



RADIOMUKOZITIS

NEUGODNA POPRATNA POJAVA
ZRAČENJA GLAVE I VRATA

Autori: prim. dr. sc. Ira Pavlović-Ružić, dr. med.
prim. Robert Tićac, dr. med

Pripremu i tisak knjižice omogućio: EBORpharma d. o. o.

Grafičko oblikovanje i priprema za tisak: Ljubičasti mrav j. d. o. o.



Objavljeno u suradnji s Hrvatskom ligom protiv raka

Zagreb, rujan 2025.



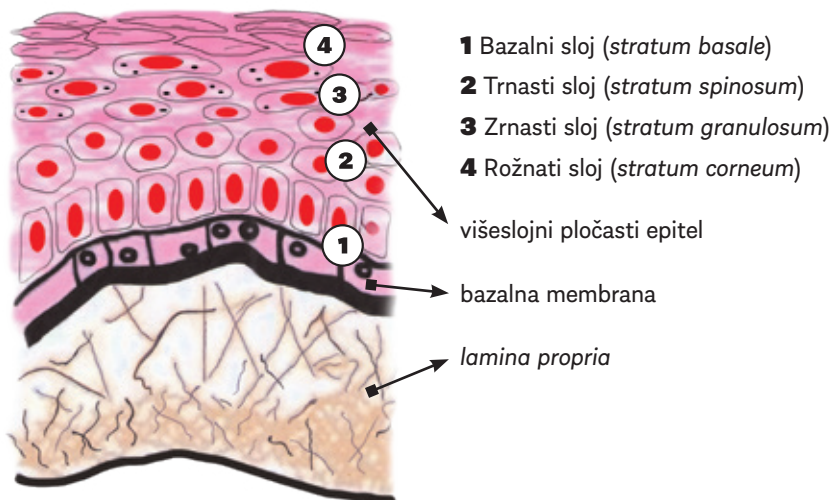
UVOD

Usprkos činjenici da čine mali dio u ukupnom broju tumora, liječenje i otkrivanje zloćudnih tumora glave i vrata složeno je. Poznato je da je uspjeh liječenja veći ako se liječenje provodi bez zastoja ili prekida. Iz tog razloga je sprječavanje svega što bi moglo usporiti ili prekinuti liječenje vrlo važno. U prvom se redu ovdje namjerava posvetiti pažnja jednoj od najčešćih popratnih pojava samog liječenja koja u mnogome utječe na kvalitetu života. To je reaktivna upala sluznica, službenog naziva mukozitis ili stomatitis uzrokovan liječenjem, odnosno radio/kemo mukozitis.

Ionizirajuće zračenje s ili bez kemoterapije primijenjuje se kod velikog broja bolesnika s tumorima područja glave i vrata. Pri zračenju je u volumenu koje se zrači neminovno obuhvaćen veliki dio sluznice usne šupljine i ždrijela, koja je vrlo osjetljiva na utjecaj radioaktivnih zraka. Tip upale koja pri tome nastaje zove se radiomukozitis, oralni mukozitis ili stomatitis.

Radiomukozitis se razvija kod gotovo svih bolesnika liječenih s radio/kemo terapijom područja glave i vrata (primjerice tumori područja glave-lica, usta, grla, jednjaka, gornjeg dušnika i tumori struktura vrata). Radi svojih osobina izrazito utječe na kvalitetu života bolesnika, a posredno i na ukupnu uspješnost liječenja. Osnovne tegobe radiomukozitisa su poremećaji žvakanja, gutanja, govora, unosa hrane i tekućine te posljedično gubitak tjelesne mase i opća slabost. Teži oblici mukozitisa zahtijevaju prekid liječenja, a time se neizbježno smanjuje kontrola bolesti i šanse za ozdravljenje.

OSNOVNE INFORMACIJE



Sastav sluznice s keratiniziranim epitelom

Radiomukozitis ili stomatitis je akutno reaktivno-upalno stanje sluznice nastalo utjecajem radioaktivnog (ionizirajućeg) zračenja koje se primijenjuje u liječenju tumora tog područja. Ukoliko se radi o reakciji na sluznici usne šupljine i ždrijela govorimo o oralnom (oris=usna šupljina) mukozitisu ili stomatitisu.

