

Pozitivní vliv hyaluronátu v léčbě a prevenci slizničních nežádoucích účinků onkologické léčby

MUDr. Juraj Minárik, odborný redaktor NEUMM

Souhrn

Kyselina hyaluronová (HA) se významně podílí na procesu hojení ran. V uvedeném přehledu odborných publikací se potvrdil významný pozitivní vliv HA v prevenci a léčbě vaginálních a rektálních slizničních nežádoucích účinků onkologické léčby. Do současné doby se pacientkám a pacientům podstupujícím onkologickou léčbu běžně nepodávaly žádné přípravky s cílem zlepšení kvality jejich života při výskytu vaginálních či rektálních nežádoucích účinků. Na základě publikovaných dat je proto vhodné doporučit všem onkologickým pacientům možnost prevence a léčby vaginálních a rektálních nežádoucích účinků klinicky ověřenými přípravky na bázi kyseliny hyaluronové.

Klíčová slova: radioterapie, chemoterapie, nežádoucí účinky, kyselina hyaluronová, vaginální dyskomfort, akutní rektální toxicita, Cicatridina®, Proktis-M®

Summary

Hyaluronic acid (HA) plays an important role in wound healing. In this review of scientific publications a significant positive effect of HA in the prevention and treatment of vaginal and rectal mucosal side effects of cancer treatment was confirmed. Until now, the patients undergoing cancer treatment were usually not offered any product for improvement of their quality of life in cases when rectal or vaginal side-effects have occurred. On the basis of the published data it is therefore appropriate to recommend all cancer patients the opportunity to prevent and treat the vaginal and rectal side effects with clinically proven products based on hyaluronic acid.

Key words: radiotherapy, chemotherapy, side effects, hyaluronic acid, vaginal discomfort, acute rectal toxicity, Cicatridina®, Proktis-M®

Kyselina hyaluronová (HA)

V poslední době se v odborné literatuře objevují četné články o pozitivním vlivu topicky aplikované

kyseliny hyaluronové (HA) anebo komplexních přípravků obsahujících HA na hojení slizničních lézí způsobených onkologickou léčbou.

Kyselina hyaluronová je v medicíně používána ve formě její sodné soli – hyaluronanu (hyaluronátu) sodného. HA patří mezi glykosaminoglykany a přirozeně se vyskytuje v celém lidském těle. Kromě všeobecně známé funkce, kdy společně s ostatními glykosaminoglykany a proteoglykany tvoří jednu z hlavních součástí extracelulární matrix, hraje HA také významnou úlohu ve všech fázích procesu hojení ran – zánětlivé, proliferační i regenerační (reepitelizační). HA exogenně podaná přímo do rány redukuje riziko tvorby abnormální jizvy, jelikož se v ráně tvoří více kolagenu typu III než kolagenu typu I, což napodobuje způsob fetálního hojení ran, při kterém jizvy nevznikají.

Vaginální toxicita radioterapie a chemoterapie

- **Radioterapie** v pánevní oblasti způsobuje dva typy vaginálního poškození:

1. Přímé poškození vaginální sliznice iradiací

- a. Časně a pozdní poškození epitelálních buněk (buněčná smrt, zastavení proliferace a regenerace epitelu)
 - Rychlejší exfoliace epitelu predisponuje k snadné infekci mikroorganismy
 - Snížená tvorba glykogenu způsobuje ztrátu predominance vaginálních laktobacilů a navození stavu připomínajícího pokročilou postmenopauzu
- b. Zánětlivé změny pojivové tkáně vaginálních stěn s poškozením cév a depozicí kolagenu – vzniká perivaginální skleróza a fibróza, kdy elastická vaginální tkáň je nahrazena tuhou vazivovou tkání
- c. Poškození cév se rovněž projevuje snížením tvorby přirozeného vaginálního sekretu a poklesem fyziologické lubrikace

- Brachyterapie – poškození je méně homogenní s více a méně poškozenými oblastmi
- Teleterapie – poškození bývá difuzní po celé ploše pochvy

Všechny uvedené toxické vlivy radiace způsobují změny od vaginální atrofie po různé stupně vaginální stenózy, ulcerací, nekrotizace či významného zkrácení pochvy.

