



Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Mukozit ve Diyare İçin Öneriler

Serap BAŞKAYA YÜCEL

Acıbadem Üniversitesi, Atakent Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Bölümü, İstanbul-Turkey

ÖZET

Radyoterapi, kanser tedavisinde kullanılan ana tedavi yöntemlerinden biridir. Teknolojik gelişmeler sayesinde yoğunluk ayarlı radyoterapi gibi tekniklerle hedef bölgelerde radyoterapi dozlarında artış, normal dokuların dozlarında ise azalma sağlanabilmektedir. Yoğunluk ayarlı radyoterapi ile normal dokular daha fazla korunabilirken erken yan etkilerden mukozit, özellikle baş ve boyun kanserlerinde ve gastrointestinal sistem kanserlerinde, önemli doz kısıtlayıcı etki olarak görülmeye devam etmektedir. Bu yazıda, radyoterapi gören hastalarda oral ve gastrointestinal mukoziti minimuma indirmek için yapılabilecek olan önlemler ve tedaviler anlatılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Gastrointestinal yan etki; mukozit; radyoterapi.

Copyright © 2021, Turkish Society for Radiation Oncology

Giriş

Mukozit moleküler, selüler ve doku kaynaklı kompleks bir mekanizmayı içeren mukozal hasardır. Çeşitli değerlendirme yöntemleri ile tedavi sırasında semptomlar gözlenerek derecelendirilmektedir. Mukozit derecesi ve ciddiyeti farklı radyoterapi şemalarının kullanımı ve konkomitan kemoterapi ile ilişkilidir. Oral mukozitte ağrı, yemek yemede zorluk, oral alımın bozulması gibi semptomlar görülebilmekte ve hayat kalitesi bozulabilmektedir.[1-3] Gastrointestinal mukozit ağrı, bulantı, kusma ve diyare gibi zayıflamaya neden olan semptomlara yol açabilir.[4] Radikal tedavilerde ciddi mukozit görülmesi ile radyoterapiye ara vermek söz konusu olabilir ve sonuçta prognoz ve sağkalım üzerine olumsuz etkilere yol açabilir. Mukozitin, radyoterapi tedavisinde en önemli doz kısıtlayıcı etkenlerden biri olduğu bilinmektedir.[5]

Mukozal hücreler yüksek bölünme hızına sahiptir. Bu özellikleri onların radyasyona duyarlı olmalarına neden olmaktadır. Radyoterapi sırasında mukozal membranlardaki bazal tabaka hücreleri hasarlanır ve

mukozal dokuda inflamasyon süreci başlar.[6] Sonuçta oral mukozadaki bazal hücrelerin radyoterapiye bağlı direkt hasar sonucu mitotik ölümlerinin oral mukozit sürecini başlattığını görmekteyiz.[7] Ancak literatür, mukozit patofizyolojisinin çok daha karmaşık olduğunu bildirmektedir.[8] Sonis, mukozit gelişimi için beş faz içeren bir model sunmuştur.[9]

Faz I, başlangıç fazında radyoterapi etkisi ile reaktif oksijen radikalleri ortama salınır. Faz II, inflamatuvar veya vasküler faz, radyoterapi uygulamasının hemen ardından görülür. Tümör nekroz faktörü- α , interlökin-1 gibi sitokinlerin epitel ve bağ dokudan salınması ile lokal doku hasarı oluşur. Ayrıca vasküler permeabilitenin de artması ile iyonizan radyasyonun hücre öldürme etkisi pekiştirilir. Faz III, epitelyal faz, sırasında bazal epitel tabakadaki hücrelerde radyoterapi direkt etkisi görülür. Bazal hücrelerin yenilenmesi azalır, hücre ölümü uyarılır, atrofi ve ülserasyon başlar. Sitokinler bu fazda salgılanmaya devam eder. Vaskülaritenin artması ve epitelyal atrofi sonucunda bu fazda mukoza eritemli görülür. Faz IV, ülseratif veya bakteriyel faz, tam kat erozyonun ve fibrinöz

