

Mucositis oral en el paciente con terapia antineoplásica

Oral mucositis in patients with antineoplastic therapy

Sandra Milena Molina Giraldo¹, Jorge René Estupiñán Guzmán².

RESUMEN

La mucositis oral es una de las complicaciones más frecuentes y sintomáticas de la terapia antineoplásica y se asocia con un aumento significativo en la morbilidad, dolor, limitación funcional, deterioro en la calidad de vida y costos globales de la atención médica.

La incidencia de inflamación de la mucosa (mucositis) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia puede ser tan alta como un 100%; aquellos que reciben quimioterapia presentan mucositis hasta en un 40-70%, de acuerdo con el esquema asignado.

Múltiples estrategias han sido estudiadas tanto para la prevención como para el manejo de la mucositis oral, pero los resultados no son consistentes y muchas de las intervenciones actuales son utilizadas de manera empírica, sin tener evidencia científica que soporte la continuidad o no de su uso.

Palabras clave: mucositis; quimioterapia; radioterapia; neoplasias de cabeza y cuello

ABSTRACT

Oral mucositis is one of the most common and symptomatic complications of antineoplastic therapy and is associated with a significant increase in morbidity, pain, functional limitation, deterioration in quality of life and overall costs of medical care.

The incidence of mucosal inflammation (mucositis) in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy may be as high as 100%, those receiving chemotherapy present mucositis in up to 40-70% depending on the scheme allocated.

Multiple strategies have been studied for both prevention and the management of oral mucositis, but the results are not consistent and many of the existing interventions are used in an empirical way, without scientific evidence that supports whether its use should be continued or not.

Keywords: mucositis; drug therapy; radiotherapy; head and neck neoplasms

¹ Especialista en Dolor y cuidados paliativos. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

² Médico Internista. Subespecialista en Dolor y cuidado paliativo. Instituto Neurológico de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Sandra Milena Molina Giraldo. Correo electrónico: molinita72@hotmail.com

Fecha de recibido: 02 de junio de 2010

Fecha de aprobado: 27 de septiembre de 2010

INTRODUCCIÓN

El término mucositis oral ha sido utilizado desde 1980 para describir la inflamación de la mucosa oral inducida por quimioterapia y radioterapia, que representa una entidad distinta a aquellas lesiones orales causadas por otras vías patogénicas, que pueden denominarse estomatitis^{1,2}.

La mucositis oral representa una de las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia citotóxica y de la radioterapia³; se asocia con morbilidad significativa, dolor, odinofagia, disfagia, disgeusia y la subsiguiente deshidratación y malnutrición, lo que afecta la calidad de vida de los pacientes³⁻⁵.

Dicha problemática aumenta significativamente la probabilidad de retiros e interrupciones no programadas del tratamiento, reducción en las dosis de quimioterapia, uso de sondas para nutrición, incluso la necesidad de nutrición parenteral total, la necesidad de líneas endovenosas, uso de opioides y de hospitalización^{1,2,4}.

Adicionalmente, constituye un factor de riesgo para infecciones sistémicas, prolongación o terminación de tratamientos antineoplásicos, fallos en el tratamiento y, por ende, progresión de la enfermedad de base, así como un incremento en los costos del tratamiento^{1,6}.

Pacientes neutropénicos que desarrollan mucositis aumentan el riesgo de sufrir bacteriemia y sepsis^{1,4}.

Los pacientes perciben la mucositis como uno de los efectos adversos más debilitantes de los tratamientos antineoplásicos^{2,7}.

Los signos y síntomas más tempranos de la mucositis oral incluyen eritema y edema, sensación de quemadura, aumento de la sensibilidad a los alimentos calientes o picantes. Las áreas eritematosas progresan a parches blanquecinos descamativos elevados y posteriormente a úlceras dolorosas. Estas úlceras pueden infectarse secundariamente,

comprometer la nutrición e hidratación y desencadenar problemas de malnutrición que pueden comprometer la regeneración de la mucosa⁴.