2. Poškození adnex s následným poklesem produkce pohlavních hormonů a indukci vaginální atrofie zejména u žen v reprodukčním věku

• Vaginální toxicita navozená chemoterapií:

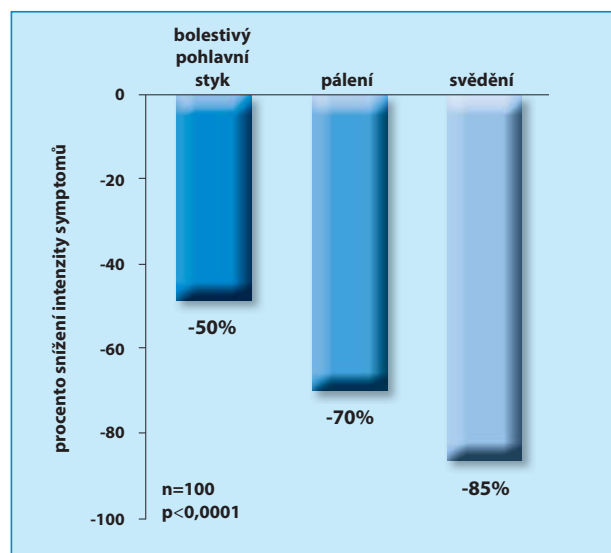
Změny navozené chemoterapií připomínají stav při estrogenním deficitu po menopauze – atrofická vaginální sliznice je bledá, tenká, křehká, téměř průhledná s drobnými petechiemi způsobenými zvýšenou vaskulární fragilitou. Pochva ztrácí svou přirozenou elasticitu, což vede k drobným krvácením a laceracím epitelu při koitu a při zavádění specula při gynekologickém vyšetření. Podobně jako následkem radioterapie dochází i zde k poklesu lubrikace a vaginální suchosti s rezultujícím vaginálním pálením, svěděním a dyspareunií. Epiteliální buňky tvoří méně glykogenu a dochází tak ke ztrátě fyziologické převahy laktobacilové flóry s tendencí ke snadnému vzniku infekce. Výše uvedené vede ke značnému omezení partnerského života a výraznému snížení kvality života.

Přehled studií

V klinické studii¹ provedené na univerzitní klinice ve Vídni byl u 100 patientek s vaginální atrofií vyvolanou léčbou karcinomu prsu (byly léčeny antiestrogeny a/nebo chemoterapií) sledován účinek aplikace vaginálních čípků Cicatridina® s obsahem kyseliny hyaluronové na kvalitu života a intenzitu symptomů vaginální atrofie způsobené onkologickou léčbou. Ihned po absolvování onkologické léčby pacientky vyplnily dotazník, kde vyznačily intenzitu symptomů vaginální atrofie na stupnici od 0 (žádné) do 10 (velmi silná intenzita). Jednalo se zejména o vaginální suchost, pálení, fisury, napětí, zarudnutí a zánět. Následně užívaly pacientky vaginální čípky Cicatridina® jednou denně večer před spaním po dobu 20 dnů. Při následné kontrole vyplnily opět stejný dotazník s vyznačením intenzity vaginálního dyskomfortu. Následovala 10 týdenní fáze, kdy pacientky užívaly vaginální čípky Cicatridina® už jen dvakrát do týdne a po ukončení této fáze opět vyplnily výše uvedené dotazník.

