

Subjective perception of oral sensations in patients receiving chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin for colon adenocarcinoma

Subiektywne dolegliwości ze strony jamy ustnej u pacjentów leczonych chemioterapią z użyciem 5-fluorouracylu i lekoworyny w przebiegu gruczolaka jelita grubego

Monika Szmidt, Maja Bendyk-Szeffer, Ryta Łagocka, Maciej Górski, Jadwiga Buczkowska-Radlińska

Katedra i Zakład Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska
Department of Conservative Dentistry and Endodontics, Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland
Head: prof. dr hab. J. Buczkowska-Radlińska

Abstract

Aim of the study. To assess subjective oral perception in patients undergoing colon cancer chemotherapy with 5-FU and leucovorin. **Materials and methods.** The study was conducted on 66 patients (41 males and 21 females) undergoing adjuvant chemotherapy for colon cancer. All the examined participants received 5-fluorouracil and FA (folinic acid, leucovorin) chemotherapy in cycles of five consecutive days with a twenty-eight day intermission between them. Dental examination included anamnesis and clinical examination. The interview concerned subjective oral complaints such as: bleeding gums, stomatalgia, mouth dryness, halitosis, dysgeusia (taste changes in the mouth), stomatopyrosis. Statistical analysis was performed using STATA 11. Normality of distribution of the data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Independent t-test and U Mann-Whitney test were used to demonstrate differences between two groups. **Results.** 82% of the interviewed patients had oral subjective complaints. These oral sensations included: burning sensation in the mouth, dysgeusia, bleeding gums, mouth dryness, mouth pain and fetor ex ore. The most frequent complaint was taste disorder (dysgeusia) 61%, the second problem was mouth dryness present in 41% of patients. Only 14% of subjects complained of either burning sensation or pain in the mouth. Females reported the sensation significantly more

Streszczenie

Cel pracy. Celem pracy była ocena subiektywnych dolegliwości występujących w jamie ustnej u pacjentów leczonych z powodu gruczolaka jelita grubego z zastosowaniem chemioterapii z 5-FU i lekoworyną. **Materiał i metody.** Badaniem objęto grupę 66 osób (41 mężczyźni i 25 kobiet) poddawanych standardowej chemioterapii adiuwantowej z powodu gruczolaka jelita grubego. Wszystkie badane osoby w trakcie badania były hospitalizowane na oddziale onkologii klinicznej, gdzie otrzymywały w ramach chemioterapii 5-fluorouracyl i FA (folinic acid, leucovorin). Pacjenci zostali losowo wybrani z grupy osób otrzymujących chemioterapię przez 5 kolejnych dni, w cyklach z 28-dniową przerwą pomiędzy nimi. Badanie pacjentów obejmowało wywiad oraz badanie kliniczne. W wywiadzie dotyczącym występowania subiektywnych dolegliwości występujących w jamie ustnej uwzględniono: krwawienie z dziąseł, suchość w jamie ustnej, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia smaku (dysgeusia), ból w jamie ustnej, fetor ex ore. Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu STATA 11. Normalność rozkładów sprawdzano testem Kolmogorowa-Smirnowa. Sprawdzenie różnic statystycznych wykonano testem t-studenta oraz U-Manna-Whitney'a. **Wyniki.** 82% osób badanych zgłaszało występowanie dolegliwości w obrębie jamy ustnej. Były to skargi dotyczące takich stanów,

KEYWORDS:

colon cancer, chemotherapy, mucositis, xerostomia, stomatalgia

HASŁA INDEKSOWE:

nowotwór jelita grubego, chemioterapia, mucositis, xerostomia, ból w jamie ustnej



often. Patients receiving 1-4 cycles of chemotherapy reported halitosis more often than patients receiving 5 or more chemotherapy cycles. The number of chemotherapy cycles was found not to be important in the prevalence of other oral complaints. **Conclusions.** The study revealed that oral problems experienced by patients undergoing 5-FU and leucovorin therapy are many and diverse. The substantial number of patients during colon cancer therapy reported subjective oral sensations. The most frequent complaint concerned taste disorders and xerostomia.

jak: pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z dziąseł, suchość i ból w jamie ustnej oraz fetor ex ore. Najczęściej u osób badanych pojawiały się zaburzenia smaku – 61% oraz suchość w jamie ustnej – 41%. Jedynie 14% osób skarżyło się zarówno na ból, jak i uczucie pieczenia w jamie ustnej. Kobiety skarżyły się statystycznie istotnie częściej na dolegliwości bólowe w jamie ustnej niż mężczyźni. Jedynie w przypadku nieprzyjemnego zapachu z ust wystąpiła istotna różnica pomiędzy pacjentami otrzymującymi od 1-4 cykli, a pacjentami otrzymującymi 5 i więcej cykli chemioterapii. Liczba cykli chemioterapii nie była istotna w występowaniu pozostałych dolegliwości w jamie ustnej. **Podsumowanie.** Badanie wykazało, iż pacjenci poddani chemioterapii, z użyciem 5-FU i lekuworyny, doświadczają wielu różnych powikłań ze strony jamy ustnej. Znacząca liczba pacjentów leczona chemioterapeutykami z powodu gruczolakoraka jelita grubego prezentowała subiektywne dolegliwości ze strony jamy ustnej. Najczęstsze skargi pacjentów dotyczyły zaburzeń smaku i suchości w jamie ustnej.