Las áreas de la mucosa no queratinizadas del paladar blando, las mejillas, los labios, la superficie ventral de la lengua y el piso de la boca, son más vulnerables al daño tóxico directo por la terapia oncológica, si se comparan con las encías, la superficie dorsal de la lengua y el paladar duro. Las lesiones tienden a reaparecer en la misma localización en cada episodio de mucositis. Usualmente, las lesiones orales desaparecen sin cicatrices, pero pueden quedar otras secuelas orales de la terapia citotóxica como hiperplasia epitelial, displasia y degeneración glandular y del tejido conectivo^{4,8-10}.

La severidad de la mucositis oral es expresada por un número de una escala de valoración¹¹. Las dos escalas más usadas son las desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud (Tabla 1) y el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América (Tabla 2)^{4,12}.

La incidencia y la severidad de la mucositis dependen del tipo de tratamiento antineoplásico, tipo y localización del tumor y de factores relacionados con el huésped^{1,3,4,8}.

La mucositis oral puede ocurrir hasta en un 10% de los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante⁸ y hasta en un 40-70% de los pacientes que reciben quimioterapia como tratamiento primario^{2,13-15}.

La incidencia es mayor en pacientes que reciben radioterapia en altas dosis en la región de cabeza y cuello, aquellos que reciben terapia combinada de quimioterapia y radioterapia a cabeza y cuello (puede afectarse hasta 100%)^{8,16-18}; en regímenes terapéuticos de acondicionamiento para trasplante de médula ósea alcanza una incidencia entre 65-85%^{1,2,21}.

Se observa mayor severidad de la mucositis en pacientes que reciben radioterapia como parte del tratamiento para neoplasias de cavidad oral, orofaringe, nasofaringe y glándulas salivares²⁰.

Tabla 1. Grados de la mucositis oral, según la OMS

Grado	Descripción
0	Normal
1	Doloroso con o sin eritema, no ulceración
2	Ulceración y eritema, el paciente puede deglutir dieta sólida
3	Ulceración y eritema, el paciente no puede deglutir dieta sólida
4	Ulceración o formación de pseudomembranas de tal severidad que la alimentación no es posible.

Tabla 2. Grados de la mucositis oral, según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América

Valoración	Grado	Descripción
Funcional y sintomática	0	No mucositis
	1	Capaz de comer sólidos
	2	Requiere dieta líquida
	3	La alimentación no es posible
Clínica	4	Síntomas asociados con consecuencias que puedan poner en peligro la vida
	0	No mucositis
	1	Eritema de la mucosa
	2	Ulceración en parches o pseudomembranas
	3	Ulceraciones confluentes o pseudomembranas
	4	Necrosis tisular

En un meta análisis realizado para determinar la incidencia de mucositis oral en pacientes con linfomas, cáncer de mama, pulmón y colorrectal, se encontró que, dependiendo del régimen terapéutico utilizado, puede aumentar el riesgo de mucositis severa (grado 3 y 4), según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). El estudio concluye que tienen mayor riesgo los pacientes que reciben regímenes TAC (Docetaxel, Adriamicina, Ciclofosfamida) y el riesgo aumenta aún más si no se administra concomitantemente factor estimulante de la colonia de granulocitos¹³.

Para los pacientes con esquemas con Docetaxel-Paclitaxel, Adriamicina y Ciclofosfamida, el riesgo de desarrollar mucositis severa aumenta cuando los agentes se utilizan a dosis densas y de manera simultánea en lugar

de secuencial. Los principales hallazgos de dicho estudio se resumen en la tabla 3¹³.

Los pacientes en esquemas CHOP (Ciclofosfamida, Adriamicina, Vincristina, Prednisolona), tienen un riesgo aumentado de mucositis severa; la adición de Rituximab no genera mayor riesgo. La infusión prolongada de Antraciclinas aumenta el riesgo; de igual manera la adición de Etopósido puede llegar a duplicar el riesgo de mucositis severa¹³.

El riesgo de mucositis severa en regímenes con Platino y Gemcitabina es generalmente bajo, ninguna excede el 2%. En pacientes con cáncer colorrectal el riesgo de mucositis severa aumenta con el régimen Folfiri. Las infusiones de 5-fluoracilo son menos neurotóxicas que la administración en bolos¹³.