Naglo nastala reakcija oštećenja sluznice usne šupljine i usnog dijela ždrijela uzrokuje neugodne tegobe, koje mogu biti različitog intenziteta. Promjene od osjećaja pečenja sluznice pa do izraženo bolesnog stanja imaju za posljedicu otežano ili kompletno onemogućeno hranjenje i uzimanje tekućine uslijed pečenja i boli pri gutanju. Prisutni su također i poremećaji govora različite jačine, od promuklosti pa do potpunog gubitka glasa.

Glavni uzrok takvog stanja je ionizirajuće zračenje koje uzrokuje akutnu ozljedu sluznice. Drugi uzrok može biti kemoterapija, koja također može prouzročiti ili pridonijeti ozbiljnosti mukozitisa. Zajednička primjena zračenja i kemoterapije odnosno konkomitantna radiokemoterapija koja se često primijenjuje u liječenju tumora područja glave i vrata, pojačava rizik nastanka većeg stupnja neželjene reakcije i pogoršava ozljede sluznice. Rizik dodatno pojačavaju i određene istovremene bolesti (npr. dijabetes) i stanja, odnosno navike:

- pokvareni zubi, kariozno zubalo i bolesti periodonta i sluznice usne šupljine
- loša/manjkava higijena usne šupljine
- nepravilne ili žuljajuće zubne proteze
- nedostatan unos tekućina – prvenstveno vode (dehidracija) te pothranjenost
- unos nadražujućih sredstava (na primjer neki začini), gaziranih napitaka, alkohola, pušenje
- korištenje vruće ili ledene hrane i napitaka
- lijekovi koji utječu na smanjenje sline i ovlaženosti usta
- oslabljenost organizma i obrambenih mehanizama imunosnog sustava – stanja imunosupresije
- dob bolesnika (sluznice su osjetljivije kod djece i ljudi starije dobi)
- bolesti koje po sebi dovode do sušenja sluznica (Sjögrenov sindrom)

Kolika je učestalost pojavnosti mukozitisa?

Oralni mukozitis javlja se kod 80 % do 90 % svih bolesnika koji se liječe ionizirajućim zračenjem radi tumora područja glave i vrata. Osim već navedenih rizičnih stanja bolesnika, stupanj jačine reakcije ovisi o više čimbenika, a svakako o samom primijenjenom zračenju. Prvenstveno se to odnosi na površinu sluznice koja je neminovno uključena u volumen zračenja, kao i na ukupnu dozu zračenja i vrijeme kroz koje je to zračenje provedeno.

Veća je učestalost popratnih pojava i radiomukozitisa kada je zračenje glavna metoda liječenja kojom se želi postići izlječenje, što se zove radikalna radioterapija. Rizik se povećava ako je takvo zračenje provedeno kroz kraći vremenski period i s više pojedinačnih dnevnih doza (uobičajeno dva puta dnevno) ili ako je uz zračenje primjenjivana i kemoterapija.

Manja je mogućnost nastanka ako se zračenje koristi nakon operacije, a najmanja kod liječenja s namjerom smanjivanja simptoma i zaliječenja (palijativno liječenje).

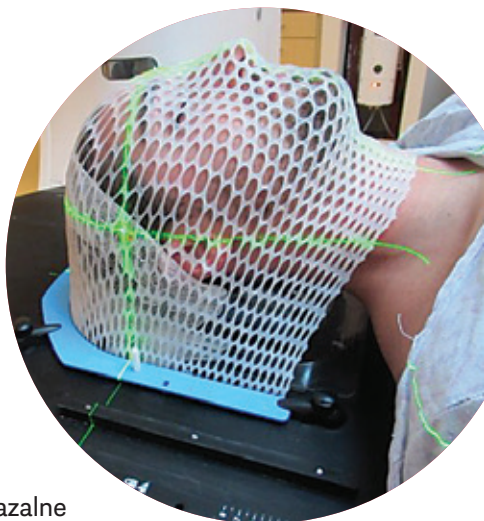
Uznapredovali oblici upale (mukozitisa) javljaju se uglavnom kod navedenih agresivnijih protokola liječenja. Kod primjene istovremeno kemoterapije, uz dnevno više pojedinačnih doza zračenja, pojavnost jakog stupnja radiomukozitisa povećava se za 50%.