Introduction

The use of chemotherapy has increased dramatically in recent years. Malignant tumours are a major problem not only in the older population, but they are also the main cause of premature mortality before age 65. In this negative context, Poland can be singled out from other European countries.^{1,2}

Four basic methods are most commonly used in cancer treatment: surgery, radiotherapy, chemotherapy and hormonal therapy. The choice of treatment depends on many factors – cancer type, location, and growth rate type.³ The type of chemotherapeutic agents, the dosage, and the frequency of drug administration are important therapy-related factors which affect the development of stomatotoxicity. The direct inhibitory effects of chemotherapy on DNA replication and mucosal cellular proliferation result in a reduction in the renewal capacity of the basal epithelium and, therefore, the direct stomatotoxicity of the chemotherapy occurs. Chemotherapy, which is the use of antineoplastic drug therapy, is believed to have contributed to advances and improved survival rates of people suffering from cancer. Despite advances in the medical management of cancer, significant toxicities are often concurrent

Wstęp

W ostatnich latach dramatycznie wzrosła liczba osób poddawanych chemioterapii. Nowotwory złośliwe stanowią istotny problem, nie tylko w starszych grupach wiekowych, ale są przyczyną przedwczesnej śmierci osób przed 65 rokiem życia. Wśród krajów europejskich na tym tle Polska wyróżnia się negatywnie.^{1,2}

W leczeniu choroby nowotworowej wyróżnia się cztery główne metody: leczenie chirurgiczne, radioterapię, chemioterapię i hormonoterapię. Wybór metody leczenia zależy od wielu czynników: rodzaju nowotworu, jego umiejscowienia, rodzaju i tempa wzrostu.³ Typ zastosowanej chemioterapii, dawka oraz częstość podawania stanowią istotny czynnik toksycznie wpływający na jamę ustną. Bezpośredni hamujący efekt chemioterapii na replikację DNA oraz proliferację komórek błony śluzowej powoduje redukcję pojemności odnawialnej warstwy podstawnej nabłonka, co skutkuje toksycznym efektem w obrębie jamy ustnej. Chemioterapia, jako element terapii przeciwnowotworowej, uważana jest za istotny czynnik ratujący i leczący osoby cierpiące z powodu choroby nowotworowej. Pomimo niewątpliwych korzyści wynikających z zastosowania chemioterapii w leczeniu nowotworów, nieodłącznym



with the benefits of treatment. Currently, there are many inconsistencies regarding the prevention, assessment and treatment of potential oral complications following chemotherapy.^{2,4-6}

The oral cavity is highly susceptible to direct and indirect toxic effects of cancer chemotherapy. The risk results from multiple factors including high cellular turnover rates of the oral mucosa lining, diverse and complex microflora, and trauma to oral tissues during normal function. The oral complications are mucositis, infection, pain, bleeding and taste disorders, xerostomia and hyposalivation. Complication, which is the most frequent and directly induced by chemotherapy is mucositis. This ailment is reported by the patients as highly burdensome and lowering their life quality. Malnutrition and dehydration may result from insufficient intake of food and fluids. Intense oral pain and dysfunction may also have psychological implications. Patients may become depressed and isolated.^{3,7-9}

Mucositis occurs regardless of the type of tumour or its location. It is the inflammation of the oral cavity and the mucous membrane of the digestive tract, sometimes mistakenly referred to as *stomatitis* (inflammation in stomatitis, as opposed to mucositis also concerns dental pulp and periodontal tissues). Mucositis affects 30 to 70% of chemotherapy patients, and this percentage increases to 90% in patients after bone marrow transplant. Severe complications may result in interruption or postponement of therapy.⁹⁻¹¹

Prevalence of chemotherapy-associated oral complications are reported in 10% of patients undergoing adjuvant chemotherapy, 40% of those treated with primary curative chemotherapy, and 80% of patients with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Community-based dental care providers can also contribute to the prevention and management of these complications given that there is appropriate communication with oncology professionals.^{7,12}

Aim of the study

The study aimed at the assessment of the subjective oral sensation in patients undergoing colon adenocarcinoma chemotherapy with 5-FU and leucovorin.

elementem pozostaje jej znaczna toksyczność. Obecnie, pojawia się wiele nieścisłości dotyczących zapobiegania, oceny i leczenia potencjalnych komplikacji w obrębie jamy ustnej związanych z chemioterapią.^{2,4-6}

Jama ustna jest wysoce wrażliwa na bezpośredni i pośredni toksyczny wpływ stosowanej w leczeniu nowotworów chemioterapii. Ryzyko pojawienia się zmian związane jest z wielorakimi czynnikami, takimi jak wysoki wskaźnik przemian komórkowych błony śluzowej, różnorodna i złożona mikroflora oraz uraz tkanek błony śluzowej jamy ustnej. Powikłania w obrębie jamy ustnej to: *mucositis*, ból, infekcja, krwawienie, zaburzenia smaku, zmniejszone wydzielanie śliny oraz kserostomia. Najczęściej występującym powikłaniem, bezpośrednio związanym z chemioterapią jest *mucositis*. Dolegliwość ta jest przez pacjentów oceniana jako wysoce uciążliwa i obniżająca jakość ich życia. Niedożywienie i odwodnienie jest skutkiem niewystarczającego przyjmowania przez chorego pokarmów i płynów. Nasilony ból w obrębie jamy ustnej i dyskomfort może mieć wpływ na stan psychiczny chorego, mogący powodować wyobcowanie i depresję.^{3,7-9}

Mucositis występuje niezależnie od rodzaju nowotworu i jego lokalizacji. Jest to zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz przewodu pokarmowego, które czasem błędnie jest określane mianem *stomatitis* (zapalenie w *stomatitis* w odróżnieniu od *mucositis* dotyczy również miazgi zębowej i tkanek przyzębia). *Mucositis* występuje u 30 do 70% chorych leczonych chemioterapeutykami, a odsetek ten wzrasta do 90% u osób po przeszczepieniu szpiku kostnego. Poważne komplikacje mogą prowadzić do przerwania bądź odroczenia terapii przeciwnowotworowej.⁹⁻¹¹

