

Postępowania w profilaktyce i leczeniu powikłań w jamie ustnej po leczeniu onkologicznym.

Niniejsze zalecenia stanowią uzgodnioną opinię zespołu ekspertów z dziedziny radioterapii onkologicznej, onkologii klinicznej, medycyny paliatywnej, hematologii, onkologii i hematologii dziecięcej, periodontologii, chirurgii szczękowej, protetyki stomatologicznej, żywienia klinicznego oraz medycyny jamy ustnej, którzy wchodzi w skład **Polskiej Grupy Specjalistów ds. Profilaktyki i Leczenia Powikłań w Jamie Ustnej**, tworzonej przez:

- Dorota Kiprian
- Aleksandra Kapała
- Jerzy Skoczylas
- Jan Gawełko
- Beata Petkowicz
- Stanisław Starościak
- Piotr Boguradzki
- Anna Grzegorzczak-Jaźwińska
- Dariusz Rolski
- Robert Nieborak
- Danuta Perek
- Paweł Zawadzki
- Tomasz Dzierżanowski
- Anna Waśko-Grabowska
- Dariusz Nieborski
- Anika Bojczuk
- Aleksandra Ciałkowska-Rysz
- Grzegorz Charliński

Powstały one na podstawie wyników opublikowanych randomizowanych badań klinicznych, istniejących na świecie zaleceń postępowania oraz doświadczeń własnych.

Powikłania w jamie ustnej związane z leczeniem onkologicznym

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej po chemioterapii i napromienianiu na obszar głowy i szyi oraz po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jak i całego przewodu pokarmowego jest jednym z najczęściej występujących skutków ubocznych leczenia przeciwnowotworowego.

Pojawia się ono zarówno po napromienianiu jak i leczeniu systemowym, czyli chemioterapii i przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych lub leczeniu ukierunkowanym molekularnie. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej związane z radioterapią dotyczy jedynie tego obszaru, który ze względów topograficznych znajduje się w objętości napromienianej, natomiast zapalenie błony śluzowej po chemioterapii dotyczy jej w całym przewodzie pokarmowym.

1. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest definiowane jako jej uszkodzenie zarówno pod wpływem napromieniania tego rejonu z powodu nowotworów głowy i szyi, chemioterapii oraz powikłań po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej wiąże się z nasilonymi dolegliwościami bólowymi, które w wielu przypadkach uniemożliwiają odpowiednie odżywianie oraz podaż płynów i leków. Ze względu na swoje nasilenie, stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej, któremu bardzo często towarzyszy zakażenie grzybicze, bakteryjne i wirusowe niejednokrotnie jest przyczyną koniecznych przerw w leczeniu oraz negatywnie wpływa na jakość życia chorych. Zapalenie błony śluzowej jest zgłaszane jako najbardziej dokuczliwe powikłanie leczenia przeciwnowotworowego przez 38% chorych leczonych napromienianiem z powodu nowotworów głowy i szyi oraz 42% pacjentów, którzy poddani byli chemioterapii w szczególności w wysokich dawkach przed przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych.

2. Kserostomia.

Kserostomia, czyli suchość błon śluzowych jamy ustnej i gardła, jest powikłaniem związanym z dysfunkcją ślinianek, wywołaną napromienianiem narządów głowy i szyi, napromienianiem całego ciała (total body irradiation - TBI) lub leczeniem systemowym cytostatykami.

3. Dolegliwości bólowe.

Dolegliwości bólowe jamy ustnej towarzyszą zarówno chorym napromienianym z powodu nowotworów głowy i szyi jak i tym, którzy poddani są chemioterapii i powikłaniom po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Natężenie bólu zależy od stopnia uszkodzenia struktur jamy ustnej.

4. Zaburzenia smaku.

Zaburzenia smaku związane są ze stanem zapalnym kubków smakowych i dotyczą chorych leczonych zarówno napromienianiem jak i chemioterapią. Są one bardziej nasilone u pacjentów poddanych radioterapii z objęciem rejonu jamy ustnej i ustępują w czasie 4–6 miesięcy po zakończonym leczeniu.

Wszystkie powyższe objawy prowadzą do problemów z połykaniem pokarmów stałych, płynnych i leków. Bardzo często konieczne jest z tego powodu założenie sondy dożołądkowej lub gastrostomii odżywczej i żywienie paraenteralne.