Symptomy vaginální atrofie	Hodnota při vstupu do studie (průměr)	Hodnota při ukončení studie (průměr)	Statistická významnost (p<0,01)
Dyspareunie	2,87	1,42	0,000001
Vaginální suchost	5,65	1,64	0,000000
Pocit napětí	0,92	0,19	0,000209
Pocit pálení	1,74	0,59	0,000001
Svědění	1,67	0,25	0,000000
Fisury	0,92	0,20	0,000259
Zarudnutí	0,65	0,14	0,005315
Zánět	1,13	0,15	0,000052

Tabulka č. 1: Změny intenzity symptomů vaginální atrofie v průběhu léčby



Obrázek č. 1: Procentuální změny intenzity některých vaginálních symptomů v průběhu léčby

U všech sledovaných parametrů došlo v průběhu léčby k statisticky významné redukci intenzity a to zejména v iniciační fázi studie – viz Tabulka č. 1 a Obrázek č. 1.

Sešedesát procent vyšetřujících lékařů a 70% patientek hodnotilo účinnost vaginálních čípků Cicatridina® jako velmi dobrou. Tolerabilitu přípravku hodnotilo jako velmi dobrou 85% lékařů a 76% patientek. Tato klinická studie ukázala vysokou účinnost vaginálních čípků Cicatridina® v léčbě vaginální atrofie navozené onkologickou léčbou. Rychlé a významné redukce projevů vaginální atrofie bylo dosaženo v první fázi studie (v prvních 20 dnech) a v další fázi se dosáhlo ještě výraznějšího a trvalého snížení intenzity symptomů.

V další klinické studii² provedené na univerzitní klinice v italské Katánii bylo sledováno 79 pacientek s různými typy neoplazií léčenými chirurgicky a následně také radioterapií a/nebo chemoterapií. Jednalo se o pacientky s karcinomem děložního čípku, endometria a ovárií. Další skupinu tvořily pacienty s kolorektálním karcinomem a karcinomem prsu po chirurgické léčbě a adjuvantní chemoterapii – viz Tabulka č. 2.

	Chirurgie	Chirurgie + teleterapie	Chirurgie + teleterapie + brachyterapie	Chirurgie + chemoterapie
Ca cervixu (20)		12	8	
Ca endometria (29)	4	15	10	
Ca ovária (13)				13
Ca prsu (12)				12
Kolorektální ca (5)				5

Tabulka č. 2: Druh léčby pacientek s různými typy nádorů

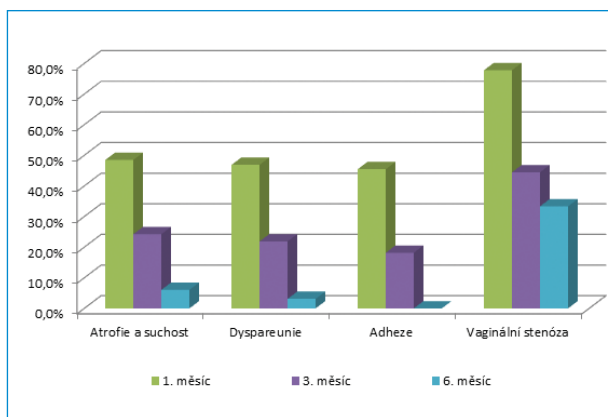
Hodnotil se účinek aplikace vaginálních čípků Cicatridina® s obsahem kyseliny hyaluronové v prevenci a léčbě vaginální toxicity způsobené onkologickou léčbou. Pacientkám podstupujícím radioterapii byla nasazena léčba vaginálními čípkami Cicatridina® dvakrát denně v průběhu radioterapie, následně po ukončení radioterapie 1 čípek denně na noc po dobu 2 měsíců a pak 1 čípek obden do konce studie (další 4 měsíce). Výskyt nežádoucích účinků navozených radioterapií je zobrazen v tabulce č. 4. Jejich rychlý ústup v průběhu léčby vaginálními čípkami Cicatridina® uvádí tabulka č. 4 a obrázek č. 2.

