

Oral Mukozitin Önlenmesi ve Tedavisi: Güncel Yaklaşımlar

Çiğdem Elbek Çubukçu*, Birol Baytan**, Adalet Meral Güneş***

* Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Diş Polikliniği, Dr.

** Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

*** Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Giriş

Oral mukozit, kanser tedavisinde veya kök hücre ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda, sıklıkla karşılaşılan bir sorundur. Doğası, süresi ve şiddeti tam olarak belirlenemeyen bir fonksiyon bozukluğu olup uygulanan tedaviye ve hastaya göre değişkenlik gösterir (1-3).

Oral mukozit oluşturma potansiyeli yüksek kemoterapötikler, alkileyici ajanlar, antrasiklinler, antimetabolitler ve vinka alkaloidleridir (4). Kemoterapötik madde, DNA replikasyonunu ve mukoza hücrelerinin proliferasyonunu doğrudan inhibe ederek ve bazal epitelin yenilenme kapasitesinde düşüşe neden olarak stomatotoksik etki gösterir. Bu olayların, mukoza atrofişi, kollagen yıkımı ve sonuçta ülserasyonla sonuçlandığı düşünülmektedir (4,5).

Kanser tedavisi sırasında, ağız-diş bakımına gerekli önemin gösterilmemesi, oral mukozit gelişimini tetikleyici en önemli faktördür (1-3,5-8). Oral mukozitin şiddeti; ağız kuruluğu, yüzeysel düzensiz dişler, plak ve diş taşı birikimi, kötü dolgular ve protezler gibi lokal iritanlarla artmaktadır. Malinite-nin tipi, kullanılan kemoterapötik ilaç (doz ve uygulama döngüsü dahil), kemik iliği baskılanmasının varlığı ve ciddiyeti ile ışınlama alanının lokasyonu diğer faktörlerdir (4).

Oral mukozit lezyonları, enflamasyonlu ve kanamalı ülserasyonlar şeklindedirler ve ağrılıdırlar. Ülserler, keratinize olmayan yanak, ventral lingua ve ağız tabanı gibi bölgelerde gözlenmekle birlikte; dorsum lingua gibi keratinize bölgelerde görülebilirler. Fliform papillerde bariz bir kayıp söz konusudur (6,7).

Mitotik oranın ve epidermal büyüme faktör reseptörlerinin daha fazla oluşunun, çocuklarda ve 20 yaşın altındaki bireylerde, oral mukozit gelişme riskini artırdığı ifade edilmektedir. Ancak, bu hastalarda lezyonların daha çabuk iyileştiği de unutulmamalıdır (1,4,5).

Oral mukozit için çeşitli derecelendirme sistemleri mevcut olmakla birlikte; Dünya Sağlık Örgütü'nce önerilen, sıklıkla kullanılmaktadır (5). Oral mukozit, başlangıç enflamatuvar/vasküler fazı (Faz I), epitelyal faz (Faz II), ülseratif/bakteriyolojik faz

(Faz III) ve iyileşme fazı (Faz IV) olmak üzere dört fazlı bir fonksiyon bozukluğudur (6,7). Kemoterapi başladıktan birkaç gün sonra veya konvansiyonel radyoterapinin ardışık protokollerinin (yaklaşık 2 Gy/gün) uygulandığı hastalarda tedavi başladıktan 1-2 hafta sonra, genellikle asemptomatik kırmızılık ve eritem şeklinde başlar (Faz I). Daha sonra, hafif ağrılı beyaz yamalı lezyonlardan (Faz II) akut ağrılı, geniş, bulaşıcı lezyonlara dönüşür. Kemoterapi uygulandıktan 6-12. günlerde gözlenen ülseratif/bakteriyolojik faz (Faz III), oral mukozitin en karmaşık ve semptomatik dönemi olarak kabul edilir. Lokalize erozyon alanlarından fibrinöz bir pseudomembran gelişir ve bakteri kolonizasyonu oluşur. Enfeksiyon, oral mukozit patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler, yapısal bütünlüğü bozulmuş mukoza üzerinde çoğalarak sekonder enfeksiyona neden olurlar ve submukoza yoluyla sistemik dokulara da yayılabilirler. Kandida ve herpes simplex de ana enfeksiyon kaynaklarıdır. Ülseratif/bakteriyolojik faz, genellikle 12-16. günlere kadar devam eder. Epitelin yeniden oluşumu, tedaviye başladıktan 3-5 gün sonra gerçekleşmekle birlikte; mukoza hasarı, tedavi sona erdirildikten 2-4 hafta sonrasına kadar kalıcı olabilmektedir (Faz IV) (4-7).