Częstość powikłań w obrębie jamy ustnej wywołanych chemioterapią pojawia się u 10% chorych przyjmujących terapię adiuwantową, u 40% przyjmujących podstawową terapię leczniczą i u 80% pacjentów po transplantacji szpiku kostnego. Opieka dentystryczna, prowadzona przez lekarzy dentyistów i współpraca z lekarzami onkologami, może w istotny sposób przyczynić się do zapobiegania i leczenia pacjentów ze stomatologicznymi powikłaniami po chemioterapii.^{7,12}



Materials and methods

The study was conducted on 66 patients (41 males and 21 females) undergoing adjuvant chemotherapy for colon cancer. The average age of subjects surveyed ranged between 55 and 64 years. Patients undergoing radiotherapy were excluded from the study. All the examined participants were hospitalized in a clinical oncology ward, receiving 5-fluorouracil and FA (folinic acid, leucovorin) chemotherapy. All the cancer patients were randomly selected from the list of patients, who received chemotherapy in cycles of five consecutive days with a twenty-eight day intermission between them. Dental examination included anamnesis and clinical examination, which concerned visual pathology of oral mucosa. The interview concerned subjective oral complaints. The patients were questioned about oral complaints. Visual clinical examination of the oral mucosa was conducted in the oncological ward by one dental professional. The number of cycles of chemotherapy adapted for the purpose of the study was from 1 to 31. For the purpose of statistical analysis patients were divided into four groups according to the number of cycles of chemotherapy:

- 1-2, n=16
- 3-4, n=18
- 5-8, n=18
- >9, n=14

All the patients were interviewed in relation to subjective oral complaints, which included:

- bleeding gums,
- mouth dryness,
- burning sensation in the mouth,
- dysgeusia,
- pain in the mouth,
- fetor ex ore.

The findings of the oral examination were documented verbally and visually by the principal author. Experiments were conducted according to the Declaration of Helsinki. Protocol approval was obtained from the Bioethics Committee of the Pomeranian Medical University in Szczecin (No.BN – 001/118/08). Ethical issues for consideration included participant's anonymity, informed consent, safe storage of data, and

Cel pracy

Celem pracy była ocena subiektywnych dolegliwości występujących w jamie ustnej u pacjentów leczonych z powodu gruczolakoraka jelita grubego z zastosowaniem chemioterapii z 5-FU i lekoworyną.

Materiał i metody

Badaniem objęto grupę 66 osób (41 mężczyzn i 25 kobiet) poddawanych standardowej chemioterapii adiuwantowej z powodu gruczolakoraka jelita grubego. Rozpiętość wiekowa badanych wahała się od 55 do 64 lat. Z badania wykluczono osoby poddawane radioterapii. Wszystkie badane osoby w trakcie badania były hospitalizowane na oddziale onkologii klinicznej, gdzie otrzymywały w ramach chemioterapii 5-fluorouracyl i FA (*folinic acid, leukoworyna*). Wszyscy pacjenci zostali losowo wybrani z grupy osób, otrzymujących chemioterapię przez 5 kolejnych dni w cyklach z 28-dniową przerwą pomiędzy nimi. Badanie pacjentów obejmowało wywiad oraz badanie kliniczne, dotyczące wizualnej oceny błony śluzowej jamy ustnej, przeprowadzone w oddziale onkologicznym przez jedną osobę. Badanie podmiotowe dotyczyło subiektywnych dolegliwości występujących w jamie ustnej. Na potrzeby niniejszej pracy przyjęto liczbę otrzymanych przez pacjentów cykli chemioterapii od 1 do 31. W związku z analizą statystyczną, podzielono grupę osób poddawanych chemioterapii w zależności od liczby przebytych cykli na cztery grupy:

- I – liczba przyjętych cykli chemioterapii 1-2
n=16,
- II – liczba przyjętych cykli chemioterapii 3-4
n=18,
- III – liczba przyjętych cykli chemioterapii 5-8
n=18,
- IV – liczba przyjętych cykli chemioterapii >9
n=14.

W wywiadzie dotyczącym występowania subiektywnych dolegliwości występujących w jamie ustnej uwzględniono:

- krwawienie z dziąseł,
- suchość w jamie ustnej,
- pieczenie w jamie ustnej,
- zaburzenia smaku (dysgeusia),

participant's comfort. Patients who participated in the examinations gave their written consent. Statistical analysis was performed using STATA 11. Normality of distribution of the data was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. Independent t-test and U Mann-Whitney test, were used to differentiate between two groups.

Results

The examined group comprised 66 persons: 41 males and 25 females. All patients received adjuvant colon cancer chemotherapy with luvovorin and 5-FU, given on five consecutive days in bolus with twenty-eight intermissions between them. 82% of the interviewed patients reported oral subjective complaints. Among these sensations were: the burning sensation in the mouth, dysgeusia, bleeding gums, mouth dryness, mouth pain and feter ex ore. According to Figure 1, the most frequent was taste disorder – 61% (dysgeusia), the second problem was mouth dryness present in 41% of patients. Only 14% of patients complained of either burning sensation in the mouth or stomatalgia.

Analyzing the data presented in Table 1, female patients reported pain in the mouth more often than males. The difference was found to be statistically significant.

All cancer patients, as described in materials and methods, were divided into four groups on the basis of the number of chemotherapy cycles. In Table 2, it can be observed that only patients from the first and the second group (1-4 cycles of

- ból w jamie ustnej,
- feter ex ore.

Wyniki badania zostały udokumentowane w karcie pacjenta przez lekarza badającego. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej PUM nr BN -001/118/08. Pacjentom udzielono informacji o badaniu oraz przedłożono formularz dobrowolnej zgody na udział w badaniu. Analizy statystycznej dokonano za pomocą programu STATA 11. Normalność rozkładów sprawdzano testem Kołmogorowa-Smirnowa. Sprawdzenie różnic statystycznych wykonano testem t-studenta oraz U-Manna-Whitney'a.