Kako nastaje radiomukozitis?

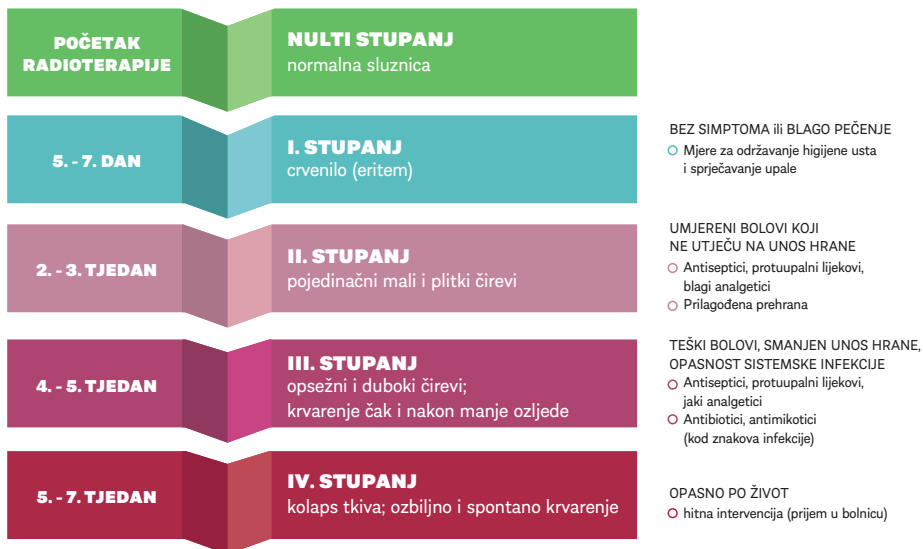
Sluznica usne šupljine, kao i druge sluznice, sastoji se od više slojeva stanica. One rastu od unutrašnjeg sloja prema vanjskom, odnosno od bazalne membrane prema epitelu. Vlaženje je iznimno bitno za očuvanost posebno vanjskog sloja epitela, koji predstavlja branu prema bakterijama, gljivicama i svemu što se unosi u usnu šupljinu. Reakcija nastaje slojevito i postepeno. Prekida se rast nezrelih stanica na razini bazalne membrane, a takav nedostatak staničnih slojeva zaustavlja nastanak i obnovu vanjskog sloja epitela.

Najprije nastaje crvenilo vidljive sluznice koje se javlja približno pet do sedam dana od početka liječenja. U nastavku nastaje oteklina i osjećaj pečenja, a zatim dolazi do prekida epitela, odnosno stvaranja bolnih razjeda i ranica (otprilike dva tjedna nakon početka liječenja zračenjem). Prekidi u tom vanjskom sloju sluznice – epitelu – ulazno su mjesto za razvoj infekcija bakterijama i češće gljivicama i stvaraju se vrlo bolne rane – afte.

Prekid liječenja je u toj fazi nužan jer vrlo često dolazi do ozbiljnih poremećaja u mogućnosti hranjenja na usta. Ukoliko se liječenje prekine, dolazi do postepenog cijeljenja i obnove epitela sluznice te vraćanja normalne mikrobne flore u ustima. Većina nastalih rana i razjeda zacijeli i sluznica se uredno obnovi u razdoblju od dva do četiri tjedna. Međutim, ukoliko se liječenje ne prekida, duboke rane ne zacjeljuju normalnom obnovom stanica, već na navedenom mjestu raste ožiljkasto vezivno tkivo što predstavlja kroničnu i trajnu promjenu sluznice sa svim posljedičnim gubicima u kvaliteti iste.



Zašto nam je bitno znati kakav je mukozitis?