5. Problemy z układem stomatognatycznym:

- choroba próchnicowa
- ubytki twardych tkanek zęba niepróchnicowego pochodzenia
- zapalenie dziąseł i przyzębia
- zapalenie kości żuchwy i szczęki
- zaburzenia funkcji stawów skroniowo-żuchwowych i układu mięśniowo-więzadłowego
- radionekroza
- martwica kości po bisfosfonianach i denosumabie
- objawy ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (acute graft vs host disease - aGvHD, chronic graft vs host disease - cGvHD)

I. Profilaktyka przed leczeniem

Wszyscy chorzy, którzy zostali zakwalifikowani do napromieniania na rejon głowy i szyi lub chemoterapii i przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych powinni zostać skierowani na konsultację stomatologiczną przed rozpoczęciem leczenia.

1. Każdy chory powinien być poinformowany o konieczności przestrzegania zasad higieny jamy ustnej:
 - szczotkowanie zębów 3x dziennie szczoteczką bardzo miękką z włosa nylonowego
 - płukanie jamy ustnej fizjologicznym roztworem soli (0,9% NaCl) lub sody oczyszczonej - jedna łyżeczka na ½ szklanki przegotowanej wody
 - ograniczenie używania ruchomych uzupełnień protetycznych oraz czasowe usunięcie stałych aparatów ortodontycznych.
 - używanie nici dentystycznych
2. Całkowity zakaz palenia papierosów
3. Zakaz picia alkoholu podczas leczenia
4. Zalecenia dietetyczne:
 - unikanie pokarmów i napojów zawierających cukry proste.
 - unikanie pokarmów pikantnych, kwaśnych, gorących
 - unikanie napojów gazowanych
 - wykluczenie z diety owoców i soków owocowych w czasie leczenia
 - unikanie pokarmów twardych.
5. U każdego chorego należy wykonać ocenę stanu odżywienia i rozważenie wskazań do założenia gastrostomii odżywczej.

Przygotowanie stomatologiczne chorego przed napromienianiem głowy i szyi.

1. ocena stanu jamy ustnej z pantomogramem
2. sanacja jamy ustnej:
 - leczenie zachowawcze w tym leczenie endodontyczne
 - leczenie periodontologiczne w tym skaling (usunięcie złogów nazębnych)
 - usuwanie zębów stanowiących potencjalne źródło infekcji - zalecane zaopatrzenie chirurgiczne rany po ekstrakcji

- ocena obecnych uzupełnień protetycznych
- usunięcie stałych aparatów ortodontycznych

Przygotowanie stomatologiczne chorego przed przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych.

1. ocena stanu jamy ustnej z pantomogramem
2. sanacja jamy ustnej:
 - leczenie zachowawcze
 - leczenie periodontologiczne w tym skaling (usunięcie złogów nazębnych)
 - usuwanie zębów stanowiących potencjalne źródło infekcji – wszystkie zęby leczone endodontycznie i zęby wyrzynające się - zalecane zaopatrzenie chirurgiczne rany po ekstrakcji
 - ocena obecnych uzupełnień protetycznych
 - usunięcie stałych aparatów ortodontycznych

Przygotowanie stomatologiczne przed leczeniem systemowym.

1. ocena stanu jamy ustnej z pantomogramem
2. sanacja jamy ustnej:
 - leczenie zachowawcze w tym leczenie endodontyczne
 - leczenie periodontologiczne w tym skaling (usunięcie złogów nazębnych)
 - usuwanie zębów stanowiących potencjalne źródło infekcji - zalecane zaopatrzenie chirurgiczne rany po ekstrakcji
 - ocena obecnych uzupełnień protetycznych
 - usunięcie stałych aparatów ortodontycznych

Przygotowanie stomatologiczne przed leczeniem chirurgicznym.

- u chorych zakwalifikowanych do zabiegów w rejonie zatoki szczękowej i wyrostka zębodołowego szczęki wraz z podniebieniem twardym – konieczna konsultacja w celu przygotowania protezy natychmiastowej
- u chorych zakwalifikowanych do zabiegów chirurgicznych - konieczne leczenie zachowawcze w celu zachowania zębów przydatnych do dalszego leczenia protetycznego

II. Postępowanie w trakcie leczenia

Chorzy w trakcie chemioterapii - profilaktyka.