Tabla 3. Riesgo de mucositis oral severa (grado 3 y 4 de la OMS)¹³

	Régimen	Riesgo	
		Porcentaje	Intervalo de confianza 95%
Cáncer de mama	TAC con G-CSF	2.44	1.22 – 3.80
	TAC sin G-CSF	7.14	5.45 – 8.87
	TAC total	4.92	3.83 – 6.07
	A→T→C	2.29	1.30 – 3.46
	AC→T	2.80	1.40 – 4.20
	A→CT	5.26	2.63 – 15.79
Regímenes de dosis densas para cáncer de mama	A→T	4.17	1.67 – 10.00
	AT	8.33	1.39 – 19.44
	AC	13.64	2.27 – 27.27
	T	2.87	1.15 – 6.90
	Todos	2.30	2.24 – 3.93
Dosis densas para linfoma no Hodgkin's	CHOP	4.82	3.53 – 6.78
	CHOP-DI	7.85	5.28 – 11.32
	CHOEP	10.40	7.23 – 13.44
	CEOP/IMVP-Dexa	4.17	1.74 – 7.99
	Todos	6.55	5.54 – 8.00
	Platino + Paclitaxel	0.49	0.52 – 1.06
	Platino + Paclitaxel bajas dosis	1.02	1.02 – 4.08
	Platino + Docetaxel	1.32	1.32 – 5.26
	Platino + Paclitaxel + otro	1.47	1.20 – 3.07
	Platino + Docetaxel + otro	0.60	0.60 – 2.41
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	Gemcitabina + Platino	1.08	0.09 – 1.91
	Gemcitabina + Paclitaxel	1.84	1.02 – 5.33
	Gemcitabina + Vinorelbina	0.75	0.75 – 2.99
	Vinorelbina + Paclitaxel	0.29	0.29 – 1.14
	Vinorelbina + Platino	0.25	0.25 – 0.99
	Todos	0.79	0.88 – 1.33
	FOLFOX	1.35	0.73 – 2.59
Cáncer colorectal	FOLFIRI	4.43	1.90 – 9.49
	IROX	1.48	0.59 – 2.97
	Todos	1.67	1.17 – 2.67

TAC: Docetaxel, Adriamicina, Ciclofosfamida. G-CSF: Factor estimulante de la colonia de granulocitos. A o H: Adriamicina. C: Ciclofosfamida. T: taxanos (Paclitaxel o Docetaxel). → secuencial. DI: Dosis Intensificada. E: Etopósido. O: Vincristina. P: Prednisolona. I: Ifosfamida. M: Metrotexate. Dexa: Dexametasona. FOLFOX: infusión de 5-Fluoracilo, Leucovorín, Oxiplatino. FOLFIRI: infusión de 5-Fluoracilo, Leucovorín, Irinotecan. IROX: Irinotecan, Oxiplatino.

Algunas de las sustancias que generan mayor riesgo para desarrollar mucositis son agentes antimetabolitos, antibióticos antitumorales, agentes alquilantes y otros misceláneos: Actinomicina D, Amsacrina, Bleomicina, Cisplatino, Clorambucil, Cytarabina, Daunorubicina, Docetaxel, Doxorubicina, Etopósido, Floxuridina, 5-Fluoracilo, Metrotexate, Mitoxantron, Paclitaxel, Plicamicina, Thioguanina, Vinblastina, Vindesina^{1,19}.

En el contexto de la quimioterapia, la toxicidad en la mucosa depende del agente antineoplásico, el régimen terapéutico, la duración del tratamiento, la dosis, medicación concomitante y tratamientos previos tóxicos para la mucosa¹⁹.

Respecto a la radioterapia de cabeza y cuello, el grado y la duración de la mucositis depende de la fuente de radiación, la dosis acumulada, la intensidad de la radiación y el volumen de mucosa irradiada. Las mucositis menos severas se observan en programas con fracciones diarias menores de 200 cGy¹.