Accessible online at:
www.onkder.org

OPEN ACCESS This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



Dr. Serap BAŞKAYA YÜCEL
Acıbadem Üniversitesi,
Atakent Hastanesi,
Radyasyon Onkolojisi Bölümü,
İstanbul-Turkey
E-mail: serapbaskaya@yahoo.com

psödomembranın görüldüğü evredir. Ülsere mukoza üzerinde beyazımsı ve saydam bir tabaka varmış gibi görünür. Ağız içi kompleks mikroflora sonucu bakteriyel kolonizasyon, sitokin salınımını daha da artırır ve ciddi mukozite ve sekonder enfeksiyona neden olur. Kandida ve gram-negatif enfeksiyonlar özellikle tedavi sırasında sigara ve alkol tüketen hastalarda daha sık ortaya çıkar.[10] Faz V iyileşme fazıdır. Epitelial proliferasyon ve hücre diferansiyasyonu başlar. Normal mikroflora ile homeostaz sağlanır.

Mukozit etiolojisindeki sebeplerden biri de mikrobiyotanın değişmesidir. Patofizyolojisinde de bahsedildiği gibi bakteriyemi, mukozitin oluşum evrelerinde önemli bir yere sahiptir. Oral mukozit açısından daha çok *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* ilişkili bulunmuştur. Böylece oral mukoziti önleme amacı ile probiyotiklerin kullanımı artmıştır. Ancak intestinal mukozit için probiyotiklerin etkisi tartışmalıdır.

Patofizyolojisi açıklanan mukozit için pek çok tedavi yöntemi test edilmiştir.[11-18] Bunların çoğu başka endikasyonları olan ilaçlar veya ilaç statüsünde olmayan destek preparatları şeklinde kullanılmıştır. Günümüzde halen mukoziti önleyen veya tedavi eden kanıtlanmış bir yöntem bulunmamaktadır. Sükralfat, amifostin, klorheksidin, antimikrobiyal ajanlar, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi ajanların kullanımında fayda görülse de tedavideki yerleri oldukça sınırlı kalmaktadır.[19-21] Çinko, selenyum, vitamin E, glutamin ve bal ile ilgili de mukoziti önleme ve tedavi etme açısından faydalı olduğuna dair yayınlar vardır. Hasta sayılarının düşük olması ve çalışmaların çok heterojen olması bu tedavileri önerme açısından güçlük yaratmaktadır. Akmansu ve arkadaşlarının çar-

lışmasında glutamin uygulamasının oral mukozit üzerine etkili olduğu bildirilmiştir.[22]

Mukozitin Derecelendirilmesi

Mukozitin derecelendirilmesi için pek çok sistem oluşturulmuş, fakat bazıları standardize edilmiştir (Tablo 1). Çoğunlukla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri versiyon 4 [National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4 (NCI-CTCAE v4)] ve Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu [Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)] akut yan etki derecelendirilmeleri kullanılmaktadır.[23,24]

Mukoziti Önleme ve Tedavi

Oral ve intestinal mukoziti önleme ve tedavi, hastanın hayat kalitesi ve tedavi yönteminin devamlılığı açısından önem taşımaktadır. Onkolojik tedavilerin anlamlı bir yan etkisi olarak karşımızda durmakta iken tedavi yöntemleri açısından da tartışmalı sonuçları içermektedir. Hasar oluştuğundan sonra yapılacak tedavilerin değeri oldukça sınırlıdır.[25] Önleme ve tedavi yöntemlerini altı başlık altında toparlayarak değerlendirebiliriz.