Stadiji i mjere oralnog mukozitisa

Crvenilo i oteklina se najčešće javljaju 5 do 7 dana nakon početka liječenja. Nakon prvotnog osjećaja manjeg pečenja, jačina tegoba raste. Uskoro se javlja i djelomični ili potpuni gubitak okusa radi oštećenja okusnih pupoljaka jezika što smanjuje apetit. Još veće tegobe u daljnjem tijeku liječenja uzrokuje utjecaj na žlijezde slinovnice. Nastaju promjene u količini i kvaliteti sline koja postaje gusta, ljepljiva i manje kisela. Kvaliteta života je smanjena, javlja se osjećaj gađenja i gubitka apetita te daljnji



I. STUPANJ

II. STUPANJ

III. STUPANJ

IV. STUPANJ

gubitak tjelesne mase. Početno se javlja povećano izlučivanje takve sline, koja se otežano može ispljunuti. Uz napredovanje upale (oralnog stomatitisa) dolazi do nepodnošenja vruće – zagrijane i začinjene hrane te gaziranih napitaka. Kroz vrijeme se proizvodnja sline smanjuje, a moguće i potpuno prestaje i nastaje vrlo neugodan osjećaj suhih usta (kserostomija) uz pojavu pucanja sluznice i krvavih rana. Gubitkom sline, odnosno promjenom u njezinoj kiselosti, nestaje i njezina važna zaštitna uloga u obrani od bakterija koje kroz rane u sluznici mogu ući u tijelo i dovesti do životno ugrožavajućih infekcija pa čak i sepse.

Poznato je da je najveći dio bolesnika s tumorima područja glave i vrata već prije početka liječenja u lošijem općem stanju. Tumor često sam po sebi uzrokuje otežano korištenje hrane i tekućine. Bitno je znati da tumor djeluje i mehanički pa često razara strukture važne za hranjenje, govor, gutanje. Kao posljedica, nastaje ozbiljna mršavost i manjak bjelancevina, a u daljnjem tijeku i poremećaji rada drugih organa u tijelu. Zato je prije liječenja važno razmotriti opće stanje i osigurati da se bolesnik može redovito i primjereno hraniti. Ukoliko hranjenje na usta nije moguće, može se postaviti cijev – sonda kroz nos putem jednjaka do želuca ili postavljanjem sonde preko kože osigurati isporuku hrane izravno u želudac – PEG ili gastrostoma. Smatra se da više od 90% bolesnika treba imati osiguranu dodatnu nutritivnu potporu propisivanjem tekuće hrane odnosno medicinske dohrane za vrijeme radio/kemoterapije.

Koje su najčešće opisane tegobe u promjeni sline?

- Slina se lijepi na zube i sluznice, teško ju je ispljunuti ili isprati, pojačava naslage na zubima u kojima se zadržavaju ostaci hrane i čine dobru podlogu za razvoj bakterija i gljivica
- Mijenja se sastav usne mikroflore, povećava se udio anaerobnih bakterija i gljivica, od kojih je najznačajnija *Candida albicans*, koje povećavaju mogućnost nastanka infekcija
- Uz navedeno, kemoterapija uzrokuje smanjenje bijelih krvnih zrnaca i takav organizam je podložan ozbiljnim infektivnim stanjima i sepsi

Ukoliko na takvo stanje već poremećenog unosa nastaje oralni mukozitis, cjelokupno liječenje i ishod za bolesnika postaje upitan. Dodatne teškoće uzrokovane upalom sluznice dalje smanjuju mogućnost unosa tekućine i hrane. Time dovode do ozbiljnijeg manjka tekućine u tijelu (dehidracije) što oštećuje već osjetljiva tkiva unutrašnjih organa, posebice srca i bubrega, a dovodi i do slabokrvnosti te gubitka mišićne mase. Cijeljenje prema tipu veziva oštećuje mišiće žvakanja. Rane i ožiljkaste promjene dovode do pojačanog gubitka zubi, promjena u obliku i strukturi čeljusti te nemogućnosti nošenja proteze.

Uznapredovali oblici mukozitisa ili oralnog stomatitisa (stupanj III ili IV) zahtijevaju prekid liječenja koji može biti privremeni, ali u nekim slučajevima i trajan.

