłości błony śluzowej dochodzi do wytworzenia owrzodzeń, które są szybko zasiedlane przez bakterie jamy ustnej. Nasila to natężenie procesu zapalnego – produkty ściany bakterii (lipopolisacharydy, kwas lipotejchowy, antygeny ściany komórki i α-glukany) penetrują do bogatej w makrofagi podśluzówki, przez co są one pobudzane do dalszej sekrecji cytokin prozapalnych. U pacjentów w neutropenii istnieje ryzyko, że nieuszkodzone bakterie mogą wniknąć do naczyń w błonie podśluzowej, co w konsekwencji może prowadzić do bakteriemii czy sepsy. Istnieje pogląd, iż sygnały płynące z podśluzówkowej macierzy komórkowej rozpoczynają proliferację, migrację i różnicowanie się komórek nabłonka i przywrócenie ciągłości błony śluzowej – faza gojenia trwa około 2-3 tygodni w przypadku niepowikłanego stanu zapalnego.

Klinicznie OM u pacjentów poddanych chemioterapii zwykle rozpoczyna się 3-5 dni po podaniu leku – najpierw pojawiają się rumień, obrzęk, uczucie pieczenia oraz zwiększona wrażliwość na ciepłe lub ostre napoje i pokarmy. Kulminację osiąga 6-12 dni po transplantacji. Obszary rumieniowe mogą przejść w zmiany złuszczeniowe, a następnie w bolesne owrzodzenia, z następowym wytworzeniem błon rzekomych⁽⁴⁾. Dotyczy to według różnych źródeł 70-99% pacjentów⁽⁵⁻⁷⁾ poddanych chemioterapii wysokodawkowej z następowym przeszczepianiem macierzystych komórek krwiotworzenia (HSCT). W celu zobjektywizowania stopnia ciężkości OM stosowanych jest wiele skal, najbardziej popularną wydaje się czterostopniowa skala WHO (tabela 1).

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest jednym z najczęstszych, najbardziej uciążliwych i najkosztowniejszych powikłań HSCT. Wykazano zależność pomiędzy rozwojem OM a podwyższonym ryzykiem rozwoju infekcji, wzrostem umieralności oraz większą często-

Wapń	Fosforany
Procesy zapalne	Budulec zewnątrz- i wewnątrzkomórkowych związków organicznych zawierających fosfor
Chemotaksja leukocytów	Składnik błony śluzowej
Synteza prostaglandyn (szlak powstawania bólu)	Utrzymywanie obojętnego pH
Kaskada krzepnięcia: • produkcja tlenu azotu • hamowanie płytek krwi • rozkurcz ściany naczyniowej • powstawanie fibryny (główna rola)	Pomaga w zachowaniu struktury zębów
Transdukcja sygnałów wewnątrzkomórkowych: • procesy naprawcze w tkankach • wzrost i metabolizm komórek	
Wysokie stężenie wapnia i fosforanów pozwala ich jonom na: • dyfuzję do wnętrza komórek nabłonka • rozprzestrzenianie się w obrębie uszkodzeń błony śluzowej	

Tabela 1. Potencjalne mechanizmy działania *Caphosolu*^{®(20)}

ścią parenteralnego stosowania opioidów oraz żywienia pozajelitowego. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz infekcje wywołane mikroorganizmami z jamy ustnej są główną przyczyną zgonów wśród pacjentów poddawanych przeszczepianiu szpiku, jest również jedną z najważniejszych przyczyn zgłaszanego przez pacjentów bólu⁽⁸⁻¹⁰⁾.