Wyniki

Badaną grupę pacjentów stanowiło 66 osób, w tym 41 mężczyzn i 25 kobiet. Wszyscy badani pacjenci, z powodu gruczolakoraka jelita grubego, poddani byli chemioterapii z zastosowaniem 5FU oraz leukoworyny. Chemioterapeutyki otrzymywali przez 5 kolejnych dni w odstępach 28-dniowych w postaci wlewów dożylnych. 82% osób badanych zgłaszało występowanie dolegliwości w obrębie jamy ustnej. Były to skargi dotyczące takich stanów, jak: pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z dziąseł, suchość i ból w jamie ustnej oraz feter ex ore. Jak wynika z ryciny 1, przedstawiającej rodzaj oraz odsetek osób zgłaszających dolegliwości ze strony jamy ustnej, najczęściej u osób badanych pojawiały się zaburzenia smaku – 61% oraz suchość w jamie ustnej – 41%. Jedynie 14% osób skarżyło się zarówno na ból, jak i uczucie pieczenia w jamie ustnej.

Analizując dane z tabeli 1, obrazującej częstość występowania poszczególnych subiektywnych dolegliwości w zależności od płci zaobserwowano, iż kobiety skarżyły się statystycznie istotnie częściej na dolegliwości bólowe w jamie ustnej niż mężczyźni.

Wszyscy badani pacjenci, jak wynika z metody badania, zostali podzieleni na cztery grupy w zależności od liczby kursów chemioterapii. Tabela 2 przedstawia liczbę i odsetki poszczególnych subiektywnych dolegliwości, w zależności od liczby cykli chemioterapii. Na podstawie wyników z tabeli 2, jedynie w przypadku nieprzyjemnego zapachu z ust wystąpiła istotna różnica pomiędzy pa-

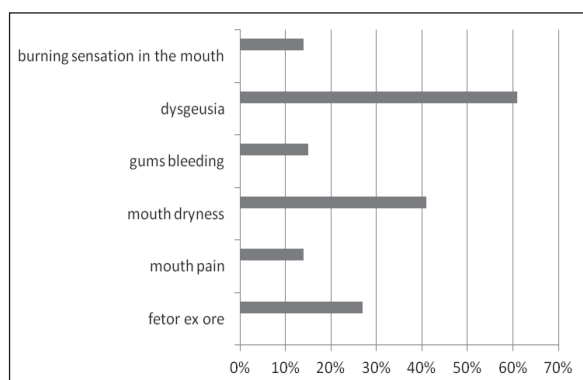


Fig. 1. Type of subjective oral complaints reported by patients.
Rodzaj subiektywnych dolegliwości ze strony jamy ustnej zgłaszanych przez pacjentów.

Table 1. Incidence of subjective complaints, according to gender.

Patients' complaints	Female		Male		p
	n	%	n	%	
bleeding gums	4	16	6	15	0.880
mouth dryness	10	40	17	41	0.906
burning sensation in the mouth	4	16	5	12	0.662
dysgeusia	18	72	22	54	0.139
mouth pain	7	28	2	5	0.004

Table 2. Incidence of patients' subjective complaints according to the number of cycles of chemotherapy

Patients' complaints	Group 1		Group 2		Group 3		Group 4		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
bleeding gums	2	12	3	17	3	17	2	14	0.983
mouth dryness	8	50	8	44	5	28	6	43	0.583
burning sensation in the mouth	4	25	2	11	1	6	2	14	0.414
dysgeusia	9	56	12	67	11	61	8	57	0.924
mouth pain	2	12	1	6	4	22	2	14	0.542
fetor ex ore	6	37	8	44	1	6	3	21	0.045

chemotherapy) reported halitosis more often. This was statistically significant. Data from Table 2 also confirmed that taste disorder (dysgeusia) and xerostomia were reported more frequently than other oral sensations in each group. On the basis of prevalence of patients' subjective complaints it can be seen that the number of chemotherapy cycles was found to be insignificant.

When it comes to clinical examination, pathology of oral mucosa was observed in 27% of patients examined in this study. The most frequent problem concerned gingivitis and the presence of soft white and red plaques on the mucosa, which was probably the manifestation of oral candidiasis. However, no mycological test was performed. Another oral pathology was erythema and slight swelling of oral mucosa detected in one

patient from the first group and the second. Simultaneously, as shown in Table 2, taste disturbance and dryness in the oral cavity occurred more frequently than other symptoms in each of the four groups. This difference was not statistically significant.

On the basis of the clinical study, concerning the visual assessment of the oral mucosa, 27% of patients were diagnosed with oral mucosal pathology. The most common problem was inflammation of the gingiva and white and red soft plaques on the mucosa, which were probably changes of the type of candidiasis. However, mycological tests were not performed. Erythema and slight swelling of the oral mucosa were observed in one patient from the first group and the second. Simultaneously, as shown in Table 2, taste disturbance and dryness in the oral cavity occurred more frequently than other symptoms in each of the four groups. This difference was not statistically significant.

patient, who earlier complained of stomatopyrosis. Aphthous lesions were detected in one patient only, and another one presented a lesion in the buccal mucosa.

Discussion

One of the most common complications observed during chemotherapy is mucositis. It is the inflammation of the oral cavity and the mucous membrane of the digestive tract. In the past, mucositis used to be perceived as a relatively simple process, resulting from nonspecific damage to epithelial cells by cytotoxic drugs, and delayed replacement by newly appearing cells in the epithelial basement membrane.