Güncel Yaklaşımlar

Oral mukozitin önlenmesine ve tedavisine ilişkin çok sayıda araştırmaya rağmen etkin bir tedavi stratejisi geliştirilememiştir. Farklı ağız bakım rejimlerinin uygulanması ve semptomların giderilmesi için kullanılan ajanların etkinliğinin değişkenlik göstermesi en önemli nedenlerdir. Uygulanan bir önlem veya ajan, mukozitin belirli bir fazında anlamlı düzeyde etkinlik gösterirken bir diğer fazında, aksine yıkıcı etkiye sahip olabilmektedir. Bu, kısmen, oral mukozitin multifaktöryel doğası ile ilişkili olup 'bir önlem tüm semptomların giderilmesini sağlar' yaklaşımının başarısız olacağı anlamına gelmektedir (2).

Tüm hastalara, kanser tedavisinden önce, detaylı ağız muayenesi yapılması ile mevcut veya kanser tedavisi sırasında sorun çıkaracağı düşünülen hastalıklar ve durumların (diş

çürüğü, diş destek dokularına ait hastalıklar, kötü dolgu ve protezler, ortodontik braketler ve apareyler vb.) önlem ve tedavisinin, kanser tedavisine bağlı gelişen ağız içi komplikasyonları en aza indireceği konusunda bir ortak karara varılmıştır (1-3,5-10). Kanser tedavisi sırasında ağız bölgesinde gelişmesi beklenen komplikasyonlar, özenli ve süregelen diş bakımı ile önlenilmekte, azaltılabilmekte veya hafifletilebilmektedir. Oral mukozitin ve diğer komplikasyonların önlenmesi veya semptomlarının hafifletilebilmesi için, klinisyenlerin, diş hekimlerinin, onkoloji hemşirelerinin ve beslenme uzmanlarının içinde bulunduğu bir ekip çalışması tesis edilmelidir. Hasta bakımına, aile bireylerinin doğrudan katkıda bulunmaları, tedaviye en yüksek düzeyde uyumu elde etme bakımından desteklenmelidir.

Günümüzde oral mukozit tedavisinde ve korunmasında tercih edilebilen uygulamalar:

1. Kemoterapi ilacının oral mukozaya alınımının ve salgılanmasının değişime uğratılması (Kriyoterapi, Allopürinol, Propantelin, Lökovorin).

2. Epitel proliferasyon kapasitesinin modifikasyonu (Beta-karoten, Granülosit koloni-uyarıcı faktör, Granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör, İnterlökin-1 ve interlökin-11, Dönüştürücü büyüme faktörü β).

3. Enfeksiyöz veya enflamatuvar komplikasyonların potansiyelini azaltma (Klorheksidin gargara, Polimiksin B, Tobramisin ve Amfoterisin B içeren pastiller, Kamomil gargara, debridman, mukoza örtüleyicileri).

Hafif Gargaralar: Ağız gargaraları, dişler üzerindeki gevşek debris uzaklaştırmak ve ağız boşluğunu nemli tutmak için kullanılırlar (11). Gargaranın iritan ve dehidrate edici olmaması gerekir. % 0.9'luk salin solüsyonu, sodyum bikarbonat ve salin ve sodyum bikarbonat karışımı bu grupta yer alır. Ucuzdurlar ve abrazyiv değildirler. Oral mukozitin fazlarına göre ağız bakımı yapılması yaklaşımına göre, normal salin veya salin ve sodyum bikarbonat karışımı, oral mukozit gelişim riskinin en az olduğu vakalarda tercih edilmektedir. Sodyum bikarbonatın içine salin ilavesi, gargaranın tadını kabul edilebilir hale getirmekte ve aynı zamanda tükürük pH'ının yükselmesini sağlamaktadır. Mevcut verilere göre, hafif gargaralar, oral mukozitin her fazında kullanılabilir en iyi seçenektir (1). Alkol içeren ticari ağız gargaraları, irritasyon ve hipersensitiviteye yol açmaları nedeniyle bu sınıfta yer almazlar ve önerilmezler.