Se han identificado algunos factores relacionados con el huésped que pueden aumentar el riesgo de sufrir mucositis²¹:

- Edad: en personas muy jóvenes el riesgo se incrementa por el aumento en la tasa de recambio celular y en ancianos debido al descenso en la tasa de curación.
- Género: tendencia al incremento del riesgo en mujeres.
- Salud oral e higiene oral: una cavidad oral limpia y en buen estado disminuye el riesgo de problemas relacionados con la mucositis²².
- Función secretora salivar: la xerostomía aumenta el riesgo de mucositis debido a la disminución en la producción de saliva y la capacidad de su efecto buffer, además, aumenta su viscosidad y acidez y se disminuyen los niveles de inmunoglobulina A, lo que favorece el crecimiento de flora patógena y el desarrollo de caries.
- Factores genéticos: algunos individuos

exhiben resistencia al desarrollo de mucositis.

- Índice de masa corporal: individuos con pobre estado nutricional presentan mayor incidencia de mucositis y retraso en la curación.
- Función renal: niveles elevados de creatinina pueden aumentar la toxicidad en la mucosa.
- Tabaquismo: afecta la microcirculación y retrasa la curación.
- Tratamiento antineoplásico previo: el antecedente de mucositis secundaria a tratamientos antineoplásicos aumenta el riesgo de sufrir nuevos episodios¹⁹.

Otros factores que inciden en el riesgo individual para desarrollar mucositis incluyen defectos de ciertas enzimas metabólicas y mecanismos de reparación del ADN, deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂, retraso en la eliminación de agentes antineoplásicos debido a falla renal o hepática, efusiones pleurales o peritoneales, o la administración de antídotos específicos como el Leucovorin¹.

FISIOPATOLOGÍA

La mucositis se describe como un proceso biológico complejo que ocurre en cuatro fases, cada fase es interdependiente y es consecuencia del efecto de la quimioterapia o de la radioterapia en el epitelio y de la acción de citoquinas, así como del estado del sistema inmune del paciente y su flora bacteriana oral^{4,5,23}.

Fase inflamatoria o vascular: el daño tisular en el epitelio y en el tejido conectivo adyacente de la mucosa oral, que se genera después de la administración de quimioterapia o radioterapia, desencadena la liberación de radicales libres y algunas citoquinas como el factor de necrosis tumoral α , interleuquinas 1 y 6 (IL-1, IL-6). Estos mediadores inflamatorios pueden causar daño directo o a través del aumento de la permeabilidad vascular, lo que permite la acumulación de medicamentos citotóxicos; se evidencia por dolor con o sin eritema en la mucosa^{1,23}.

Fase epitelial: se presenta reducción en la renovación epitelial, con atrofia y ulceración. Ocurre cuatro o cinco días después del tratamiento citotóxico; es mediado por el efecto proapoptótico y/o citotóxico de la radio y quimioterapia en la división de las células del epitelio basal oral. La atrofia y la ulceración se producen más por la producción de citoquinas que por el trauma directo. El grado de daño tisular en esta fase está directamente relacionado con la tasa proliferativa del epitelio oral^{1,23}.

Fase ulcerativa y bacteriológica: es la fase más compleja y sintomática, ocurre típicamente una semana después de la iniciación del tratamiento antineoplásico (seis a 12 días del inicio del tratamiento antineoplásico). La pérdida del epitelio y el exudado fibrinoso, da lugar a la formación de pseudomembranas y úlceras. En esta fase la colonización microbiana de la superficie dañada de la mucosa por organismos gram negativos y hongos, puede exacerbarse por la coincidencia del periodo máximo de neutropenia del paciente. Adicionalmente, la liberación de metabolitos bacterianos y endotoxinas, aumenta la liberación de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral α , la IL-1 y el óxido nítrico^{1,23}.

Fase de curación: su duración usualmente es de 12 a 16 días. Depende de la tasa de proliferación epitelial, la recuperación hematopoyética, el restablecimiento de la flora microbiana local y la ausencia de factores que puedan interferir con la curación, como infecciones e irritación mecánica^{1,23}.