Currently, the etiology seems to be more complex and multifactorial. Oral mucosa is comprised of membranes of a high mitotic index with rapid epithelial turnover and maturation rates. This causes the mucosa to be vulnerable to the adverse effects of chemotherapy.¹³⁻¹⁶

The most common clinical symptoms of mucositis is erythema, swelling of the mucous membrane and lesions. We observed only one patient with a lesion which was the result of mechanical injury. More advanced symptoms are observed in leukemia chemotherapy, like deep lesions causing pain and bleeding.^{2,17} According to many authors, chemotherapy-related immunosuppression increases the amount of *Candida*.¹⁸⁻²¹ Wahlin²² observed mucosal lesions in 30% of patients treated for leukemia. Meta-analysis conducted by Lalla et al.²³ revealed that clinical manifestation of *Candida* infection increases from 7% at the beginning to 39% in the middle of anti-cancer therapy. In our study, we observed low percentage of patients with symptoms of *Candida* infection. Carriers of the HSV-1 virus, who had primary infection in the past, are more susceptible to HSV-1 infection during cancer therapy than patients without any contact with the virus.²⁴ Research conducted by Pawlik²⁵ showed that reactivation of the HSV virus was observed in 50-80% of patients after bone marrow transplant. Djuric et al.²⁶ revealed 88% of HSV reactivation in carriers of the virus ongoing cancer chemotherapy. Our findings concerned only two

dzono występowanie aft, u innej zaobserwowano nadżerkę w obrębie błony śluzowej policzka.

Dyskusja

Najczęściej występującym w jamie ustnej powikłaniem chemioterapii jest *mucositis*. Jest to zapalenie błony śluzowej jamy ustnej oraz przewodu pokarmowego. Dawniej *mucositis* było postrzegane jako względnie prosty proces, rezultat niespecyficznego uszkodzenia komórek nabłonka przez cytostatyki oraz opóźnione zastępowanie ich nowymi komórkami powstającymi w okolicy błony podstawnej.

Obecnie uważa się, że etiologia tego schorzenia jest skomplikowana i wieloczynnikowa. Błona śluzowa jamy ustnej składa się z membran o wysokim indeksie mitotycznym z szybką przemianą nabłonkową i stopniem dojrzewania. To powoduje, iż jest ona szczególnie wrażliwa na niekorzystne efekty wywołane stosowaniem chemioterapii.¹³⁻¹⁶

Częstym klinicznym objawem *mucositis* jest zaczerwienienie, obrzęk błony śluzowej oraz nadżerki. W naszym badaniu nadżerkę, w obrębie błony śluzowej policzka zaobserwowano u jednego pacjenta i była ona wynikiem mechanicznego jej uszkodzenia. Znacznie bardziej zaawansowane zmiany, głębokie nadżerki powodujące ból i krwawienie, opisywane są w przypadku chemioterapii stosowanej u chorych na białaczkę.^{2,17} Wielu autorów donosi, iż immunosupresja związana z chemioterapią powoduje wzrost liczby kolonii *Candida*.^{18,19,21} Wahlin zaobserwował zmiany w obrębie jamy ustnej u 30% chorych leczonych z powodu białaczki.²² Metaanaliza dokonana przez Lalla i wsp.²³ ujawniła, że częstość pojawienia się zmian o charakterze kandydozy, wzrosła z 7% na początku terapii do 39% w trakcie trwania terapii przeciwnowotworowej. W naszym badaniu stwierdzono niższy odsetek osób ze zmianami o charakterze kandydozy. Nosiciele wirusa HSV-1, którzy w przeszłości przeszli pierwotną infekcję są zdecydowanie bardziej podatni na wystąpienie tego typu powikłań w trakcie chemioterapii, niż pacjenci, którzy nie mieli kontaktu z wirusem.²⁴ Jak podaje Pawlik,²⁵ u osób po przeszczepieniu szpiku kostnego dochodzi do reaktywacji wirusów grupy HSV w 50-80% przypadków. Badania



patients who presented lesions typical of herpes simplex.

According to *Scully*,²⁷ immune deficiency can be the predisposing factor in reactivation of latent virus and appearance of another oral pathology – aphthae.

Oral mucosa in patients ongoing adjuvant colon cancer therapy was also assessed by *Kędra* et al.²⁸ These authors diagnosed pathology in 47.5% of patients, which represented a higher score than the one obtained in the present study.

Basing on the interview with patients, 82% reported mouth problems, and it was a higher score than that received by *Dikken* and *Sitzia*.²⁹ In their study, patients were also treated by chemotherapy with 5-fluorouracil and lecovorin, but the percentage of patients' complaints was 66%.

In our study, women reported mouth disorders significantly more often. Similar result was obtained by *Sloan* et al.³⁰ in the group of 2000 patients undergoing colon cancer chemotherapy.

The most frequent ailment reported in the present study was taste changes in the mouth (dysgeusia), which affected 61% of respondents. According to *Raber-Durlacher* et al.,⁷ dysgeusia is observed in 50% of patients during chemotherapy. The etiology of this problem is not well recognized. Probably, it can be induced by the neoplastic disease itself, toxicity of medicaments to taste buds, disturbances in the secretion of saliva, or coexisting infections affecting the sense of taste due to dysfunction of salivary glands.^{1,7,31-33} Additionally, *Mese* and *Matsuo*³³ explain that there can be a connection between taste changes and the composition of saliva.

Respondents differently described taste changes: from metallic taste, salty, sour and bitter to lack of any taste stimulants. In our study, in the vast majority of patients, taste problems appeared at the end of chemotherapy cycles and persisted for 7 to 10 days afterwards. As *McGowan*¹ and *Raber-Durlacher* et al.⁷ reported, this condition is fully reversible. It is possible that changes in taste may contribute to loss of appetite, weight loss, and lead to deterioration of the general condition of the patient.^{3,4}

Djuric i wsp.²⁶ wykazały, iż do reaktywacji wirusa HSV doszło aż w 88% przypadków u nosicieli będących w trakcie chemioterapii. W niniejszych badaniach jedynie u dwóch osób stwierdzono zmiany charakterystyczne dla wirusa opryszczki zwykłej (HSV-1). Jak podaje *Scully*²⁷ immunosupresja jest jednym z czynników wywołujących reaktywację latentnego wirusa, a także przyczynia się do wystąpienia innej zmiany – afty.