Kriyoterapi: Kemoterapiden önce buz parçalarının uygulanmasına dayalı bir yöntemdir (1,5). Vazokonstrüksiyon yolu ile kemoterapötik ajanın epitel bazal laminasına ulaşımının sınırlandırılması yoluyla bölünen hücre toplulukları üzerindeki intenmeyen etkilerin önlenmesi amaçlanmaktadır (12). Bolus 5-fluorurasil, melphalan veya edatraxate uygulamasında, oral mukosit şiddetini ve insidansını anlamlı düzeyde düşürdüğü gösterilmiş olmakla birlikte (5,12), uzun süreli kemoterapi infüzyonu uygulanan hastalarda etkinliği kabul edilmektedir (1).

Mukoza Örtüleyicileri: Mukoza iyileşmesini ve hücre yenilenmesini artırmak için kullanılırlar (13). Sükralfat süspansiyonu, prostoglandin E2, hidroksipropil selüloz film, polivinil-

pirrolidon/sodyum hiyalüronat ve amifostin bu sınıftadır. Kullanımlarını kısıtlayan en önemli engel, geniş çaplı mukoza yüzeyini koruma etkinliklerinin olmayışdır (1). Sükralfat ve amifostinin, sadece, oral mukozit kaynaklı ağız kuruluğunu, fibrozisi ve tad alma bozukluğunu hafiflettiği ifade edilmektedir (14). Hidroksipropil selüloz film, polivinilpirrolidon/sodyum hiyalüronat, mukoza üzerinde koruyucu bir film tabakası oluştururlar. Ağrı kontrolünde, konuşmada ve beslenmede kolaylık sağlarlar (14,15). Özellikle hidroksipropil selüloz, ülsere alanları uzun süre örtüleme yeteneğine sahiptir. Hidroksipropil selüloz benzeri biyoadeziv ajanlar, mukoza ülserasyonları üzerinde bir bariyer oluşturarak iyileşmeyi hızlandırabilmek ve ağrıyı hafifletmektedirler.

Birden çok etken madde içeren gargaralar: Özellikle oral mukozit kaynaklı enflamasyon ve ağrının etkisini yok etmek için kullanılırlar. Ancak bu karışımların etkinliklerini destekleyecek yeterli araştırma yoktur (12,13).

Antiseptik maddeler: Bu sınıfta klorheksidin, hidrojen peroksit ve povidon-iyot yer alır. Klorheksidin ve hidrojen peroksitin, oral mukozitin şiddeti, başlama zamanı ve insidansı bakımından sudan daha fazla etkili olmadıkları çift-kör ve plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, ağız mukozasında rahatsızlık hissi oluşturduğundan ve Gram negatif kökenli enfeksiyonlara neden olduğundan, oral mukosit tedavisinde klorheksidin kullanımına şüpheyle bakılmaktadır (16). Klorheksidin aynı zamanda antienflamatuvardır. Hidrojen peroksit iyi bir debridman ajanı olmakla birlikte, yeni oluşmuş granülasyon dokusuna zarar vermekte ve normal ağız florasının yapısını bozmaktadır. Ağızda kuruluğa, yanma hissine, ağrıya ve mide bulantısına neden olabildiği de ifade edilmiştir. Hidrojen peroksitin uzun süreli kullanımı da desteklenmemektedir (11,13). Benzer şekilde povidon-iyot, antiseptik aktivitesine ve iyi tolere edilebilmesine rağmen, granülasyon dokusu oluşmuş hastalarda kullanımı önerilmemektedir (12). Yutulması kontrendikedir (17). Potansiyel klinik değerinin görülebilmesi için konuyla ilgili çalışmalar gereklidir.

Antienflamatuvar Maddeler: Papatya (kamomil) suyu, adaçayı, tormentil ve rezene bu grupta kullanılan bitkisel maddelerdir. Oral kortikosteroidler ve klorheksidin, kaopektat, difenhidramin, oral antasidler benzeri ticari ürünler de bu sınıfta yer alır. Papatya suyunun antibakteriyel, antiseptik ve antispazmodik etkinliklerinin bazı hastalarda yararlı olduğu ifade edilmekle birlikte bir çalışmada, papatya suyunun etkinliği plaseboya göre farklılık göstermemiştir (12).

Topikal analjezikler: Topikal analjezikler de mukoza örtüleyicilerine benzer şekilde, geniş mukoza yüzeylerinde yetersiz koruma sağlarlar. Bununla birlikte, küçük mukoza lezyonlarından kaynaklanan ağrının hafifletilmesinde yararlıdırlar. Lidokain, kapsaisin (şekerin içinde) ve topikal morfin bu sınıfta yer alır (12,18). Kırmızıbiberden üretilen kapsaisin'in mukoza membranında reepitelizasyona katkıda bulunabileceği ve uygulandığı bölgede ağrı eşiğini yükselttiği ifade edilmektedir (19). Morfinli preparatların alkol içermemesine özen gösterilmelidir.