1. Zachowanie higieny jamy ustnej – szczotkowanie zębów miękkimi szczoteczkami i użycie nici dentystycznych
2. Płukanie jamy ustnej roztworem 0,9% NaCl lub sody oczyszczonej 5x dziennie.
3. Przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych (**Caphosol®**) płukanie jamy ustnej 4-6x dziennie.
4. U pacjentów z neutropenią po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych Flukonazol – 400 mg/dzień
5. U chorych z grupy wysokiego ryzyka (np. ostre białaczki) – Flukonazol 200 mg/dzień
6. Krioterapia – skruszone kostki lodu podane 30 min przed podaniem bolusu 5-Fu. Zalecane jest stosowanie doustne kostek lodu u chorych otrzymujących bolus z 5-Fluorouracylu na 30 min. przed podaniem cytostatyku w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Stosowanie doustnej krioterapii zalecane jest również u chorych otrzymujących wysokodawkową chemioterapię i napromienianie całego ciała przed planowanym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych
7. Palifermina - IV rekombinowany czynnik wzrostu keratocytów. Zalecany u chorych otrzymujących chemioterapię wysokodawkową i napromienianie całego ciała przed autologicznym przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych.
8. Probiotyki w leczeniu systemowym guzów litych

Chorzy w trakcie chemioterapii - leczenie.

1. Leczenie przeciwgrzybiczne w zależności od stosowanej uprzednio profilaktyki i według ewentualnego wyniku posiewu
2. Nystatyna – zawiesina – 5x dziennie
3. Leczenie p/wirusowe – acyklovir p.o. lub i.v. w zależności od sytuacji klinicznej
4. Przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych (**Caphosol®**) płukanie jamy ustnej 6-10x dziennie
5. Leczenie dolegliwości bólowych

Najważniejszy jest dokładny wywiad z chorym i określenie charakteru bólu i niespecyficzných dolegliwości w jamie ustnej (pieczenie, klucie, ból) Postępowanie przeciwbólowe jest jednym z najistotniejszych elementów leczenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

Istotne jest leczenie miejscowo znieczulające i łagodzące*

Leczenie systemowe, zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia bólu u chorych z nowotworem (ESMO, EAPC). Doboru leku oraz ustalenia dawki dokonuje się w zależności od natężenia bólu, według trójstopniowej drabiny analgetycznej WHO:

- W bólu o natężeniu łagodnym (I szczebel drabiny analgetycznej) stosuje się analgetyki nieopiodowe – niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub paracetamol.
- W bólu o natężeniu umiarkowanym (II szczebel drabiny analgetycznej) zaleca się słabe opioidy (tramadol, dihydrokodeina, kodeina) w monoterapii lub w połączeniu z lekami nieopiodowymi. Alternatywnie zaleca się niskie dawki silnych opiodów. Należy unikać maksymalnych dawek słabych opiodów.
- W bólu silnym i bardzo silnym należy zastosować silny opiod. Lekami z wyboru są morfina, oksykodon lub hydromorfon, podawane drogą doustną. Możliwe jest także zastosowanie metadonu. Alternatywnie można zastosować przezskórne preparaty buprenorfiny lub fentanylu, przy czym w bólu związanym z uszkodzeniem błony śluzowej oraz w bólu neuropatycznym dowody kliniczne oraz praktyka wskazują na ograniczoną skuteczność fentanylu. O ile to możliwe, należy zastosować lek w formie o przedłużonym uwalnianiu, podawany w jednakowych odstępach czasu. Należy w każdym przypadku przepisać także lek krótko działający w celu leczenia zaostrzeń bólu.

U chorych z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej oraz z zaburzeniami połykania podawanie form doustnych może być utrudnione, a nawet przeciwwskazane. Należy wówczas rozważyć zastosowanie preparatów drogą inną w formie łatwej do przyjęcia (roztwory wodne morfiny i oksykodonu, syrop – metadon) lub drogą z pominięciem drogi doustnej (iniekcje podskórne, systemy transdermalne), uwzględniając preferencje chorego. Dawki należy ustalać indywidualnie, rozpoczynając od niskich i powoli zwiększając do uzyskania efektywnej analgezji.

Równocześnie z zastosowaniem leku opioidowego należy rozpocząć profilaktykę przeciwwzaparciową.