NÚ po radioterapii	Počet pacientek	%
Atrofie a suchost	33	73,3%
Dyspareunie	32	71,1%
Teleangiektázie (krvácení)	9	20,0%
Adheze	11	24,4%
Vaginální stenóza	9	20,0%

Tabulka č. 3: Výskyt vaginální toxicity po radioterapii

Měsíce po radioterapii	Počet pacientek	1. měsíc	3. měsíc	6. měsíc
Atrofie a suchost	33	48,5%	24,2%	6,1%
Dyspareunie	32	46,9%	21,9%	3,1%
Adheze	11	45,5%	18,2%	0,0%
Vaginální stenóza	9	77,8%	44,4%	33,3%

Tabulka č. 4: Redukce výskytu vaginální toxicity po radioterapii v průběhu studie



Obrázek č. 2: Rychlý ústup projevů vaginální toxicity radioterapie v průběhu studie

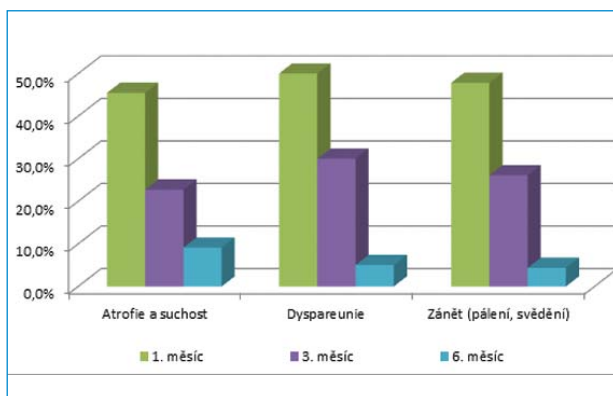
Pacientkám podstupujícím chemoterapii byla v průběhu chemoterapie nasazena léčba vaginálními čípkami Cicatridina® jednou denně. Po ukončení chemoterapie následovalo období, kdy si pacientky aplikovaly 1 vaginální čípek 3krát týdně do konce studie (6 měsíců). Výskyt nežádoucích účinků navozených chemoterapií je zobrazen v tabulce č. 5. Jejich rychlý ústup v průběhu léčby vaginálními čípkami Cicatridina® uvádí tabulka č. 6 a obrázek č. 3. Studie potvrdila účinnost vaginálních čípků Cicatridina® v léčbě vaginální toxicity navozené radioterapií i chemoterapií pro různé druhy nádorů. Autoři doporučují včasné nasazení léčby vaginálními čípkami Cicatridina® všem pacientkám podstupujícím ra-

NÚ po chemoterapii	Počet pacientek	%
Atrofie a suchost	22	73,3%
Dyspareunie	20	66,7%
Zánět (pálení, svědění)	23	76,7%

Tabulka č. 5: Výskyt vaginální toxicity po adjuvantní chemoterapii

Měsíce po chemoterapii	Počet pacientek	1. měsíc	3. měsíc	6. měsíc
Atrofie a suchost	22	45,5%	22,7%	9,1%
Dyspareunie	20	50,0%	30,0%	5,0%
Zánět (pálení, svědění)	23	47,8%	26,1%	4,3%

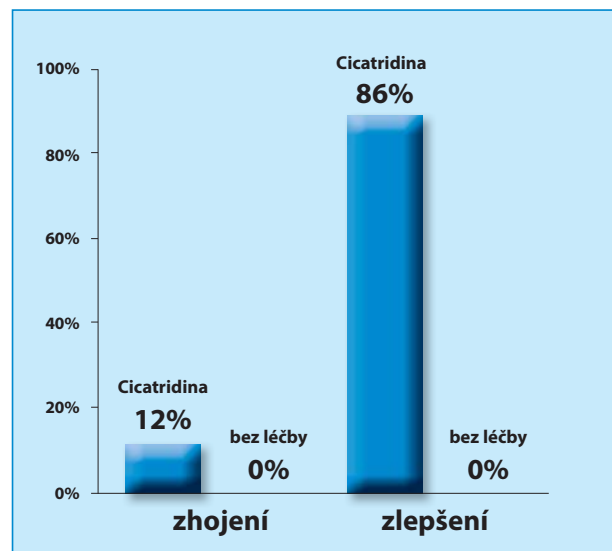
Tabulka č. 6: Redukce výskytu vaginální toxicity po adjuvantní chemoterapii v průběhu studie



Obrázek č. 3: Rychlý ústup projevů vaginální toxicity chemoterapie v průběhu studie

dioterapii či chemoterapii a to zejména ženám v reprodukčním věku.