Poznato je da svaki dan u prekidu terapije tumora ovog područja, zbog njihove prirode, brzine rasta i oporavka tumorskih stanica, smanjuje se mogućnost uspješne kontrole bolesti. Time se direktno utječe na ishod liječenja i život bolesnika.



SPRJEČAVANJE I LIJEČENJE ORALNOG MUKOZITISA

Učinkovitost i dobri rezultati liječenja ionizirajućim zračenjem (s ili bez kemoterapije) ovise o primjeni cjelokupnog liječenja unutar predviđenog vremenskog okvira i s planiranom dozom zračenja. Stoga je važno poduzeti sve moguće mjere kako bi se smanjila pojava ili pogoršanje popratnih nuspojava.

Njega usne šupljine

Savjeti nadležnog stomatologa specijalista oralne medicine, koji je u kontaktu s onkološkim timom, pomažu oko održavanja i njege usne šupljine nakon zračenja.

- ✓ Pažljiva uporaba zubnog konca s voskom najčešće jednom dnevno
- ✓ Korištenje mekane zubne četkice i nježno četkanje zubi nakon jela i prije spavanja te nježno četkanje jezika
- ✓ Ispiranje usta blagom otopinom za ispiranje usne šupljine (dnevno svježe pripremljena otopina na sobnoj temperaturi: jedna čajna žličica soli, 1 čajna žličica sode bikarbonate, 1 l vode). Ispiranje usne šupljine mućkanjem nakon četkanja, korištenja zubnog konca i jela (svakih 2 sata)
- ✓ Svakodnevno korištenje fluoridirane zubne paste/gela (uz konzultaciju stomatologa) kako bi se spriječio nastanak karijesa zubi

- ✓ Vlaženje nosne šupljine ukapavanjem fiziološke otopine i korištenjem sobnog ovlaživača
- ✓ Vlaženje usne šupljine otopinom za vlaženje usta i lubrikantima na bazi vode (umjetna slina), izbjegavati vazelinske i glicerinske proizvode.
- ✓ Korištenje lubrikantnih sredstava topivih u vodi, na bazi voska ili ulja za njegu usnica
- ✓ Četkati i ispirati proteze nakon jela i prije spavanja. Držati proteze izvan usne šupljine što je više moguće, staviti protezu u otopinu za čišćenje (dnevno najmanje tijekom 8 sati, ukoliko se uzima lijek protiv gljivica u ustima staviti protezu u otopinu s tim lijekom)

Prevenција

Vrlo je teško u potpunosti spriječiti nastanak oralnog mukozitisa. Svakako je prije početka liječenja uputno provesti sve preventivne mjere za smanjenje mogućnosti pojave oralnog mukozitisa.

1. Pregled stomatologa uz popravak ili vađenje pokvarenih zubi (vađenje zuba potrebno je napraviti najmanje 10 dana prije početka liječenja zračenjem).
2. Za vrijeme liječenja preporuča se redovito i pažljivo čišćenje zubi nakon svakog obroka. Savjetuje se uporaba malih i mekih četkica i dječje paste za zube koja sadrži fluor. Ne savjetuje se korištenje agresivnih načina čišćenja kao što su interdentalna četkica ili električne četkice radi mogućnosti povrede međuzubnih tkiva.
3. U slučaju nošenja zubne proteze, savjetuje se vremenski ograničeno korištenje samo za hranjenje ili u posebnim situacijama te posvećivanje dodatne velike pažnje pranju i čišćenju iste nakon svakog obroka. Zaostala hrana na protezi ili mogućnost njezinog negativnog mehaničkog učinka pritiskom zubnog mesa i sluznice doprinosi razvoju mukozitisa.
4. Tijekom trajanja zračenja preporuča se ispiranje usne šupljine otopinom **benzidamin klorida** jednom do dva puta dnevno.