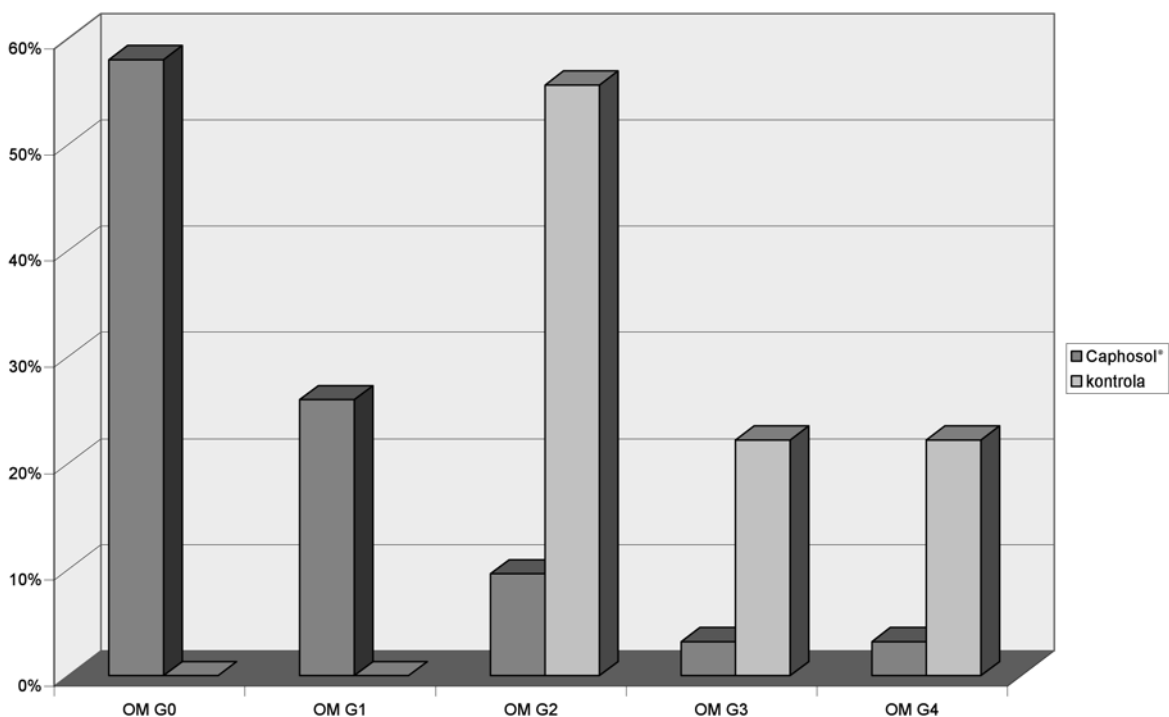
Bolwell i wsp. wykazali, iż do czynników ryzyka rozwoju zapalenia błony śluzowej jamy ustnej po przeszczepieniu autologicznych komórek krwiotwórczych należą:

- uprzednio stosowana radioterapia;
- chłoniak niezrnowodny, jako przyczyna wykonania transplantacji;
- zastosowanie etopozydu w chemioterapii do mobilizacji komórek macierzystych krwiotworzenia lub w reżimie przygotowawczym przed podaniem przeszczepu⁽¹¹⁾.

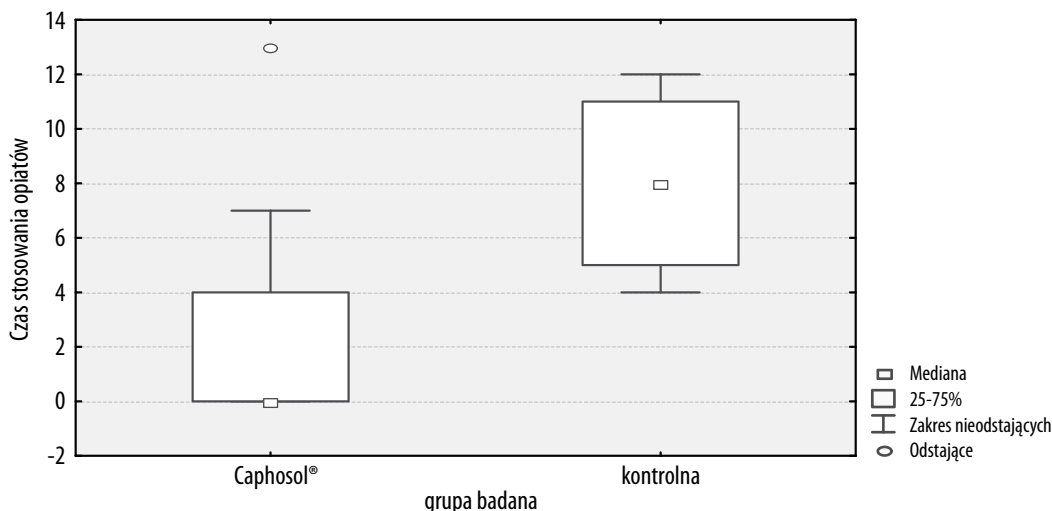
Wykazano także, iż stosowanie metotreksatu w profilaktyce choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi jest związane ze wzrostem ciężkości i czasu trwania OM w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi⁽¹²⁾.