Ve srovnávací klinické studii³ provedené na univerzitní klinice v polské Poznani bylo hodnoceno 62 pacientek po chirurgické léčbě následované brachyterapií v oblasti pánve kvůli karcinomu cervixu anebo endometria. Pacientky byly po brachyterapii považovány za vyléčené a jejich zařazení do studie při kontrole po 3 anebo 6 měsících po ukončení brachyterapie záviselo na výskytu zánětlivě-nekrotických vaginálních lézí, srůstů vaginálních stěn a symptomů narušujících pohlavní styk.



Obrázek č. 4: Hojení a zlepšení stavu vaginálních lézí u pacientek 3 měsíce po brachyterapii kvůli karcinomu děložního čípku a endometria

Účinek vaginálních čípků Cicatridina® u 42 pacientek v aktivně léčené skupině byl srovnán s účinkem obvyklé, tzn. žádné léčby u 20 pacientek v paralelní kontrolní skupině.

Pacientky v léčené skupině užívaly vaginální čípky Cicatridina® jednou denně večer před spaním po dobu 10 dnů. Následovala fáze, kdy pacientky užívaly vaginální čípky Cicatridina® obden po dobu 1 měsíce a v případě pozorování zlepšení každý třetí den po dobu dalšího měsíce.

Pacientky se podrobily kolposkopickému vyšetření cervixu a pochvy 6 týdnů a 3 měsíce po zahájení terapie. Ve skupině aktivně léčené vaginálními čípky Cicatridina® došlo k výraznému zlepšení i zhojení vaginálních a cervikálních lézí pozorovaných při vstupu do studie (zúžení pochvy, nekrotická ložiska, srůsty vaginálních stěn), zatímco v kontrolní skupině nedošlo k žádné změně – nedošlo ani ke zhojení ani k zlepšení stavu slizničních lézí – viz Tabulka č. 7 a Obrázek č. 4. Navíc v kontrolní skupině si všechny pacientky stěžovaly na vaginální dyskomfort

	Aktivní léčba (Cicatridina®)				Kontrolní skupina					
	n	Zhojení po 3 měsících	Zlepšení po 3 měsících	n	Zhojení po 3 měsících	Zlepšení po 3 měsících	n	Zhojení po 3 měsících	Zlepšení po 3 měsících	
Pacientky po brachyterapii	n	n	%	n	%	n	n	%	n	%
Pacientky s ca cervixu	11	2	18,8%	9	81,82%	10	0	0%	0	0%
Pacientky s ca endometria	31	3	9,68%	27	87,10%	10	0	0%	0	0%
Celkem	42	5	11,9%	36	85,71%	20	0	0%	0	0%

Tabulka č. 7: Zhojení a zlepšení stavu vaginálních lézí u pacientek po brachyterapii kvůli karcinomu děložního čípku a endometria

anebo neměly v průběhu studie pohlavní styk z tohoto důvodu. Naproti tomu v léčené skupině více než polovina žen (23) nepocítovala dyskomfort při pohlavním styku.

Studie potvrdila účinnost vaginálních čípků Cicatridina® v léčbě atroficko-zánětlivých vaginálních a cervikálních lézí u pacientek po brachyterapii z důvodu karcinomu děložního čípku a endometria s následným zlepšením kvality života pacientek.

Další rozsáhlejší observační studie publikovaná v roce 2013⁴ se rovněž zaměřila na hodnocení účinnosti vaginálních čípků Cicatridina® v léčbě a prevenci vaginálních nežádoucích účinků onkologické léčby. Účinek léčby vaginálními čípků Cicatridina® u 130 žen ve věku 30–78 let léčených chirurgicky nebo radioterapií pro karcinom cervixu anebo endometria byl srovnán s podáváním vaginálního výplachu hypermanganem nebo heřmánkem u 54 žen léčených radioterapií pro stejné diagnózy. Pacientky neužívaly topickou ani systémovou hormonální terapii. K zařazení do studie sloužil klinický stav jeden měsíc po ukončení onkologické léčby. Symptomy vaginálního dyskomfortu – pálení a suchost – hodnotily samotné pacientky. Další příznaky (ulcerace, zúžení pochvy, adheze poševních stěn a vaginální zarudnutí) hodnotil vyšetřující lékař. Změny těchto příznaků se hodnotily 6–8 týdnů po ukončení radioterapie a pak po 3 a 6 měsících od tohoto prvního vyšetření.