Stan błony śluzowej u osób poddawanych chemioterapii adiuwantowej gruczolakoraka jelita grubego był również przedmiotem badań *Kędry* i wsp.²⁸ Autorzy stwierdzili patologię u w 47,5% pacjentów, co stanowiło wyższy wynik niż uzyskany w niniejszym badaniu.

Pacjenci, skarżący się na dolegliwości ze strony jamy ustnej stanowili 82% i był to wynik wyższy niż w swoich badaniach uzyskali *Dikken* i *Sitzia*.²⁹ Badanie przeprowadzone przez obu autorów dotyczyło również skarg pacjentów poddawanych chemioterapii z zastosowaniem 5-FU i leukoworiny. Uzyskali oni wynik 66% pacjentów zgłaszających dolegliwości bólowe ze strony jamy ustnej.

W przeprowadzonych badaniach kobiety statystycznie częściej zgłaszały dolegliwości w obrębie jamy ustnej. Podobne wyniki uzyskał w swoich badaniach *Sloan* i wsp.,³⁰ przeprowadzonych również na grupie 2000 pacjentów leczonych chemioterapią z powodu nowotworu jelita grubego.

W prezentowanym badaniu, jedną z głównych dolegliwości były zaburzenia smaku zgłaszane przez 61% respondentów. Jak wynika z badań *Raber-Durlacher* i wsp.⁷ zaburzenia smaku dotyczą 50% chorych poddawanych chemioterapii. Etiologia tego typu zmian nie jest do końca poznana. Prawdopodobnie, może wynikać to z samej choroby nowotworowej, toksyczności stosowanych leków, wpływających na kubki smakowe lub wynikać z dystrybucji śliny oraz infekcji wpływającej na upośledzone odczuwanie smaku wynikające z dysfunkcji gruczołów ślinowych.^{1,7,31-33} Dodatkowo *Mese* i *Matsuo*³³ wyjaśniają, iż może istnieć związek pomiędzy zaburzeniami smaku a składem śliny.

Respondenci w różny sposób opisywali zaburzenia smaku, od metalicznego smaku w ustach, poprzez uczucie słonego, kwaśnego oraz gorzkiego smaku do braku jakichkolwiek doznań na



Another subjective sensation connected with chemotherapy treatment is oral dryness, which is medically termed xerostomia. It is defined as the sensation of oral dryness and oral burning with no dysfunction of salivary glands and clinically unchanged oral mucosa.^{34,35} It cannot be mistaken with hyposalivation, which describes existing dysfunction of salivary glands. Oral dryness is a dominant ailment whose prevalence ranges from 29 to 77% of patients treated for cancer. According to Dawes,³⁶ patients start complaining of mouth dryness, when saliva secretion is reduced by 50%. Xerostomia can be the result of changes in saliva quality.³⁷ According to Jensen et al.,³⁸ chemotherapy can influence the composition of saliva.

In our study, the problem of mouth dryness affected 41% of respondents, and it was the second main problem reported by patients undergoing chemotherapy. In the survey of Bogusławska-Kapała,³⁹ 52% of patients receiving chemotherapy after bone marrow transplantation reported oral dryness. Similar result was obtained by Jankowska-Antczak et al.⁴⁰ where 55% of patients undergoing immunosuppressive therapy reported symptoms of xerostomia. However, in the study presented by Oneschuk et al.⁴¹ the percentage was higher – 88%, but the group of patients received either chemotherapy or radiotherapy. The same author proved in his study that mouth dryness was more frequently reported than stomatalgia. He interviewed a group of patients with advanced stadium of different types of cancer.

In cancer therapy, there are multiple supportive care interventions that can cause oral complications. Many medications influence saliva secretion and induce xerostomia. These medications may include cytostatics, anty-cholinergic medicaments, antidepressants, diuretics and antihistamines. Qualitative and quantitative changes in saliva that occur during systemic treatment play a major role in the development of mucositis. Many cytostatics are secreted along with it. They include, among others, flutouracil, melphalan, carboplatin, methotrexate and doxorubicin. Antineoplastic treatment reduces the amount of secreted saliva and simultaneously increases the concentration of drugs excreted

bodźce smakowe. W naszym badaniu w znacznej liczbie przypadków zaburzenia smaku pojawiały się pod koniec trwania chemioterapii i utrzymywały się przez 7-10 dni. Jak podają McGowan¹ oraz Raber-Durlacher i wsp.⁷ problem ten jest całkowicie odwracalny, może powodować jednak utratę apetytu, wagi i prowadzić do pogorszenia się ogólnej kondycji pacjenta.

Kolejnym poważnym problemem towarzyszącym pacjentom poddawanych chemioterapii było uczucie suchości w jamie ustnej, medycznie określane jako kserostomia. Kserostomia definiowana jest jako odczucie suchości lub bólu w jamie ustnej, bez zmian w obrębie jej błony śluzowej, bez istniejącej dysfunkcji gruczołów ślinowych.^{34,35} Termin ten może być mylony z obniżonym wydzielaniem śliny, związanym z zaburzeniami w funkcjonowaniu gruczołów ślinowych. Suchość w jamie ustnej jest dolegliwością pojawiającą się często u 29-77% pacjentów leczonych z powodu nowotworu. Dawes³⁶ donosi, iż pacjenci zaczynają dostrzegać problem suchości w jamie ustnej, kiedy sekrecja śliny spadnie do 50%. Kserostomia może być związana ze zmianą jakości śliny,³⁷ a wg Jansen i wsp.,³⁸ chemioterapia doprowadza do zmian w składzie śliny. W niniejszym badaniu suchość w jamie ustnej stwierdzono u 41% chorych i był to drugi najczęściej zgłaszany problem przez respondentów. Bogusławska-Kapała, zaobserwowała ten sam problem u 52% pacjentów otrzymujących chemioterapię po przeszczepieniu szpiku kostnego.³⁹ Podobny rezultat otrzymała w swoich badaniach Jankowska-Antczak i wsp.,⁴⁰ gdzie 55% chorych zgłaszało objawy kserostomii, ale badanie dotyczyło leków immunosupresyjnych. Natomiast w badaniach Oneschuk i wsp.,⁴² 88% osób zgłaszało problem kserostomii, ale pacjenci otrzymywali zarówno chemio-, jak i radioterapię. Ten sam autor zauważył również, iż problem suchości w jamie ustnej zgłaszany był przez pacjentów częściej niż ból w jamie ustnej, a badania były prowadzone na grupie pacjentów cierpiących z powodu różnych nowotworów w zaawansowanym stadium.