W przypadku bólu z komponentem neuropatycznym, na każdym szczeblu drabiny analgetycznej należy rozważyć lek adiuwantowy – przeciwdrgawkowy (pregabalina, gabapentyna, karbamazepina). Gdy ból neuropatyczny jest wynikiem ucisku guza na struktury nerwowe, a uszkodzenie nerwu jest odwracalne, skuteczne jest zastosowanie steroidów (deksametazon, metyloprednizon, prednizon).

Należy zwrócić uwagę, żeby leczenie przeciwbólowe nie spowodowało nadmiernej senności a przez to zaniechania czynności pielęgnacyjno-higienicznych jamy ustnej i prawidłowego odżywiania.

6. Substytuty śliny łagodzące suchość błon śluzowych
7. Probiotyki w trakcie chemioterapii w guzach litych
8. Laseroterapia - laser o niskiej mocy dawki (biostymulujący)
9. Dieta wysokobiałkowa i wysokoenergetyczna z użyciem diety przemysłowej
10. Odpowiednie nawodnienie (preferowane doustne)

Chorzy w trakcie radioterapii lub leczenia skojarzonego z chemioterapią - profilaktyka.

1. Zachowanie higieny jamy ustnej:
 - Szczotkowanie zębów miękkimi szczoteczkami
 - Użycie nici dentystycznych
 - Czyszczenie wodą z mydłem i dokładne płukanie ruchomych uzupełnień protetycznych po każdym posiłku

- Podczas przerwy nocnej ruchome uzupełnienia protetyczne należy koniecznie przechowywać w pojemniku perforowanym na sucho
- 2. Płukanie jamy ustnej roztworem 0,9% NaCl lub sody oczyszczonej 5x dziennie.
- 3. Benzydamina – do płukania jamy ustnej 4x dziennie
- 4. Przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych (**Caphosol®**), płukanie jamy ustnej 4-6x dziennie
- 5. Preparaty złożone do płukania jamy ustnej*
- 6. Leki rozrzedzające wydzielinę*
- 7. Fluoryzacja – 1x w tygodniu
- 8. Konsultacja z dietetykiem

Chorzy w trakcie radioterapii lub leczenia skojarzonego z chemioterapią - leczenie.

1. Infekcja grzybicza
 - Fluconazole 200-400 mg/dzień
 - Nystatyna 5x dziennie (pędzlowanie jamy ustnej oraz nakrapianie na dośluzówkową powierzchnię ruchomych uzupełnień protetycznych również w przerwie nocnej)
2. Infekcja bakteryjna – empiryczna antybiotykoterapia lub według wyniku antybiogramu (np.: klindamycyna, amoksycylina/kw. klawulanowy)
3. Przesycony roztwór jonów wapniowych i fosforanowych (**Caphosol®**), płukanie jamy ustnej 6-10x dziennie.
4. Benzydynamina 4x dziennie
5. Infekcja wirusowa – do rozważenia np. acyklovir p.o. lub i.v.
6. Leczenie dolegliwości bólowych.

Postępowanie przeciwbólowe jest jednym z najistotniejszych elementów leczenia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Najważniejsze jest leczenie miejscowo znieczulające i łagodzące*
Leczenie systemowe, zgodnie z aktualnymi wytycznymi leczenia bólu u chorych z nowotworem (ESMO, EAPC). Doboru leku oraz ustalenia dawki dokonuje się w zależności od natężenia bólu, według trójstopniowej drabiny analgetycznej WHO:

- W bólu o natężeniu łagodnym (I szczebel drabiny analgetycznej) stosuje się analgetyki nieopiodowe – niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) lub paracetamol.

- W bólu o natężeniu umiarkowanym (II szczebel drabiny analgetycznej) zaleca się słabe opioidy (tramadol, dihydrokodeina, kodeina) w monoterapii lub w połączeniu z lekami nieopiodowymi. Alternatywnie zaleca się niskie dawki silnych opioidów. Należy unikać maksymalnych dawek słabych opioidów.
- W bólu silnym i bardzo silnym należy zastosować silny opioid. Lekami z wyboru są morfina, oksykodon lub hydromorfon, podawane drogą doustną. Możliwe jest także zastosowanie metadonu. Alternatywnie można zastosować przezskórne preparaty buprenorfiny lub fentanylu, przy czym w bólu związanym z uszkodzeniem błony śluzowej oraz w bólu neuropatycznym dowody kliniczne oraz praktyka wskazują na ograniczoną skuteczność fentanylu. O ile to możliwe, należy zastosować lek w formie o przedłużonym uwalnianiu, podawany w jednakowych odstępach czasu. Należy w każdym przypadku przepisać także lek krótko działający w celu leczenia zaostrzeń bólu.