Destek maddeler: A ve E vitaminlerinin topikal yoldan uygulanması ve β-karotenin parenteral uygulanmasının, mukosit tedavisinde yararlı etkilerinin olduğu bildirilmektedir. Gluta-

mine, allopürinol, uridine ve immüno globülinlerin sistemik uygulamaları yararlı bulunmuştur. Bununla birlikte tüm bu tedavilerin etkinliği önceden tahmin edilebilir değildir (1,3,5).

Tükrük üretimi: Radyoterapiden önce amifostine uygulanması ile tükrük akışının devamlılığının sağlandığı gösterilmiştir. Pilocarpine, tükrük üretimini uyarmak için, tükrük yerine kullanılabilen preparatlar ise ağız fonksiyonlarını kolaylaştırmak ve kayganlığı sağlamak için kullanılabilirler (5).

Lazer tedavisi: Düşük enerjili lazer tedavisinin, epitel iyileşmesini ve tamirini hızlandırarak, oral mukositin şiddetini ve süresini ve buna bağlı ağrı ve ağız kuruluğunu azalttığı bulunmuştur. Mekanizması belirsiz olmakla beraber lazerin, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü artırdığı bilinmektedir. Düşük enerjili lazer uygulamasının, mukosit üzerindeki olumlu etkilerini doğrulayan çalışmalar mevcuttur. Helium-Neon lazer, en sıklıkla kullanılan düşük doz lazer şeklidir. Lazer uygulamasının travmatik olmayışı uygulanmasını kolaylaştırmaktadır. Bununla birlikte, özel ve pahalı donanım gerektirir ve zaman alıcıdır (20,21).

Sitokin Benzeri Ajanlar ve Büyüme Faktörleri: Büyüme faktörlerinin antisitotoksik aktivitesinin; kanser tedavilerinin mukozadaki etkisini durdurabilmesi, keratinosit ve fibroblast büyümesini artırabilmesi ve nötrofil ve makrofajların diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu kolaylaştırması yoluyla doku tamiri ve iyileşmesi sağlanabilmektedir (13). Bununla birlikte, diğer gruplardaki ajanlara benzer şekilde, topikal veya gargara şeklinde uygulanan granüosit-koloni-uyarıcı faktörün (G-KUF) ve granülost-makrofaj-koloni-uyarıcı faktörün (GM-KUF), klinik çalışmalarda, plasebo ile eşit sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (22,23). Ayrıca, bu ajanların subkutan uygulamalarının, uygulama bölgesinde istenmeyen reaksiyonlara, kemik ağrısına ve ateşe neden olduğu ifade edilmiştir (13). Diğer büyüme faktörlerinden, epitel hücrelerinin bölünmesini engelleyen dönüştürücü büyüme faktörü- β -3 (DBF- β -3) ile epitel hücre reseptörüne bağlanarak diferansiyasyon, proliferasyon ve kemotaksis üzerinde etki gösteren epidermal büyüme faktörü (EBF) hakkında sınırlı ve karmaşık veri bulunmaktadır. Hamsterlarda, EBF, mukositin şiddetini artırırken ve süresini uzatırken; DBF- β -3, mukositin şiddetini ve süresini anlamlı düzeyde azaltmıştır (22). Bir faz II klinik çalışmada, 10 ml. DBF- β -3'ün günde 4 kez gargara şeklinde uygulanması ile Grade 3-4 oral mukositin oluşumu veya iyileşme süresi bakımından plasebo ile fark görülmemiştir (24).

Deneme Aşamasında Olan Ajanlar: Bu grupta, EN3247 (%0.1 triklosan), keratinosit büyüme faktörü (KBF), L-Glutamin (AES-14) ve benzydamin hidroklorid yer alır (1).

EN3247, antienflamatuvar, analjezik, antisitotoksik ve antimikrobiyal aktivitelere sahip, kolay tolere edilebilen bir ağız gargarasıdır. Karsinogenez, immünosüpresyon ve enflamasyonda rol oynayan sikloksijenaz ve lipoksijenaz yollarını hedef alır. Oral mukosit oluşturma potansiyeli yüksek kemoterapi rejimlerinde, oral mukositin iyileşme süresini hızlandırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, 355 kişiyi kapsayan bir klinik çalışmada, kemik iliği nakli yapılan hastalarda, EN3247, salin gargaraya veya plaseboya oranla anlamlı bir farklılık oluşturamamıştır (25).