1. Temel Ağız Bakımı

Işınlanan mukozal membranlara yönelik potansiyel travmaların en aza indirilmesi önemli koruyucu yöntemlerdendir. Travmalar mekanik veya bakteriyel sebeplerle olabilir. Yiyecekler, içecekler, diş bozuklukları, bazen kuru ve yapışkan mukus nedeni ile spontan olarak bile oral mukozada travma yaratılabilir. Düzenli ve sistematik hijyenik yöntemlerin kullanılması mekanik ve bakteriyel travmayı önlemede esas olandır. Oral bakım sıklığı, hangi yöntemle yapıldığından daha ön-

Tablo 1 Mukozal değişiklikler için derecelendirme

	1	2	3	4
DSÖ	Ağrısız ülselerler Ödem Hafif ağrı	Ağrılı eritem Ülselerler Yemek yiyebilir	Yemek yiyememe	Parenteral veya enteral destek
NCI-CTCAE v4	Asemptomatik veya hafif semptomlar Müdahale gerektirmez	Orta derecede ağrı Oral alım bozulmamış Beslenme düzenlenmesi gerekli	Şiddetli ağrı Oral alım bozulmuş	Hayatı tehdit eden sonuçlar Acil müdahale gerekli
RTOG/EORTC	Eritem Hafif ağrı Analjezik yok	Parçalı mukozit (<1/2 mukoza) Analjezi gerektiren orta derecede ağrı	Fibrinöz mukoza (>1/2 mukoza) Narkotik gerektiren şiddetli ağrı	Ülseryasyon Kanama Nekroz

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; NCI-CTCAE v4: Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Toksikite Kriterleri versiyon 4 (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events version 4); RTOG: Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (Radiation Therapy Oncology Group); EORTC: Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Organizasyonu (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)

plandadır. Çalışmalarda oral bakım yöntemleri ile mukozitin oluşumu ertelenebilmekte ve şiddetinde azalma görülebilmektedir.[26-28] Steril su ve sodyum bikarbonat gibi basit oral yıkama yöntemleri pek çok protokol tarafından savunulmaktadır.[29-31] Ayrıca diş bakımı ve çürüklerin tedavisi, lokal ve sistemik enfeksiyonların riskini azaltmaktadır. Radyoterapi öncesi gerekli diş çekimlerinin ve tedavilerinin yapılması osteoradyonekrozu önlemek açısından çok önemlidir. Klorheksidinli ajanların mukoziti önleme amacı ile kullanımı, "Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO)" tarafından yayınlanan kılavuzlarda gösterildiği üzere önerilmemektedir.[32] Ancak oral enfeksiyonu önlemek veya tedavi etmek amaçlı kullanılabilirler.

Temel ağız bakımı mukozit açısından en önemli parametrelerden biri olmakla birlikte, çalışmalar açısından sınırlı kalmakta ve etkileri için kanıt sunulmamaktadır. Ancak bu konudaki uzman görüşlerin çoğunda mukoziti hem önlemede hem de tedavide temel ağız bakımının önemi vurgulanmaktadır. Hastaların bu açıdan eğitilmesinin de mukoziti önlemede faydalı olacağı bildirilmektedir. Tedavilerden önce temel ağız yöntemleri ile ilgili verilecek eğitim, hastanın tedavi sırasında uyumunu ve protokolleri takip etmesini arttırmaktadır.

2. Antiinflamatuvar Ajanlar

Benzidamin hidroklorid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtır ve oral mukoziti önlemede faydalı gösterilmiştir. Benzidaminli oral bakımın, baş ve boyun kanseri tanısı olan ve tedavi olarak 50 Gy gibi ılımlı radyoterapi dozları uygulanan veya eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastalarda mukoziti önleme amaçlı kullanımı önerilmektedir.[32,33] Tiol bileşiği WR-2721 (amifostin) radyoprotektör bir ajandır. Amifostin ile ilgili çalışmalar incelendiğinde sonuçların tartışmalı olduğu görülmekte ve kullanımı ile ilgili öneri yapılamamaktadır.[34]

Misoprostol içeren ağız bakım ürünlerinin kullanımı, mukoziti önleme amaçlı önerilmemektedir.[35] Difenhidramin, prostaglandin E2, immünglobin, steroid, indometazin, mesazalin, asetil salisilik asit, orgotein, flurbiprofen, histamin, kolşisin, plasentreks gibi ajanlarla önlemeye yönelik herhangi bir bilgi yeterli değildir. Prostaglandin E2, sitoprotektif enzim, hızlı bölünen epitel hücreleri üzerinde koruyucu etki oluştursa da mukoziti azaltmada etkinlik gösterilememiştir.[35]