U chorych z zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej oraz z zaburzeniami połykania podawanie form doustnych może być utrudnione, a nawet przeciwwskazane. Należy wówczas rozważyć zastosowanie preparatów drogą inną w formie łatwej do przyjęcia (roztwory wodne morfiny i oksykodonu, syrop – metadon) lub drogą z pominięciem drogi doustnej (iniekcje podskórne, systemy transdermalne), uwzględniając preferencje chorego. Dawki należy ustalać indywidualnie, rozpoczynając od niskich i powoli zwiększając do uzyskania efektywnej analgezji.

Równocześnie z zastosowaniem leku opioidowego należy rozpocząć profilaktykę przeciwzaparciovą.

W przypadku bólu z komponentem neuropatycznym, na każdym szczeblu drabiny analgetycznej należy rozważyć lek adiuwantowy – przeciwdrgawkowy (pregabalina, gabapentyna, karbamazepina). Gdy ból neuropatyczny jest wynikiem ucisku guza na struktury nerwowe, a uszkodzenie nerwu jest odwracalne, skuteczne jest zastosowanie steroidów (deksametazon, metyloprednizon, prednizon).

7. Substytuty śliny łagodzące suchość błon śluzowych
8. Probiotyki w trakcie chemioterapii w guzach litych
9. Laseroterapia - laser o niskiej mocy dawki (biostymulujący)
10. Dieta wysokobiałkowa i wysokoenergetyczna z użyciem diety przemysłowej
(dr Aleksandra Kapała)
11. Odpowiednie nawodnienie (preferowane doustne)

Postępowanie po leczeniu (po wygojeniu ostrego odczynu popromiennego).

1. Stosowanie substytutów śliny (najistotniejszy czynnik zapobiegający zmianom w uzębieniu i na błonie śluzowej jamy ustnej).
2. Wskazana konsultacja stomatologiczna po wygojeniu ostrego odczynu popromiennego:
 - ocena stanu uzębienia
 - ocena stanu przyzębia
 - ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej
 - motywacja i instruktaż higieny jamy ustnej - codzienne stosowanie miękkich i super miękkich szczotek do zębów i past do mycia zębów o wysokiej zawartości fluoru (np.: Duraphat 5000) szczotkowanie po każdym posiłku przez 3 minuty
 - planowanie i wykonanie ewentualnych zabiegów w zakresie stomatologii zachowawczej takich jak:
 - fluoryzacja 1x tygodniu (pomimo danych świadczących o ograniczonej skuteczności)
 - leczenie ubytków próchnicowych
 - zabiegi z zakresu chirurgii stomatologicznej planowane 6 miesięcy po zakończonym leczeniu w osłonie antybiotykowej nim dwa tygodnie tj. jeden tydzień przed i jeden tydzień po zabiegu (chemio i/lub radioterapia w rejonie głowy i szyi)
 - u chorych leczonych systemowo (chemioterapia lub leczenie celowane) zabiegi z zakresu chirurgii stomatologicznej mogą być wykonywane w każdym momencie
 - u pacjentów po rekonstrukcjach po upływie minimum 6 miesięcy do rozważenia konieczne korekty przeniesionych płatów i po upływie min. 12 miesięcy do rozważenia leczenia implantoprotetyczne

3. Leczenie protetyczne.

- U pacjentów po resekcjach szczęki i leczeniu protetycznym w trybie natychmiastowym konieczna jest kontrola i korekcje w bezpośrednim okresie pooperacyjnym nawet przed rozpoczęciem leczenia onkologicznego.
- Pacjent z ubytkami pooperacyjnymi po usunięciu nowotworu w rejonie głowy szyi powinien być skierowany na konsultacje i leczenie protetyczne

Konieczna stała opieka stomatologiczna, co 3 miesiące do końca życia, pod kątem powikłań po leczeniu lub drugich pierwotnych nowotworów.