W leczeniu tego typu nowotworów jest bardzo wiele metod wielokrotnego interwencyjnego leczenia podtrzymującego, które wywołuje zmiany w jamie ustnej. Wiele stosowanych medyka-



with it.⁴¹ Among drugs particularly contributing to dry mouth are opioids and metoclopramide, commonly used in advanced cancer patients.⁴² According to our study, oral dryness and pain were frequently reported, with females complaining of the latter more frequently than males.

According to *Kaczmarek*,³⁴ the problem of xerostomia is present in 25% of the population over the age of 65, and the prevalence of this problem increases with age, total amount of medications taken and systemic diseases. As *Nederfors et al.*⁴³ report, mouth dryness is more often observed in women. According to many authors, patients undergoing cancer chemotherapy are more often affected by oral dryness than healthy people of the same age.

Generally, the number of cycles of chemotherapy was found not to be influential on the presented oral sensations. Only patients complaining of halitosis, receiving 1-4 cycles of chemotherapy reported having this problem more often than patients from the other two groups. However, this problem was not analyzed by other authors.

Conclusions

The study revealed that oral problems experienced by patients undergoing 5-FU and leucovorin therapy are many and diverse. A significant number of patients during colon cancer therapy presented subjective oral sensations. The most frequent complaint concerned taste disorders and oral dryness.

mentów wpływa na wydzielanie śliny i indukuje kserostomię. Należą do nich m.in.: cytostatyki, leki antycholinergiczne, antydepresanty, diuretyki, leki antyhistaminowe. Istotny wpływ na rozwój *mucositis* mają zmiany jakościowe i ilościowe śliny zachodzące w trakcie leczenia systemowego. Wiele cytostatyków wydzielanych jest wraz z nią. Wśród nich są m.in.: fluorouracyl, melfalan, karboplatyna, metotreksat i doksorubicyna. Leczenie przeciwnowotworowe prowadzi do zmniejszenia ilości wydzielanej śliny i jednocześnie do zwiększenia stężenia wydzielanych z nią leków.⁴¹ Do leków szczególnie przyczyniających się do wystąpienia suchości w jamie ustnej należą opioidy i metoclopramid, często stosowane w zaawansowanym stadium nowotworu.⁴² W niniejszej pracy wykazano, iż suchość w jamie ustnej często zgłaszana była przez pacjentów, podobnie jak ból w jamie ustnej, na który częściej skarżyły się kobiety niż mężczyźni. Jak podaje *Kaczmarek*, problem kserostomii dotyka 25% osób po 65 roku życia, a częstość jej występowania wzrasta wraz z wiekiem, liczbą przyjmowanych leków i schorzeń ogólnych.^{34,43} *Nederfors* donosi, iż problem suchości w jamie ustnej częściej dotyczy kobiet.⁴⁴ Jak wynika z piśmiennictwa osoby poddawane chemioterapii częściej doświadczały kserostomii niż osoby zdrowe w podobnym wieku.

Generalnie liczba przyjmowanych cykli chemioterapii nie miała znaczenia w występowaniu określonych dolegliwości ze strony jamy ustnej. Jedynie pacjenci, otrzymujący od 1 do 4 cykli chemioterapii, skarżyli się częściej na występowanie nieprzyjemnego zapachu z ust, niż pozostali pacjenci. Jednakże problem ten nie był analizowany przez innych autorów.

Podsumowanie

Badanie wykazało, iż pacjenci poddani chemioterapii, z użyciem 5-FU i lekuworyny, doświadczają wielu różnych powikłań ze strony jamy ustnej. Znacząca liczba pacjentów leczona chemioterapeutykami z powodu gruczolakoraka jelita grubego prezentowała subiektywne dolegliwości ze strony jamy ustnej. Najczęstsze skargi pacjentów dotyczyły zaburzeń smaku i suchości w jamie ustnej.