KBF, fibroblast büyüme faktörü ailesindedir. Normalde, yaralanmalardan sonra, epitel hücreleri tarafından üretilmektedir (26). Ağız boşluğunda, epitel atrofini ve epitel hücrelerinin diferansiyasyon ve proliferasyonunu uyarabileceği düşünülmektedir (26,27). Faz III klinik çalışmalardan elde edilen ilk sonuçlar umut vericidir. Yüz altı adet kemik iliği nakli hastasına kemoterapilerinden 3 gün önce ve 3 gün sonra uygulanan KGF'nin, oral mukosit iyileşme süresini 106 plasebo hastasına oranla anlamlı düzeyde kısalttığı gösterilmiştir. Benzer şekilde, KBF uygulanan hastaların %68'inde, grade 3-4 oral mukosit gelişirken; bu oran plasebo grubunda %98 olmuştur (28). KBF'nin, kullanımı kolaydır. Ağız ve boğaz ağrısını iyileştiren etkisi de vardır.

L-Glutamin, vücutta en çok bulunan aminoasitlerden olup büyüme ve intestinal işlevin idamesi için vazgeçilmez bir diyet bileşenidir (29). Stomatotoksik kemoterapi alacak hastalara topikal yoldan uygulandığında, glutaminin, orta ve şiddetli oral mukositi %20 oranında azalttığı ve grade 0 mukosit insidansını %10 artırdığı ifade edilmiştir (30). Klinik kullanımı için mevcut çalışmalar yeterli değildir.

Benzidamin hidroklorid, antienflamatuvar, anestetik/analjezik ve antimikrobiyal özelliklere sahip bir ajandır (5). Son çalışmalar, baş-boyun radyoterapisi gören 69 hastada, eritem ve ülserasyonu anlamlı düzeyde azalttığını ve hastaların üçte birinden fazlasının oral mukosit gelişmeden tedaviyi sonlandırdığını göstermektedir (31). Tolerasyonu iyi değildir ve A.B.D.'de ticari satışı yoktur (1).

Oral mukositin geçici tedavisinde dikkat edilecek noktalar özetlenecek olursa;

- Kök hücre nakli yapılan hastalarda, oral mukosite ağrının hafifletilmesinde, morfin kullanımı önerilmektedir.
- Mukoza hasarının önlenmesi amacıyla baş-boyun radyoterapisinde, orta hat radyasyon bloklarının kullanımı ve üç boyutlu radyoterapi önerilmektedir (32,33).
- İlimli dozda yapılan baş-boyun radyoterapisinde, oral mukosit, benzydamin kullanılarak önlenbilir.
- Baş-boyun bölgesinde solid tümörü bulunan hastalarda, radyoterapi boyunca oral mukositin önlenmesi amacıyla klorheksidin önerilmemelidir. Yerleşik oral mukosit tedavisinde, klorheksidin kullanımı önerilmemektedir.
- Bolus-5-FU, edatrexate kemoterapi alan hastalarda, oral mukositin önlenmesi amacıyla 20-30 dakika kriyoterapi önerilmektedir.
- Oral mukositin önlenmesinde, asiklovir ve analoglarının rutin kullanımının yeri yoktur (5).
- Kök hücre nakli yapılan hastalarda, oral mukositi önlemek için, pentoksifilin kullanımı önerilmemektedir.
- Oral mukosit yerleşik hale geldikten sonra yapılacak tedavi, semptomların hafifletilmesinden ibarettir. Nekrotik dokunun debridmanı çok önemlidir: Ağız içindeki yumuşak ve sert dokuların, steril sodyum bikarbonat solüsyonu ile ıslatılmış, 10x10 cm. boyutlarında bir steril gazlı bezle veya tek kullanımlık bir süngerle temizlenmesi gerekir. Hastalara, ülsere ve ağırlı bölgelerin daha hızlı iyileşmesi için, günde en az 4 defa ılık sodyum bikarbonat solüsyon ile gargara yapmaları önerilmelidir.