Komentarz kliniczny.

Biorąc po uwagę różnorodność preparatów będących na rynku oraz własne doświadczenia PGS proponuje:

- Preparaty złożone do płukania jamy ustnej*
 - Alpha med
 - mieszanka laryngologiczna

Rp.;

Vit A 20,0

Vit E 20,0

Menthol 0,01

Glicerini ad 400,0

Mf. Solutio

1 łyżka stołowa na ½ szklanki letniej, przegotowanej wody

- Leki rozrzedzające wydzielinę
 - acetylocysteina w dawce zwiększającej się do 600 mg /dzień
 - flegamina 2x dziennie jedna łyżka stołowa lub tabletką do godz. 18-nastej

- ambroxol 2x dziennie jedna łyżka stołowa lub tabletka do godz. 18-nastej
- Stosowanie leków miejscowo znieczulających
zwiesina z anestetyną - do pędzlowania jamy ustnej 4x dziennie

Rp.:

Anestesini 1,0

Nystatyni 500,0 j.m.

Vit. A liq qs

Vit. E liq qs

Gliceryni ad 30,0

Pędzlować jamę ustną 4 x dziennie

- 0,5% roztwór wodny morfiny z częstością zależną od nasilenia bólu
- zawiesina lub forma wodna paracetamolu: 2 tabletki paracetamolu rozpuszczone w 1 łyżce wody, do pędzlowania lub płukania jamy ustnej.
- lignocaina 2% - żel; do smarowania powierzchni dziąseł i języka
- środki łagodzące:
 - siemie lniane z kwiatem malwy – do płukania i kąpieli jamy ustnej
 - mieszanka laryngologiczna do płukania jamy ustnej
 - oleje (oliwa, olej liany) - do łagodzenia pieczenia błon śluzowych

Najważniejsza w trakcie leczenia onkologicznego jest ścisła współpraca z lekarzem i świadomy, czynny udział w procesie leczenia.

Bibliografia:

- Rajesh V. Lalla, B.D.S., Ph.D. Management of Oral Mucositis in Patients with Cancer. *Dent Clin North Am.* 2008 January ; 52(1): 61.
- Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone-marrow transplantation: a randomized controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994;30:93–7.
- Dodd MJ, Miaskowski C, Shiba GH, Dibble SL, Greenspan D, MacPhail L, Paul SM, Larson P. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. *Cancer Invest* 1999;17:278–80.
- Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* Jan 15;2006 106(2):329–336. [PubMed: 16342066]
- Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer* 2006;14:137–40. [Epub, 2005 July 22].
- Kazemian A, Kamian S, Aghili M, Hashemi FA, Haddad P. Benzylamine for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis in head and neck cancers: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2009;18:174–80
- Eilers J, Million R. Clinical update: prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2011 Nov;27(4):e1-16.
- Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al. Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013 May 24. [Epub ahead of print]
- Papas AS, Clark RE, Martuscelli G, et al. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Apr;31(8):705-12.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol.* 2009 May;20 Suppl 4:174-7.
- Peterson DE, Ohn K, Bowen J, et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2013 Jan;21(1):327-32.
- Raber-Durlacher JE, Elad S, Barasch A. Oral mucositis. *Oral Oncol.* 2010 Jun;46(6):452-6.
- 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 May 1;100(9 Suppl):2026-46.
- Saunders DP, Epstein JB, Elad S et al. Systematic review of antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013, Jul 6. [Epub ahead of print]
- Rachel J. Gibson et al. Mucositis study Group of the MASCC/ISOO. Systemic review of new agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*(2013) 21:313-326

- Judith E. Raber-Durlacher, Inger von Bultzingslowen, Richard M. Logan et al Study Group of MASCC/ISOO . Systemic review of cytokines and growth factors for management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Cancer Care* (2013) 21: 343-355
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025.
- Stone R, Potting CM, Clare S, et al. Management of oral mucositis at European transplantation centres. *Eur J Oncol Nurs*. 2007;11 Suppl 1:S3-9.
- Yarom N, Ariyawardana A, Hovan A, et al. Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* . 2013 Jun 14. [Epub ahead of print]
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G. for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*, Volume 13, Issue 2, Pages e58 - e68, February 2012 doi:10.1016/S1470-2045(12)70040-2
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii139–vii154, 2012; doi:10.1093/annonc/mds233