Ve skupině 130 žen průměrného věku 59 let léčených vaginálními čípků Cicatridina® se 59 pacientek s karcinomem cervixu uteri a 71 pacientek s karcinomem endometria léčilo radioterapií (s brachyterapií anebo bez teleterapií) jako jedinou léčbou anebo jako léčbou následující chirurgické řešení. Vaginálními čípků Cicatridina® se zaváděly jednou denně po dobu 10 dní, pak obden po dobu 1 měsíce a následně jednou za tři dny po dobu 1 měsíce.

Kontrolní skupina 54 žen obdobného věku jako léčená skupina (průměr 59,7 let) léčených pro stejnou onkologickou diagnózu stejným způsobem prováděla dvakrát týdně vaginální výplach. Mezi léčenou a kontrolní skupinou nebyly statisticky významné rozdíly. V obou skupinách byl zaznamenán pokles incidence vaginálního dyskomfortu na základě hodnocení pacientek. Ve skupině léčené vaginálními čípků Cicatridina® ve srovnání s kontrolní skupinou byl pokles výskytu vaginálního dyskomfortu statisticky významně vyšší o 50% ($p < 0,0001$). Zlepšení bylo větší ve skupině léčené pro karcinom endometria. Pokles dosažený v prvních 3 měsících trvání studie se v další fázi studie již významně nezměnil – viz Tabulka č. 8. Další sledovaný nežádoucí účinek byl výskyt vaginální stenózy/okluze, který se obvykle pozoruje po 3 měsících od zahájení léčby. Ke statisticky významnému zlepšení došlo po 6 měsících od zahájení studie. Ve skupině léčené vaginálními čípků Cicatridina® ve srovnání s kontrolní skupinou byl výskyt

	% pacientek		rozdíl mezi skupinami	Počet pacientek		p
	n=130	n=54		n=130	n=54	
Vaginální dyskomfort	Cicatridina	kontrolní skupina		Cicatridina	kontrolní skupina	
Po zahájení studie	100%	100%		130	54	
3 měsíce od zahájení studie	41%	78%	-47%	53	42	< 0,0001
6 měsíců od zahájení studie	38%	76%	-50%	49	41	< 0,0001
Zúžení/okluze pochvy	Cicatridina	kontrolní skupina		Cicatridina	kontrolní skupina	
Po zahájení studie	0%	0%		0	0	
3 měsíce od zahájení studie	9%	18%	-50%	12	10	0,0857
6 měsíců od zahájení studie	9%	20%	-55%	12	11	0,0497

Tabulka č. 8: Výskyt vaginálního dyskomfortu a vaginálních zúžení a okluzí v průběhu léčby vaginálními čípků Cicatridina® ve srovnání s vaginálním výplachem (kontrolní skupina).