Günümüzde, oral mukozit tedavisinde, hiçbir ajanın tam olarak etkin olduğu gösterilmemiş ve standart tedavi olarak kabul edilememiştir. Bununla birlikte, semptomların hafifletilmesi bakımından bu ajanlar hastalarda yaralı etkilere sahip olabilmektedir. Konuyla ilgili klinik çalışmaların tasarlanması ve klinik onkoloji protokolleri arasında işbirliği oluşturulması daha etkin stratejilerin oluşturulmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

- Eilers J. Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31:13-23.
- Duncan M, Grant G. Review article: oral and intestinal mucositis-causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:853-74.
- Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: Diagnosis and management of mucositis. *Head&Neck* 2004; 1:77-84.
- İlgenli T, Ören H, Uysal K. The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: prevention and management. *Turkish J Cancer* 2001; 31:93-105.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 9:2026-46.
- Brown CG, Yoder L. Stomatitis: an overview protecting the oral cavity during cancer treatment. *Oncol Nurs Update* 2002; 4:20-3.
- Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *The Lancet* 2003; 3:405-12.
- Barker GJ. Current practices in the oral management of the patient undergoing chemotherapy or bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1999;7:17-20.
- Öhrn KE, Sjöden PO. Experiences of oral care in patients with hematological malignancies or head and neck cancer. *Eur J Cancer Care* 2003; 12:274-82.
- Chen CF, Wang RH, Cheng SN, Chang YC. Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer. *J Ped Oncol Nurs* 2004; 21:33-9.
- Miller M, Kearney N. Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs* 2001; 24:241-54.
- Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA: A cancer journal for clinicians* 2001; 51:290-315.
- Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29:1063-80.
- Buntzel J, Glatzel M, Kuttner K, Weinaug R, Frochlich D. Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12 (1, Suppl.1):4-13.
- Smith T. Gelclair: Managing the symptoms of oral mucositis. *Hospit Med*. 2001;62:623-6.
- Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, et al. Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23:921-7.
- Adamietz IA, Rahn R, Bottcher HD, Schafer V, Reimer K, Fleischer W. Prophylaxis with povidone-iodine against induction of oral mucositis by radiochemotherapy. *Support Care Cancer* 1998; 6:373-7.
- Cherchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002; 95:2230-6.
- Berger A, Henderson M, Nadoolam W, et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J Pain Symp Manag* 1995; 10:243-8.
- Barasch A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995; 76:2550-6.
- Cowen D, Tardieu C, Schubert MM, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:697-703.
- Knox JJ, Puodziunas ALV, Feld R. Chemotherapy-induced oral mucositis. Prevention and management. *Drugs and Aging* 2000; 17:257-67.
- Mantovani G, Massa E, Astaro G, et al. Phase II clinical trial of local use of GM-CSF for prevention and treatment of chemotherapy and concomitant chemoradiotherapy-induced severe oral mucositis in advanced head and neck cancer patients: an evaluation of effectiveness, safety and costs. *Oncol Reports* 2003; 10:197-206.
- Foncuberta MC, Cagnoni PJ, Brandts CH, et al. Topical transforming growth factor- β 3 in the prevention or alleviation of chemotherapy-induced oral mucositis in patients with lymphomas or solid tumors. *J Immunol* 2001; 24:384-8.
- Subongkot S, Frame D, Leslie W, Drajer D. Selective cyclooxygenase-2 inhibition: a target in cancer prevention and treatment. *Pharmacotherapy* 2003; 23:9-28.
- Meropol NJ, Somer RA, Guthel J, et al. Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. *J Clin Oncol* 2003; 21:1452-8.
- Dorr W, Spekl K, Farell CL. Amelioration of acute oral mucositis by keratinocyte growth factor: fractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:245-51.
- Spielberger R, Emmanouilides C, Stiff P, et al. Use of recombinant human keratinocyte factor (r HuKGF) can reduce severe oral mucositis in patients with hematologic malignancies undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (auto-PBPCT) after radiation-based conditioning-results of phase 3 trial. Paper presented at the annual meeting of the American Society of Chemical Oncology, Chicago IL. June 2003.
- Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999; 22:258-61.
- Peterson DE, Petit RG. Phase III study: AES-14 in chemotherapy patients at risk for mucositis. Paper presented at the annual meeting of the American Society of Chemical Oncology, Chicago IL. June 2003.
- Epstein JB, Silverman S Jr., Paggiarino DA, et al. Benzydamine HCL for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 2001; 92:875-85.
- Perch SJ, Machtay M, Markiewicz DA, Kligerman MM. Decreased acute toxicity by using midline mucosa-sparing blocks during radiation therapy for carcinoma of the oral cavity, oropharynx and nasopharynx. *Radiol* 1995; 197:863-6.
- Ship JA, Eisbruch A, D'Hondt E, Jones RE. Parotid sparing study in head and neck cancer patients receiving bilateral radiation therapy: one-year results. *J Dent Res* 1997; 76:807-13.