Z całej gamy zwyczajowo stosowanych środków jedynie trzy rodzaje terapii uzyskały potwierdzenie klinicznej skuteczności. Krioterapię jamy ustnej zaleca się pacjentom, u których w reżimie przygotowawczym stosowano leki o krótkim okresie półtrwania (melfalan bądź 5-FU w bolusie)⁽¹³⁾. Szersze wskazania ma niskoenergetyczna terapia laserowa. Tu jednak przeszkodą jest ograniczony dostęp do drogiego sprzętu oraz konieczność specjalistycznego szkolenia zespołu⁽¹⁴⁾. W 2004 roku

Spielberger i wsp. opublikowali optymistyczne wyniki badania III fazy oceniającego skuteczność leku odkrytego w 1989 roku – paliferminy – u chorych otrzymujących chemioterapię wysokodawkową z TBI z następnym przeszczepieniem autologicznych komórek krwiotworzenia. Palifermina (Kepivance, Amgen) jest ludzkim białkiem uzyskiwanym metodą rekombinacji DNA przez bakterie *E. coli* o działaniu podobnym do endogennego KGF (czynnik wzrostu dla komórek nabłonkowych, fibroblastyczny czynnik wzrostu). KGF wyizolowany został po raz pierwszy z fibroblastów płucnych jako białko mające właściwości stymulujące keratynocyty. Oryginalne białko zostało zmodyfikowane, w celu zapewnienia cząsteczce stabilności usunięto 23 aminokwasy z N-końca cząsteczki. Palifermina inicjuje proliferację szeregu komórek nabłonkowych, w tym także przewodu pokarmowego oraz wpływa na regulację procesów prowadzących do wystąpienia OM – hamuje apoptozę, zapobiega uszkodzeniu nici DNA, zmniejsza stężenie cytokin prozapalnych (TNF- α i INF- γ), a zwiększa stężenie IL-4 i IL-13, zwiększa aktywność enzymów detoksykacyjnych⁽¹⁵⁾. Stwierdzono, iż zastosowanie paliferminy spowodowało redukcję częstości występowania i skrócenie czasu trwania ciężkich postaci OM, zmniejszenie zapotrzebowania na narkotyczne leki przeciwbólowe i czasu ich stosowania, spadek częstości występowania gorączki neutropenicznej, czasu hospitalizacji i konieczności żywienia pozajelitowego. Wszystkie te dane były statystycznie znamienne. Zaobserwowano również spadek liczby zakażeń krwiopochodnych, jednak bez znamien-



64 Rys. 1. Częstość występowania poszczególnych stopni OM w zależności od stosowanej profilaktyki



Rys. 2. Czas stosowania opiatów grupowany w poszczególnych grupach badanych

ności statystycznej⁽¹⁶⁾. Palifermina uzyskała rejestrację w 2005 roku jako pierwszy lek stosowany w celu zmniejszenia częstości występowania, skrócenia czasu trwania i złagodzenia ciężkości zapalenia błony śluzowej jamy ustnej u dorosłych pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego otrzymujących radiochemioterapię mieloablacyjną związaną z częstym występowaniem zapalenia błony śluzowej i wymagających przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych⁽¹⁷⁾.

W naszym ośrodku stosowano paliferminę, uzyskując podobne bardzo dobre rezultaty. W latach 2005-2006 preparat Kepivance podawano 20 pacjentom. Palifermina stosowana była zgodnie z zaleceniami producenta (60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dziennie) we wstrzyknięciach dożylnych przez 3 kolejne dni przed leczeniem mieloablacyjnym i 3 kolejne dni po – pierwsza dawka w dniu podania komórek macierzystych (6 podań). Nie zaobserwowano zmian zapalnych w stopniu wyższym niż G1 wg WHO. Żaden pacjent nie otrzymywał żywienia pozajelitowego ani narkotycznych leków przeciwbólowych. Czas trwania OM skrócony był do 4-5 dni (grupa kontrolna 10-12). Działania uboczne (świąd, zaczerwienienie, wyprysk) były słabo wyrażone i ustępowały po leczeniu antyhistaminowym⁽¹⁸⁾.