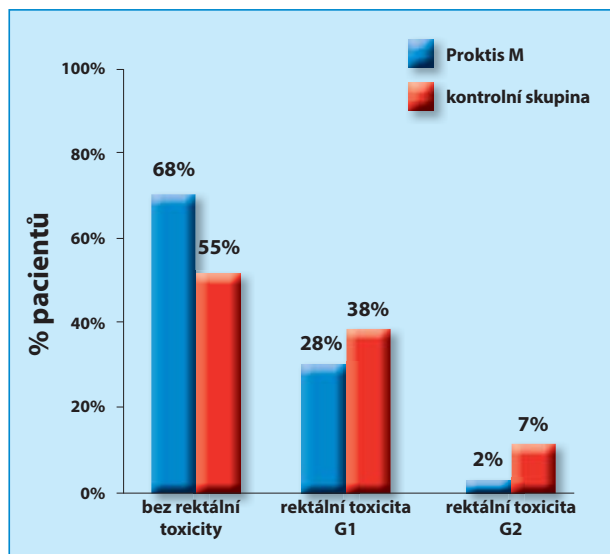


vaginální stenózy/okluze statisticky významně nižší o 55% ($p < 0,001$). Objektivní pozorování vaginální okluze má větší vypovídací hodnotu ve srovnání se subjektivním hodnocením pocitů vaginálního dyskomfortu samotnými pacientkami.

Výsledky této studie potvrzují předchozí pozorování. Vaginální čípky Cicatridina® významně redukuje vaginální dyskomfort pacientek s karcinomem děložního čípku nebo karcinomem endometria po prodělané radioterapii. Navíc také snižují výskyt vaginálních stenóz/okluzí. Použití vaginálního hyaluronátu v gynekologické onkologii může pomoci zlepšit kvalitu života pacientek.

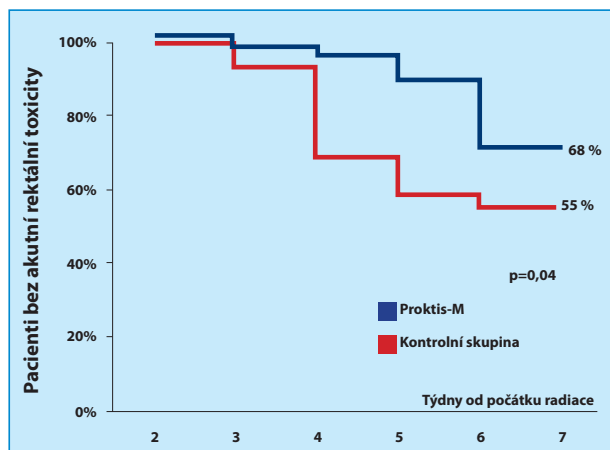
Další italská klinická studie zaměřená na prevenci a léčbu slizničních nežádoucích účinků onkologické léčby publikovaná v roce 2012 sledovala výskyt akutní radiační proktitidy u pacientů léčených pro karcinom prostaty.⁵ V odborné literatuře se běžně uvádí výskyt akutní rektální toxicity provázející radiační léčbu karcinomu prostaty až u 75% pacientů. Rektální toxicita významně snižuje kvalitu života pacientů a je provázena krvácením, bolestmi, abdominálními křečemi, únikem hlenu z konečníku a fekálními urgencemi. Padesát za sebou jdoucích pacientů s karcinomem prostaty odeslaných k radioterapii (radikální nebo adjuvantní) zahájilo aplikaci rektálních čípků Proktis-M® před zahájením radioterapie. Jako kontrolní skupina se použily archivní záznamy o výskytu rektální toxicity v tom samém onkologickém centru u jednoho sta za sebou jdoucích pacientů se stejnou diagnózou léčených stejnou radiační dávkou. Akutní rektální toxicita se vyšetřovala jednou týdně a hod-

notila podle RTOG skóre – viz tabulka č. 9. Hodnotil se jak výskyt rektální toxicity, tak i čas do jejího objevení. Ve skupině léčené rektálními čípky Proktis-M® pouze 16 pacientů (32%) trpělo akutní rektální toxicitou a to pouze v mírné formě; toxicita stupně G1 se objevila u 14 pacientů (28%) a toxicita stupně G2 pouze u 1 pacienta (2%). Žádný z pacientů netrpěl toxicitou stupně G3 anebo G4. V historické kontrolní skupině se akutní radiační toxicita objevila u 45 pacientů (45%), z toho u 38 pacientů (38%) stupně G1 a u 7 pacientů (7%) stupně G2 – viz Obrázek č. 5. Procento pacientů bez akutní rektální toxicity na