3. Büyüme Faktörleri, Sitokinler

Oral mukozit için Amerika Birleşik Devletleri "Food and Drug Administration (FDA)" ve "European Medicines

Agency" tarafından onaylanmış tek ajan palifermandir (keratinosit büyüme faktörü 1). Geniş sayılı randomize kontrollü çalışmaların yanı sıra etkinliği pek çok çalışmada da gösterilmiştir.[36-38] Yüksek doz kemoterapi ve total vücut ışınlanması yapılan hastalarda görülen oral mukoziti önleme amaçlı kullanımı önerilmektedir.

Granülosit-makrofaj büyüme faktörlerinin kullanımı oral mukoziti önlemede, özellikle hematolojik malignitelerde önerilmemektedir. Granülosit büyüme faktörünün kullanımı ile ilgili olarak, baş ve boyun kanserli hastaların radyoterapi sırasında kullanımının lokal kontrol üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir.[39,40] Diğer sitokin ve büyüme faktörleri ile ilgili yayınlar olsa da kullanımlarını önermek için yeterli kanıt bulunmamaktadır.

4. Antimikrobiyaller, Anestezikler, Analjezikler

Bazı topikal antimikrobiyal ajanlar ile yapılan çalışmalar kullanılmamaları ile ilgili sonuçlar sunmuşlardır. Özellikle baş ve boyun radyoterapi alan hastalarda iseganan içeren ağız bakım ürünleri önerilmemektedir. [32] Miyelosüpre ve seropozitif hastalarda topikal ve sistemik asiklovir, oral herpesik lezyonların kontrolü açısından faydalı olabilir.[41]

Anestetik ajanlar ile ilgili yeterli kanıt içeren çalışma bulunmazken yüzey kaplama etkisi nedeni ile çalışılan sükralfatlı ajanların kullanımı da önerilmemektedir.

Ağrı yönetimi hastaların destek tedavisinde ana role sahiptir. Uygun ve zamanında yapılan analjezi tedavisi ile hastanın oral alımı artırılabilir ve parenteral nütrisyon nedeni ile hastaneye yatışı önlenir. Morfin, transdermal fentanil gibi yüksek etkili analjezik maddelerin kullanımı çalışmalarda önerilmektedir.

5. Doğal ve Çeşitli Ajanlar

Çeşitli vitaminler, mineraller ve beslenme destekleri mukozit için değerlendirilmiştir ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Glutamin, çinko, vitamin E, selenyum, folik asit, kalsitriol gibi ajanlarla yapılan çalışmalar derlendiğinde mukoziti önleme ve tedavide öneriler elde edilmiştir.

Oral glutaminin radyoterapi ve kemoterapi uygulanan baş ve boyun kanserli hastalarda günlük 10-30 mg arasında kullanılması, oral mukozitin önlenmesinde etkin olarak bildirilmiştir.[32] Hematolojik kök hücre nakli yapılan ve parenteral glutamin kullanılan hastalarda yapılan bir çalışmada görülen yüksek yineleme ve mortalite oranları, parenteral glutamin kullanımını sınırlamaktadır.[42] Parenteral kullanım önerilmemektedir ve glutamin ile ilgili olarak dikkatli kullanılması önerilmektedir.

Çinko, doku tamir mekanizmasında önemli esansiyel elementtir ve antioksidan etkinliği de bulunmak-

tadır. Çinko ile yapılan çalışmalarda mukozit için faydalı olduğu bildirilmiştir. Ancak sigara içicilerde baş ve boyun radyoterapi sırasında antioksidan kullanımının radyoterapi etkisini azalttığı savunulmuştur.[43] Vitamin A gibi diğer antioksidanlar, aloe vera, kamomil gibi diğer ajanların kullanımı ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır. Balın topikal veya sistemik kullanımı, çalışmalarda az hasta sayısı, farklı kaynaklar içerse de sadece radyoterapi veya radyoterapi ve kemoterapi uygulanan baş ve boyun kanserli hastalarda mukozit önleme amaçlı önerilmektedir.