Kolejnym obiecującym lekiem jest Caphosol®. Jest to roztwór elektrolitowy, przesycony roztworem fosforanu wapnia stosowany jako płukanka do ust w celu nawilżenia i oczyszczenia jamy ustnej, w tym śluzówek jamy ustnej, języka i części ustnej gardła. Caphosol® jest preparatem składającym się z dwóch odrębnie pakowanych roztworów wodnych, które po wymieszaniu w równych objętościach tworzą przesycony roztwór jonów wapnia i fosforanowych [skład: dwuzasadowy fosforan sodu – 0,032, jednozasadowy fosforan sodu – 0,009, chlorek wapnia – 0,052, chlorek sodu – 0,569, woda destylowana q.s. (% wagowy)]. Zgodnie z zaleceniami producenta należy płukać jamę ustną

4-10 razy dziennie przez 1 minutę, a następnie wypłuć płyn⁽¹⁹⁾. Przepuszcza się, iż wysokie stężenie jonów Ca^{2+} i PO_4^{3-} powoduje ich dyfuzję do przestrzeni międzykomórkowej nabłonka. Potencjalne mechanizmy działania przedstawiono w tabeli 1. Papas i wsp. w 2003 roku opublikowali wyniki prospektywnego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego. Wzięło w nim udział 97 pacjentów. Wykazano, iż preparat Caphosol®, stosowany w połączeniu ze standardową higieną jamy ustnej, zapewnia istotne korzyści w leczeniu OM związanego z wysokimi dawkami chemioterapii oraz radioterapią. Wśród pacjentów stosujących preparat Caphosol® zaobserwowano istotną redukcję dni występowania OM ($p < 0,00096$), czasu utrzymywania się dolegliwości bólowych ($p < 0,0001$), dni stosowania morfiny ($p = 0,0003$) oraz dawki morfiny ($p < 0,0001$) w porównaniu z płukanką fluorkową⁽²⁰⁾.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 49 dorosłych chorych (31 leczonych Caphosolem®, 18 w grupie kontrolnej) poddanych w Ośrodku Przeszczepiania Szpiku CSK MON WIM transplantacji autologicznymi komórkami macierzystymi krwiotworzenia pochodzącymi ze szpiku kostnego i/lub krwi obwodowej w latach 2008-2010, którzy otrzymywali chemioterapię BEAM (BCNU w dawce 300 mg/m^2 w 6. dniu przed przeszczepem, etopozyd w dawce 800 mg/m^2 plus Ara-C w dawce 1000 mg/m^2 od 5. do 2. dnia oraz melfalan w dawce 140 mg/m^2 na dzień przed przeszczepem). Osiemnastu pacjentów miało rozpoznanie HD, a 13 – NHL. Grupę kontrolną stanowiło 18 chorych z czasów, gdy Caphosol® nie był dostępny. Grupy chorych były porównywalne co do wieku, chorób towarzyszących, płci. Caphosol® stosowany był zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnymi 4 razy na dobę, począwszy od pierwszego dnia reżimu przygotowawczego aż do wypisu ze szpitala. Leczenie

Stopień 0.	Bez zmian
Stopień 1.	Ból i/lub rumień
Stopień 2.	Rumień, owrzodzenia, chory może przyjmować pokarmy stałe
Stopień 3.	Owrzodzenia z masywnym obrzękiem, chory nie może przyjmować pokarmów stałych
Stopień 4.	Zaawansowane zapalenie błony śluzowej uniemożliwia przyjmowanie jakichkolwiek pokarmów

Tabela 2. Skala WHO oceniająca stopień OM

nie odbiegało od powszechnie przyjętych standardów postępowania u chorych w trakcie przeszczepienia komórek macierzystych krwiotworzenia.

OM był oceniany przy użyciu pięciostopniowej skali WHO (tabela 2). OM oceniano codziennie, począwszy od początku reżimu przygotowawczego aż do wypisu ze szpitala. Oceniano ilość dni z lekami przeciwbólowymi (5 mg MF 4 razy dziennie) oraz konieczność żywienia pozajelitowego.

Różnice pomiędzy grupami badano przy pomocy testów nieparametrycznych (test U Manna-Whitneya) dla zmiennych niepowiązanych. Analizę statystyczną przeprowadzono przy zastosowaniu programu Statistica 9.0.