La patogénesis de la mucositis oral es influenciada por mecanismos directos e indirectos^{24,25}. Directamente, la mucosa es dañada por la radiación y la quimioterapia porque interfiere con el tiempo de recambio del epitelio oral. Indirectamente, pueden resultar efectos citotóxicos por la liberación de mediadores inflamatorios, pérdida de los constituyentes protectores de la saliva y la neutropenia inducida por la terapia oncológica¹.

TRATAMIENTO

Ha sido de gran interés para los investigadores y miembros del área de la salud, encontrar intervenciones útiles tanto para la prevención como para el manejo de la mucositis oral. Durante las tres últimas décadas, paralelo con el avance en los tratamientos para el cáncer, numerosas estrategias y productos han sido estudiados; sin embargo, no hay resultados consistentes entre los diferentes trabajos y subgrupos de poblaciones evaluados²⁶⁻³¹.

El manejo de la mucositis incluye intervenciones para su prevención, intervenciones para el control del dolor, soporte nutricional, cuidado de la cavidad oral e intervenciones terapéuticas específicas^{7,32-36}.

Dentro de las intervenciones que han sido evaluadas para la prevención de la mucositis se encuentran el Aciclovir, enjuagues orales con Alopurinol, Aloe Vera, antibióticos tópicos, Benzidamina³⁷, beta carotenos, fosfato de calcio, Camomila³⁸, medicina china, Clorhexidina^{28,37-38}, Etopósido, ácido fólico, Glutamina, factores estimulantes de las colonias de granulocitos/macrófagos, Histamina en gel, miel, enzimas hidrolíticas, hielo, queratinocitos, Pilocarpina, Pentoxifilina, Povidona, Prednisona, prostaglandinas, Sucralfato, antibióticos sistémicos como la Claritromicina y el sulfato de zinc entre otros. Solo han demostrado algún beneficio el amifostin³⁹, medicina china, enzimas hidrolíticas, hielo (principalmente en pacientes en quimioterapia con 5-fluoracilo), Benzidamina, fosfato de calcio, bolos de Etopósido, miel, sulfato de zinc y un adecuado cuidado oral⁴⁰.

Recientemente se ha recomendado el uso de Palifermin (factor de crecimiento de queratinocitos) para la prevención de la mucositis oral en pacientes con malignidades hematológicas que reciben quimioterapia a altas dosis e irradiación corporal total con trasplante de células madre autólogo¹².

El cuidado oral³⁷ y una higiene adecuada de la cavidad oral, han demostrado ser una

estrategia útil en el manejo de la mucositis^{38,41-44}. Se recomienda realizar el aseo bucal con un cepillo suave, seda dental y enjuagues no medicados como solución salina o agua bicarbonatada^{8,32,45}.

En cuanto a intervenciones para el tratamiento de la mucositis oral, se ha encontrado que el Alopurinol, los factores estimulantes de las colonias de granulocitos/macrófagos, las inmunoglobulinas y el extracto de placenta humana, son efectivos para mejorar o erradicar la mucositis. Los siguientes agentes han sido descritos como no efectivos: Benzdamina (sirve como profilaxis), Sucralfato, Tetraclorodecaóxido, Clorhexidina y soluciones “mágicas” (Lidocaína, Difenhidramina e hidróxido de aluminio)⁴⁶. Respecto al tiempo de curación, se ha encontrado más efectivo el uso de factores estimulantes de las colonias de granulocitos/macrófagos al compararlo con Yodopovidona y el Alopurinol al compararlo con placebo. Igualmente, se ha encontrado que no hay diferencia entre la analgesia controlada por el paciente (PCA-patient controlled analgesia) y la infusión continua para controlar el dolor; pero sí hay menor uso de opioides con la PCA y la duración del dolor es menor⁴⁸.