Pilakarbin, kolinerjik agonist olarak tükürük salınımını arttırmaktadır. Pilakarbin, oral mukozit önleme amaçlı önerilmemektedir, tükürük salınımı üzerine olumlu etkisi ile karıştırılmamalıdır. Allopürinol, mukozit bariyerleri, betanekol, sakız, propantelin, tetraklorodekaoksid gibi pek çok diğer ajanlar ile ilgili çalışmalar oral mukozit açısından kullanımlarını önerecek yeterli kanıt sunmamışlardır.

6. Lazer ve diğer ışık tedavileri

Çalışmalar düşük doz lazer tedavinin kemoterapi ve radyoterapiye bağlı oral mukozit için faydalı olduğunu bildirmişlerdir.[44,45] Baş ve boyun kanserli hastaların radyoterapi sırasında da düşük doz lazer tedavisinin başka tedavi etkileri gösterilememiştir. Diğer ışık tedavileri ile de oral mukozit üzerine etki gösterilememiştir.

Sonuç

Gastrointestinal etkiler, radyoterapi sırasında ciddi olarak görülebilir ve hayat kalitesi üzerine derin etkileri olabilir. En önemli yan etki mukozittir; mukoziti önlemek ve tedavi etmek için günümüzde hala ortak bir yöntem belirlenmemiştir. Hastaların hayat kalitesini devam ettirmek için semptomlara yönelik destekler planlanmalıdır. Bazı ilaç ve protokoller tedavide faydalı olabileceği de en faydalı farmakolojik yaklaşım tartışmalıdır. En önemlisi mukoziti önlemektir ki multidisipliner takım ile yapılan yaklaşım hastalık sürecinde ve tedaviye bağlı yan etkiler açısından en iyi desteği sağlar.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Zlotolow IM. General consideration in prevention and treatment of oral manifestation of cancer therapies. In: Berget AP, Weissman DE, editors. Principles and Prac-

tice of Supportive Oncology. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998. p. 237.

2. McGuire DB, Altomente V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993;20(10):1493–502.
3. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, El Sayed S, Bezjak A, Ottaway J, et al; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Quality of life, mucositis and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomised trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck* 2005;27(5):421–8.
4. Keefe DM. Intestinal mucositis: mechanisms and management. *Curr Opin Oncol* 2007;19(4):323–7.
5. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1)1–12.
6. Symonds R, McIlroy P, Khorrani J, Paul J, Pyper E, Alcock SR, et al. The reduction of radiation mucositis by selective decontamination antibiotic pastilles: a placebo-controlled double-blind trial. *Br J Cancer* 1996;74(2):312–7.
7. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1141–64.
8. Sonis ST. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Dis* 2010;16(7):597–600.
9. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer* 2004;4(4):227–84.
10. Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S. Oral complications of cancer therapies: prevention and management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(1):15–24.
11. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A. Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis – are there new strategies? *Bone Marrow Transplant* 1999;24(10):1095–108.
12. Bensadoun RJ, Magne N, Marcy PY, Demard F. Chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(9):481–7.
13. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 1: pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck* 2003;25(12):1057–70.
14. 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;26(1):77–84.
15. Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral

- mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51(5):290-315.
16. Toth BB, Chambers MS, Fleming TJ, Lemon JC, Martin JW. Minimizing oral complications of cancer treatment. *Oncology (Williston Park)* 1995;9(9):851-8.
 17. Raber-Durlacher JE. Current practices for management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 1999;7(2):71-4.
 18. 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(7):1063-80.
 19. Lievens Y, Haustermans K, Van den Weyngaert D, Van den Bogaert W, Scalliet P, Hutsebaut L, et al. Does sucralfate reduce the acute side-effects in head and neck cancer treated with radiotherapy? A double-blind randomized trial. *Radiother Oncol* 1998;47(2):149-53.
 20. Martin MV, van Saene HK. The role of oral microorganisms in cancer therapy. *Curr Opin Dent* 1992;2:81-4.
 21. Abitbol AA, Sridhar KS, Lewin AA, Schwade JG, Raub W Jr, Wolfson A, et al. Hyperfractionated radiation therapy and 5-fluorouracil, cisplatin, and mitomycin C (+/- granulocyte-colony stimulating factor) in the treatment of patients with locally advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 1997;80(2):266-76.
 22. Akmansu M, İren S, Güntürkün G. The effect of using oral glutamine on the side effect of mucositis in patients with head and neck cancer who are receiving chemoradiotherapy: retrospective evaluation with clinical and immunological parameters. *Turk J Oncol* 2018;33(3):115-21.
 23. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, et al; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004;100(Suppl 9):1995-2025.
 24. U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). Available at: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf. Accessed Feb 9, 2021.
 25. Sutherland SE, Browman GP. Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head and neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):917-30.
 26. Shieh SH, Wang ST, Tsai ST, Tseng CC. Mouth care for nasopharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. *Oral Oncol* 1997;33(1):36-41.
 27. Janjan NA, Weisman MD, Pahule A. Improved pain management with daily nursing intervention during radiotherapy for head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(3):647-52.
 28. Larson P, Miaskowski C, MacPhail L, Dodd MJ, Greenspan D, Dibble SL, et al. The PRO-SELF mouth aware program: an effective approach for reducing chemotherapy induced mucositis. *Cancer Nurs* 1998;21(4):263-8.
 29. Feber T. Management of mucositis in oral irradiation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(2):106-11.
 30. Ganley B. Mouth care for patient undergoing head and neck radiation therapy: a survey of radiation oncology nurse. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23 (6): 1619-23.
 31. Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 2000;8(1):68-71.
 32. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126(19):4423-31.
 33. Ariyawardana A, Cheng KKF, Kandwall A, Tilly V, Al-Azri AR, Galiti D, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society for Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer* 2019;27(10):3985-95.
 34. Nicalatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, Di Palma M, Koulioulas VE, Niscola P, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer* 2013;21(1):357-64.
 35. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer therapy. *Semin Oncol* 1998;25(5):538-51.
 36. Henke M, Alfonsi M, Foa P, Giralt J, Bardet E, Cerezo L, et al. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2815-20.
 37. Le QT, Kim HE, Schneider CJ, Muraközy G, Skłodowski K, Reinisch S, et al. Palifermin reduces severe mucosi-

- tis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2808–14.
38. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004;351(25):2590–8.
39. Ryu JK, Swann S, LeVeque F, Scarantino CW, Johnson D, Chen A, et al. The impact of concurrent granulocyte macrophage-colony stimulating factor on irradiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled prospective phase III study by Radiation Therapy Oncology Group 9901. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):643–50.
40. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy-results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1161–71.
41. Wolfgang JK, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC. Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin* 2001;51(5):290–315.
42. Uderzo C, Rebora P, Marrocco E, Varotto S, Cichello F, Bonetti M, et al. Glutamine-enriched nutrition does not reduce mucosal morbidity and complications after stem-cell transplantation for childhood malignancies: a prospective randomized study. *Transplantation* 2011;91(12):1321–5.
43. Meyer F, Bairati I, Fortin A, Gelinas M, Nabid A, Brochet F, et al. Interaction between antioxidant vitamin supplementation and cigarette smoking during radiation therapy in relation to long term effects on recurrence and mortality: a randomized trial among head and neck cancer patients. *Int J Cancer* 2008;122(7):1679–83.
44. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, Franquin JC, Bensadoun RJJ, Migliorati CA, et al. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 2007;15(10):1145–54.
45. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, Darcourt V, Schubert MM, Viot M, et al. Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 1999;7(4):244–52.