WYNIKI

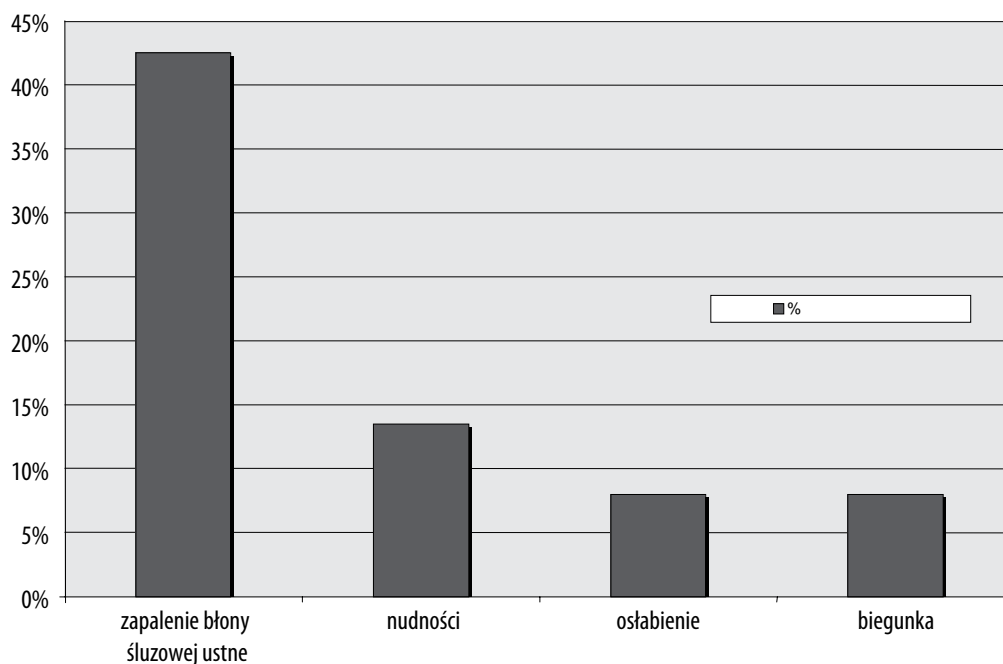
W latach 2008-2010 u 31 pacjentów poddanych chemioterapii BEAM stosowany był Caphosol®. W grupie osób leczonych Caphosolem® u jednego pacjenta obserwowano OM w stopniu IV, 58% pacjentów nie miało żadnych objawów OM. Żaden pacjent nie wymagał stosowania TPN. Dwadzieścia pięć procent pacjentów musiało przyjmować leki przeciwbólowe, średnio przez 1,7 dnia. Średni czas trwania zapalenia błony śluzowej

wynosił 2,96 (0-29) dnia. W grupie historycznej OM obserwowano u wszystkich chorych, niemal połowa (45%) rozwinęła OM w III-IV stopniu. Mediana czasu trwania OM wynosiła 10 dni. Ponad połowa (55%) chorych wymagała żywienia pozajelitowego, wszyscy otrzymywali opioidowe leki przeciwbólowe. W porównaniu z grupą kontrolną stosowanie Caphosolu® w istotny sposób zmniejszało zapotrzebowanie na opioidy (w grupie leczonych Caphosolem® u 25% pacjentów stosowano leczenie przeciwbólowe z powodu OM, zaś w grupie kontrolnej – u 100%; $p < 0,001$), jak również skracało czas ich przyjmowania (średni czas przyjmowania opioidów dla grupy Caphosolu® wynosił 1,67 dnia, dla grupy kontrolnej – 10,6 dnia; $p < 0,001$). Wyniki nie były zależne od rozpoznania choroby (HD vs NHL).

Zaobserwowano również znaczącą redukcję średniego czasu trwania zapalenia błony śluzowej (2,93 dnia dla Caphosolu® i 8,88 dnia dla grupy kontrolnej; $p < 0,001$).