Recientemente se han lanzado nuevos medicamentos, dentro de ellos el Gelclair®, un gel oral viscoso con acción mecánica que provee alivio del dolor por adherirse a las superficies mucosas de la cavidad oral, mejora las lesiones orales causadas por medicaciones, enfermedades, radioterapia y quimioterapia, entre otras causas^{47,49-52}. Algunos de los componentes del Gelclair® incluyen agua purificada, Maltodextrina, Propilenglycol, Polivinilpirrolidona (un polímero hidrofílico que actúa como muco adherente y formador de película, que aumenta la hidratación de los tejidos y acelera la curación), ácido hialurónico (fluido viscoso que promueve la curación por hidratación de las membranas mucosas y actúa como una sustancia de recubrimiento), extracto de Licorice que media la curación a través de propiedades antiinflamatorias como un inhibidor de la ciclooxygenasa⁴⁹.

No se han descrito reacciones adversas ni interacciones con otros medicamentos. Para su uso, debe diluirse un sobre (15 ml) en 15-45 ml (1-3 cucharadas) de agua. El paciente debe hacer gárgaras por lo menos un minuto o lo más largo posible para cubrir la lengua, el paladar, la garganta y la mucosa oral. Se recomienda la administración tres veces al día y evitar comer o beber en la hora siguiente a su aplicación.

Algunos estudios han encontrado que después de tres días de tratamiento con Gelclair®, los pacientes experimentan mejoría en la severidad de la mucositis, disminuyen los niveles de dolor y mejoran su habilidad para comer y beber^{50,51}. Sin embargo, la evidencia para soportar su uso de rutina es insuficiente⁵².

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Laboratorio Novamed productor de Gelclair® financió parcialmente la investigación “Ensayo clínico aleatorio controlado doble enmascarado: tratamiento de mucositis oral en pacientes con alto riesgo” que dio origen a este artículo. El patrocinador no tuvo influencias en la redacción de este artículo.

REFERENCIAS

1. Köstler 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.
2. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004; 100(9 Suppl): 2026-2046.
3. Pico JL, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *Oncologist.* 1998;3 (6):446-451
4. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 15(2):123-129.
5. Sieracki RL, Voelz LM, Johannik TM, Kopaczewski DM, Hubert K. Development and implementation of an oral care protocol for patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs.* 2009;13(6):718-722
6. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer.* 2003; 98(7):1531-1539.
7. Borbasi S, Cameron K, Quested B, Oliver I, To B, Evans D. More than a sore mouth: patients' experience of oral mucositis. *Oncol Nurs Forum.* 2002; 29(7):1051-1057.
8. Lalla RV, Peterson DE. Treatment of mucositis, including new medications. *Cancer J.* 2006;12(5):348-354
9. Sadler GR, Oberle-Edwards L, Farooqi A, Hryniuk WM. Oral sequelae of chemotherapy: an important teaching opportunity for oncology health care providers and their patients. *Support Care Cancer.* 2000; 8(3):209-214.
10. Sadler GR, Stoudt A, Fullerton JT, Oberle-Edwards LK, Nguyen Q, Epstein JB. Managing the oral sequelae of cancer therapy. *Medsurg Nurs.* 2003; 12(1):28-36.
11. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007;5(9 Supp 4):3-11
12. Eilers J, Epstein J. Assessment and measurement of oral mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004; 20(1): 22-29.
13. Jones JA, Avritscher EBC, Cooksley CD, Michelet M, Bekele BN, Elting LS. Epidemiology of treatment-associated mucosal injury after treatment with newer regimens for lymphoma, breast, lung, or colorectal cancer. *Support Care Cancer.* 2006; 14(6):505-515.
14. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber – Durlacher JE, *et al.* Updated clinical practice for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109 (5):820-831
15. Avritscher EB, Cooksley CD, Elting LS. Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004; 20(1):3-10
16. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Copes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(3):199-212
17. Epstein JB, Freilich MM, Le ND. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who receive radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 76(2):169-174
18. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Copes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003; 14(3):213-225
19. Eilers J, Million R. Prevention and management of oral mucositis in patients with cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2007; 23(3):201-212.
20. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(4):277-284
21. Coulson S. Mouth care in children with cancer. *Paediatr Nurs.* 2007; 19(4):18.
22. Robien K, Schubert MM, Bruemmer B, Lloid ME, Potter JD, Ulrich CM. Predictors of oral mucositis in patients receiving hematopoietic cell transplants for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 2004; 22(7):1268-1275.
23. Zlotolow IM, Berger AM. Oral manifestations and complications of cancer therapy. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE, editores. *Principles and practice of palliative care and supportive oncology.* 2. ed. Philadelphia:Lippincott Williams Wilkins; 2002. p. 282-298.
24. Sonis ST. A biologic approach to mucositis. *J Support Oncol.* 2004;2(1):21-36
25. Jaroneski LA. The importance of assessment rating scales for chemotherapy-induced oral mucositis. *Oncol Nurs Forum.* 2006; 33(6):1085-1090.
26. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM, Bank KA, Shiba GH, *et al.* Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage.* 2006; 32(1):27-37.
27. Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis. *J Dent Educ.* 2005;69(8):919-929
28. Dodd M, Larson P, Dibble S, Miaskowski C, Greenspan D, Macphail L, *et al.* Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum.* 1996; 23(6):921-927.
29. Huang EY, Leung SW, Wang CJ, Chen HC, Sun LM, Fang FM, *et al.* Oral glutamine to alleviate radiation-