Obrázek č. 5: Frekvence výskytu a závažnost akutní rektální toxicity při radioterapii u pacientů s ca prostaty léčenými rektálními čípky Proktis-M® ve srovnání s neléčenou kontrolní skupinou

konci studie bylo statisticky významně vyšší ve skupině léčené rektálními čípky Proktis-M® $68\% \pm 6\%$ ve srovnání s $55\% \pm 5\%$ v kontrolní skupině ($p = 0,04$) – viz Obrázek č. 6. Preventivní použití rektálních čípků s kyselinou hyaluronovou významně oddálilo vznik akutní toxicity - v léčené skupině se radiační toxicita před 5. týdnem radioterapie vyskytla pouze u 10% pacientů.



Obrázek č. 6: Čas do výskytu akutní rektální toxicity při radioterapii u pacientů s ca prostaty léčenými rektálními čípky Proktis-M® ve srovnání s neléčenou kontrolní skupinou

RTOG skóre	Symptomy a léčba
0	žádná změna
1	Zvýšení frekvence stolice nebo střevních zvyklostí bez nutnosti medicace; rektální dyskomfort bez nutnosti podání analgetik
2	Průjem vyžadující podání parasymptolytik, únik hlenu nevyžadující aplikaci plén; rektální nebo abdominální bolesti vyžadující podání analgetik
3	Průjem vyžadující parenterální podporu, únik hlenu nebo krve vyžadující aplikaci plén; abdominální distenze
4	Akutní nebo subakutní obstrukce, fistula nebo perforace; gastrointestinální krvácení vyžadující transfuzi krve; abdominální bolesti nebo tenesmy vyžadující dekompresi nebo provedení střevního vývodu

Tabulka č. 9: RTOG skóre hodnocení akutní rektální toxicity

Závěr

V uvedeném přehledu odborných publikací s použitím topického hyaluronátu v prevenci a léčbě vaginálních a rektálních slizničních nežádoucích účinků onkologické léčby se potvrdil významný pozitivní vliv hodnocených přípravků Cicatridina® a Proktis-M® od výrobce Farma-Derma (Itálie). Do současné doby se pacientkám a pacientům podstupujícím onkologickou léčbu běžně nepodávaly

preventivní ani terapeutické topické přípravky s cílem zlepšení kvality jejich života při výskytu vaginálních či rektálních nežádoucích účinků radioterapie a chemoterapie. Na základě výše popsaných pozitivních účinků je proto vhodné nabídnout všem indikovaným onkologickým pacientům a pacientkám možnost prevence a léčby těchto nežádoucích účinků klinicky ověřenými přípravky na bázi kyseliny hyaluronové.

Literatura

1. Tea M-KM, Priemer V, Kubista E. Wirksamkeit und Sicherheit von Hyaluron-Säure-Zäpfchen (Cikatridina(R)) bei der Behandlung hormon- oder chemotherapieinduzierter vaginaler Atrophie bei Mammakarzinompatientinnen. *Journal für Fertilität und Reproduktion* 2006;16(2):17–19
2. Cassaro N, Bianca G, Meli MT. Efficacy of topical therapy with vaginal ovules containing hyaluronic acid in the treatment of the side effects of radiotherapy and chemotherapy on the vagina. *Italian Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2009;31(8-9):2–7
3. Markowska J, Markowska A, Madry R. Evaluation of Cicatridina efficacy in healing and repairing process of uterine cervix, vagina and vulva - open non-randomized clinical trial. *Ginekol Pol.* 2008;79:494-498
4. Markowska J, Cikowska-Wozniak E, Izicka N, Madry R, Markowska A. The effect of Cicatridina® preparation on changes in the vagina due to radiotherapy treatment of cervical or endometrial cancer. *Observational study. Curr Gynecol Oncol* 2013;11(2):97–102
5. Stefanelli G, Pascale G, Rainieri E, et. al. Can we decrease the acute proctitis in prostate cancer patients using hyaluronic acid during radiation therapy. *Prospective historically controlled study. Eur Rev Med Pharmacol* 2012;16:639-645