OMÓWIENIE

Powszechność i uciążliwość problemu, jakim jest zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, tłumaczy wysiłki podej-



66 Rys. 3. Najbardziej uciążliwe efekty uboczne HSCT w opinii pacjentów⁽²²⁾

mowane w celu znalezienia „świętego Graala” (rys. 3). Z naszych obserwacji wynika, iż stosowanie Caphosolu® w znaczący sposób redukuje częstotliwość, czas trwania i ciężkość zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Redukując ból, zmniejsza zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe. Potwierdza to nieliczne wcześniejsze doniesienia na temat leku^(20,21). Nikt nie wymagał stosowania całkowitego żywienia pozajelitowego, co uchroniło pacjentów przed powikłaniami tego typu terapii. Zaletą Caphosolu® jest niewątpliwie łatwość stosowania lekarstwa w postaci płukanek, co gwarantuje dobrą współpracę pacjenta oraz brak jakichkolwiek działań niepożądanych. Lek cechuje się doskonałym profilem bezpieczeństwa, jak również bardzo korzystnym profilem farmakoekonomicznym. W przypadku Caphosolu® istnieje możliwość przedłużonego stosowania płukanek, co jest istotne w przypadku konieczności łagodzenia uczucia suchości w jamie ustnej, na przykład w chorobie przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Nie należy jednak zapominać, iż proces zapalny błon śluzowych toczy się w całym organizmie. Opanowanie jednej z najbardziej uciążliwych manifestacji tego zjawiska może doprowadzić do eskalacji dolegliwości ze strony innych układów, na przykład przewodu pokarmowego (biegunki).

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Sonis S.T.: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol.* 1998; 34: 39-43.
2. Logan R.M., Stringer A.M., Bowen J.M. i wsp.: Serum levels of NF- κ B and pro-inflammatory cytokines following administration of mucotoxic drugs. *Cancer Biol. Ther.* 2008; 7: 1139-1145.
3. Al-Dasooqi N., Gibson R.J., Bowen J.M. i wsp.: Matrix metalloproteinases: key regulators in the pathogenesis of chemotherapy-induced mucositis? *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 64: 1-9.
4. Köstler W.J., Hejna M., Wenzel C., Zielinski C.C.: Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J. Clin.* 2001; 51: 290-315.
5. Vagliano L., Feraut C., Gobetto G. i wsp.: Incidence and severity of oral mucositis in patients undergoing haematopoietic SCT (HSCT)-results of a multicentre study. *Bone Marrow Transplant.* 2010; doi: 10.1038/bmt.2010.184.
6. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D., Peterson D.E. i wsp.: Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology: Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100 (9 supl.): 1995-2025.
7. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. i wsp.: Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100 (9 supl.): 2026-2046.
8. Gabriel D.A., Shea T., Olajida O. i wsp.: The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin. Oncol.* 2003; 30 (6 supl. 18): 76-83.
9. Rapoport A.P., Miller Watelet L.E., Linder T. i wsp.: Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 2446-2453.
10. Harousseau J.L. i wsp.: Proc. EBMT 2005 (abst 412).
11. Bolwell B.J., Kalaycio M., Sobecks R. i wsp.: A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30: 587-591.
12. Cutler C., Li S., Kim H.T. i wsp.: Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft-versus-host disease prophylaxis regimens. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 383-388.
13. Papadeas E., Naxakis S., Riga M., Kalofonos Ch.: Prevention of 5-fluorouracil-related stomatitis by oral cryotherapy: a randomized controlled study. *Eur. J. Oncol. Nurs.* 2007; 11: 60-65.
14. Eduardo F.P., Bezinelli L., Luiz A.C. i wsp.: Severity of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation and an oral laser phototherapy protocol: a survey of 30 patients. *Photomed. Laser Surg.* 2009; 27: 137-144.
15. Vanclée A., Lutgens L.C., Oving E.B. i wsp.: Keratinocyte growth factor ameliorates acute graft-versus-host disease in a novel nonmyeloablative haploidentical transplantation model. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 907-915.
16. Spielberger R., Stiff R., Bensinger W. i wsp.: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2590-2598.
17. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/000609/WC50004054T.pdf.
18. Rzepecki P., Sarosiek T., Barzal J. i wsp.: Palifermin for prevention of oral mucositis after haematopoietic stem cell transplantation – single centre experience. *J. BUON* 2007; 12: 477-482.
19. EUSA Pharma (Europe) Limited.
20. Papas A.S., Clark R.E., Martuscelli G. i wsp.: A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 705-712.
21. Haas M.L., Mercedes T., Manyak M.J.: Reduction of painful oral mucositis by supersaturated calcium phosphate oral rinse in head and neck cancer patients receiving chemotherapy and radiation. Poster presented At ASTRO, 21-25 Sep. 2008, Boston.
22. Bellm L.A., Epstein J.B., Rose-Ped A. i wsp.: Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support. Care Cancer.* 2000; 8: 33-39.