- induced oral mucositis: a pilot randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 46(3):535-539
30. Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, Carvalho AI, Coelho MM, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanecol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2007;43(2):137-142
 31. Jham BC, Chen H, Carvalho AL, Freire AR. A randomized phase III prospective trial of bethanecol to prevent mucositis, candidiasis, and taste loss in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a secondary analysis. *J Oral Sc*. 2009; 51(4):565-572.
 32. Miller M, Kearney N. Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nurs*. 2001; 24(4):241-254
 33. Mead GM. Management of oral mucositis associated with cancer chemotherapy. *Lancet*. 2002; 359(9309):815-816
 34. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer*. 2006;14(6):528-532
 35. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting Evidence Into Practice: Evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2008; 12(1):141-152.
 36. Silverman S. Diagnosis and management of oral mucositis. *J Support Oncol*. 2007; 5(2 Supl 1):13-21.
 37. Kin-fong Cheng K, Tsui Yuen JK. A pilot study of chlorhexidine and benzydamine oral rinses for the prevention and treatment of irradiation mucositis in patients with head and neck cancer. *Cancer Nurs*. 2006; 29(5):423-430.
 38. Potting CMJ, Uitterhoeve R, Scholte Op Reimer W, Van Achterberg T. The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2006; 15(5):431-439.
 39. Büntzel J, Glatzel M, Kuttner K, Weinaug R, Fröhlich D. Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12(Suppl 1):4-13
 40. Djuric M, Hillier-Kolarov V, Belic A, Jankovic L. Mucositis prevention by improved dental care in acute leukemia patients. *Support Care Cancer*. 2006; 14(2):137-146.
 41. Caribé-Gomes F, Chimenos-Küstner E, López-López J, Finestres-Zubeldia F, Guix-Melcior B. Dental management of the complications of radio and chemotherapy in oral cancer. *Med Oral*. 2003;8(3):178-187
 42. McGuire DB. Barriers and strategies in implementation of oral care standards for cancer patients. *Support Care Cancer*. 2003; 11(7):435-441.
 43. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2006; 14(6):541-547.
 44. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4:CD000978.
 45. Dodd MJ, Miaskowski C, Greenspan D, MacPhail L, Shih AS, Shiba G, *et al*. Radiation-induced mucositis: A randomized clinical trial of micronized sucralfate versus salt and soda mouthwashes. *Cancer Invest*. 2003; 21(1):21-33
 46. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, *et al*. Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90(1), 39-47.
 47. Hogan R. Implementation of an oral care protocol and its effects on oral mucositis. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2009; 26(3):125- 135
 48. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2:CD001973.
 49. Buchsel PC. Gelclair® Oral Gel. *Clin J Oncol Nurs* 2003; 7(1):109-110.
 50. Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with Standard therapy vs Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2007; 15(4):427-440.
 51. Smith T. Gelclair: managing the symptoms of oral mucositis. *Hosp Med*. 2001; 62(10):623-626.
 52. Buchsel PC. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4(11):1449-1454