- 5.** Čišćenje i ispiranje usta/sluznice grgljanjem blagog čaja od kadulje ili mlakog čaja od kamilice, s dodatkom sode bikarbone ili fiziološke otopine, tijekom dana svakih sat vremena te kod buđenja u noći (jedna čajna žlica sode ili kuhinjske soli na jednu litru prokuhane i ohlađene vode). Korištenje usnih vodica za osvježanje daha se ne preporuča radi mogućeg nadražajnog djelovanja na sluznice, a posebice ukoliko sadrže alkohol.
- 6.** Redovito vlaženje sluznice barem dva puta dnevno, po potrebi i češće, pripravkom kamilice ili korijena bijelog sljeza ili barem fiziološkom otopinom u svrhu pokušaja i topljenja guste ili sasušene sline ili sluzi na sluznicama, koju je potom potrebno ispljunuti.
- 7.** Čišćenje jezika i odstranjivanje naslaga s njega mekanom zubnom četkicom ili gazom namočenom u fiziološku otopinu ili blago jestivo ulje.
- 8.** Ne preporuča se korištenje otopina na bazi klorheksidina.
- 9.** Tijekom trajanja zračenja preporučuje se uzimanje meda prije i nakon terapije.

Pored skrbi za higijenu usne šupljine savjetuje se:

- 1.** Prestanak pušenja, koje suši sluznicu i pogoršava već postojeće tegobe.
- 2.** Hranu treba konzumirati mlaku, ne vruću niti ledenu, te odabrati sastav i teksturu koji omogućuju lako jedenje i pijenje. Preporučuje se mekana hrana, umjereno začinjena, dok treba izbjegavati agresivne začine, krutu ili suhu hranu s oštrim rubovima koja može dodatno oštetiti sluznicu.
- 3.** Konzumirati dostatne količine tekućine za adekvatnu dnevnu hidraciju, odnosno kroz dan popiti barem dvije litre vode ili nezašećerenog blagog čaja (8-10 čaša). Maksimalno izbjegavati, a najbolje kompletno prestati s konzumacijom gaziranih i alkoholnih pića koja dodatno nadražuju i isušuju sluznicu.
- 4.** Po potrebi, terapija s niskoenergetskim laserom (konzultacija specijalista za oralno zdravlje).

OZDRAVLJENJE

Pridržavanjem navedenih preporuka smanjuje se mogućnost pogoršanja radiomukozitisa. Kod promjena II do IV stupnja nužno je koristiti i sredstva po preporuci specijalista. Određena suportivna sredstva dostupna su bez recepta, a neka po procjeni stanja propisuje specijalist radioterapeut, otorinolaringolog ili stomatolog. Aktivni sastojci tih sredstava obnavljaju sluznicu ili djeluju antibakterijski.

Pri težim oblicima mukozitisa uz medicinske postupke i potpore hranjenju i uzimanju tekućine, bit će potrebne i redovite kontrole krvne slike i biokemijskih parametara.

Lijekovi i medicinska pomoćna sredstva:

- ✓ Pomoćna medicinska sredstva ili lijekovi koji se koriste dostupni su u obliku različitih otopina, tableta, pastí, prašaka, gelova ili vodica za usta.
- ✓ Lijekovi protiv bolova za lokalnu terapiju (u obliku gela, prašaka ili otopine) i sistemska terapiju (u obliku kapljica, kapsula, tableta, lizalica ili supozitorija iz skupine nesteroidnih antireumatika ili opioda)
- ✓ Antimikrobni lijekovi, antibiotici i antimikotici u slučaju znakova upale-u obliku gela, otopina, tableta ili kapsula

Nutritivna potpora:

Ukoliko je moguće preporučeno je prehranu nastaviti na usta radi očuvanja funkcije mišića kod žvakanja i gutanja. U protivnom postavlja se nosno-želučana sonda ili kožno-želučana komunikacija (PEG ili gastrostoma).

- ✓ Unos visokokalorične hrane za posebne medicinske potrebe (na usta ili sondu)
- ✓ Individualizirani plan prehrane
- ✓ Upotreba infuzijskih otopina i parenteralne prehrane (za posebne skupine)

**TANTUM
VERDE®**



Benzidamin značajno smanjuje intenzitet oralnog mukozitisa i ublažava bol te teškoće pri gutanju.¹

otopina za grgljanje/ispiranje usta
1,5 mg/ml

¹ Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, René-Jean Bensadoun. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. Support Care Cancer. 2021