References

1. *Mc Gowan D*: Chemotherapy – induced oral dysfunction: a literature review. *Br J Nurs* 2008; 22: 1422-1426.
2. *Bendyk-Szeffer M, Łagocka R, Buczkowska-Radlińska J*: Standard chemotherapy – induced oral mucositis – review of literature. *Czas Stomatol* 2011; 64: 341-354.
3. *Borbasi S, Cameron K, Quested B, Olver I, To B, Evans D*: More than a sore mouth: patient's experience of oral mucositis. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29: 1051-1057.
4. *Ilgenli T, Oren H, Uysal K*: The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: Prevention and management. *Turkish J Cancer* 2001; 31: 93-104.
5. *Carl W*: Oral manifestations of systemic chemotherapy and their management. *Semin Surg Oncol* 1986; 2: 187-189.
6. *Peterson DE, Sonis JT*: Oral complications of cancer chemotherapy: Present status and future studies. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1251-1256.
7. *Raber-Durlacher J, Barasch A, Peterson DE, Lalla RV, Schubert MM, Fibbe WE*: Oral Complications and Management Considerations in Patients Treated with High – Dose Chemotherapy. *Support Cancer Ther* 2004; 1: 219-229.
8. *Sonis ST, Peterson DE, McGuire DB*: Mucosal injury in cancer patients: new strategies for research and treatment. *J Natl Cancer Monogr* 2001; 29: 1-54.
9. *Wilder-Smith P, Hammer-Wilson MJ, Zhang J*: In vivo imaging of oral mucositis in an animal model using optical coherence tomography and optical Doppler tomography. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2449-2454.
10. *Bogusławska-Kapala A, Balon J, Cackowska-Lass A, Hellmann A, Kochańska B*: Dental care in patient undergoing bone marrow transplant. *Czas Stomatol* 2005; 58: 18-26.
11. *Bogusławska-Kapala A, Balon J, Cackowska-Lass A, Hellmann A, Kochańska B*: Oral complications in patients undergoing bone marrow transplant – a review of literature. *Czas Stomatol* 2004; 57: 706-714.
12. *Sonis ST*: Oral complications of cancer chemotherapy. In: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott; 1993. p. 2014-2022.
13. *Sonis ST*: Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy – induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34: 39-43.
14. *Sonis ST*: Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol* 2009; 45: 1015-1020.
15. *Dodd MJ, Fascione NC, Dibble SL*: Comparison of methods to determine the prevalence and nature of oral mucositis. *Cancer Pract* 1996; 4: 312-318.
16. *Spijkervet FK, Sonis ST*: New frontiers in the management of chemotherapy induced mucositis. *Curr Opin Oncol* 1998; 10 Suppl 1: 23-27.
17. *Dyszkiewicz M, Shaw H*: Status of oral mucosa in patients undergoing radio- and chemotherapy. *Dent Med Prob* 2009; 49: 89-93.
18. *Dreizen S, Bodey GP, Rodriguez V*: Oral complications of cancer chemotherapy. *Postgrad Med* 1975; 58: 75-82.
19. *Sixou IL, de Medeiros-Batista O, Bonnaure-Mallet M*: Modifications of the microflora of the oral cavity arising during immunosuppressive chemotherapy. *Eur J Cancer Oral Onco* 1996; 32B: 306-310.
20. *Samaranayake LP, Calman KC, Ferguson MM, Kaye SB, MacFarlane TW, Main B, et al.*: The oral carriage of yeasts and coliforms in patients on cytotoxic therapy. *J Oral Pathol* 1984; 13: 390-393.
21. *Main BE, Calman KC, Ferguson MM, Kaye SB, MacFarlane TW, Mairs LJ, et al.*: The effect of cytotoxic therapy on saliva and oral flora. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 545-548.
22. *Wahlin YB, Matsson L*: Oral mucosal lesions in patients with acute leukemia and related disorders during cytotoxic therapy. *Scand J Dent Res* 1988; 96: 128-136.
23. *Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fisher DJ, et al.*: A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010; 18: 985-992.
24. *Khan SA, Wingard JR*: Infection and mucosal injury in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 29: 31-36.
25. *Pawlik A*: Oral complications after radio – and chemotherapy. *Twój Prz Stomatol* 2008; 6: 66-70.
26. *Djuric M, Pavlica D, Jankovic L*: Presence of herpes simplex virus on the oral mucosa in patients undergoing chemotherapy. *Scott Med J* 2007; 52: 28-31.



27. Scully C: Oral diseases. Diagnose and treatment. Wrocław: Urban&Partner; 2006.
28. Kędra BA, Kędra BR, Zlotkowski M, Roszkowski A, Chomczyk M, Pietruska M, et al.: Evaluation of macroscopic and microscopic oral pathology in patients suffering from colon cancer with HPV expression. *Czas Stomatol* 2009; 62: 358.
29. Dikken C, Sitzia J: Patient's experiences of chemotherapy: side – effects associated with 5 – fluorouracil + folinic acid in the treatment of colorectal cancer. *J Clin Nurs* 1998; 7: 371-379.
30. Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS, et al.: Women experience greater toxicity with fluorouracil – based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1491-1498.
31. Navazesh M: Saliva in health and disease. *J Calif Dent Assoc* 2011; 39: 626-628.
32. Navazesh M: Salivary gland hypofunction in elderly patients. *J Calif Dent Assoc* 1994; 22: 62-68.
33. Mese H, Matsuo R: Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil* 2007; 34: 711-723.
34. Kaczmarek U: Xerostomia – aetiology, prevalence and diagnosis – on the basis of literature. *Czas Stomatol* 2007; 60: 20-31.
35. Narhi TO, Meurman JH, Ainamo A: Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15: 103-116.
36. Dawes C: Physiological factors affecting salivary flow rate, oral sugar clearance and the sensation of dry mouth in man. *J Dent Res* 1987; 66: 648-653.
37. Davies AN, Broadley K, Beighton D: Salivary gland hypofunction in patients with advanced cancer. *Oral Oncol* 2002; 38: 680-685.
38. Jensen SB, Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B: Xerostomia and hypofunction of the salivary glands in cancer therapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 207-225.
39. Bogusławska-Kapala AM: [Main oral diseases in patients after allogenic bone marrow transplantation. PhD Thesis]. Gdańsk: Medical University; 2008.
40. Jankowska-Antczak E, Wojtowicz A, Wyzgał J, Paczek L: Xerostomia symptoms in patients with chronic immunosuppressive therapy after renal transplantation. *Dent Med Probl* 2004; 41: 23-27.
41. Oneschuk D, Hanson J, Bruera E: A survey of mouth pain and dryness in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2000; 8: 372-376.
42. Kornas-Burek A, Lipska W, Darczuk, D, Chomyszyn-Gajewska M: Mucositis – contemporary views on diagnosis and treatment. *J Stoma* 2014; 67: 114-127.
43. Nederfors T, Isaksson R, Mornstad H, Dahlof C: Prevalence of perceived symptoms of dry mouth in an adult Swedish population – relation to age, sex and pharmacotherapy. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 211-216.

Address: 70-111 Szczecin, ul. Powstańców Wielkopolskich 72

Tel.: +4891 4661648

e-mail: zstzsch@pum.edu.pl

Received: 23rd August 2015

Accepted: 28th November 2015

