

# Antimikrobno liječenje orofaringealnog mukozitisa tijekom radio-(kemo)terapijskog liječenja bolesnika s karcinomom glave i vrata

## Antimicrobial Treatment of Oropharyngeal Mucositis During Radio(Chemo)Therapy Treatment of Patients with Head and Neck Cancer

**Gordana Berić Jozić**  
**Ivana Tica Sedlar**  
**Krešimir Tomić**

Klinika za onkologiju Sveučilišne kliničke bolnice Mostar,  
BiH

### Stručni rad/ Professional Paper

Adresa za dopisivanje/Correspondence address:

Berić Jozić Gordana  
e-mail: gordanabj1@gmail.com

### Ključne riječi:

*karcinom glave i vrata*  
*radioterapija*  
*orofaringealni mukozitis*  
*antimikrobno liječenje*

### Key words:

*head and neck cancer*  
*radiotherapy*  
*oropharyngeal mucositis*  
*antimicrobial treatment*

**Primljeno:** 12.3.2018.

**Received:** 12.3.2018.

**Prihvaćeno:** 7.5.2018.

**Accepted:** 7.5.2018.

### Sažetak

Orofaringealni mukozitis uobičajena je nuspojava tijekom liječenja pacijenata s karcinomom glave i vrata radio(kemo)terapijom. Manifestira se eritemom, ulceracijama, izraženim bolovima, a do 85% pacijenata zahtijeva tekuću ishranu ili im je onemogućen unos hrane ili tekućine. Mukozitis je ograničavajući čimbenik tijekom liječenja te su simptomatsko - suportivne mjere neophodne za održavanje kvalitete života. Značajno pogoršanje mogu uzrokovati lokalna infekcija ili trauma. Uloga antimikrobne terapije u prevenciji i liječenju mukozitisa diskutabilna je te je većina rezultata kliničkih istraživanja uglavnom negativna ili miješana.

U radu je prikazana učestalost orofaringealnog mukozitisa i primjena antimikrobne terapije u njegovoj prevenciji i liječenju kod 99 pacijenata liječenih radio(kemo)terapijom zbog tumora na predjelu glave i vrata na Klinici za onkologiju Sveučilišne kliničke bolnice (SKB) Mostar. Pokazana je učestalost mukozitisa sukladna do sada objavljenim podacima te je primjena antimikrobnih lijekova uglavnom ograničena na lokalnu primjenu antimikotika u terapijske svrhe.

### Abstract

Oropharyngeal mucositis is a common side effect occurring after a radio(chemo)therapy treatment of patients with head and neck cancer. It is manifested by erythema, ulceration, severe pain, and up to 85% of patients requiring liquid diet or disabled food/fluid intake. Mucositis is a limiting factor during treatment and symptomatic - supportive measures are necessary for maintaining life quality. Exacerbation can be caused by local infection or trauma. The role of antimicrobial therapy in prevention and treatment is debated and the results of clinical trials are mostly negative or mixed.

This paper presents the frequency of oropharyngeal mucositis and the use of antimicrobial therapy in its prevention and treatment in 99 patients treated at Clinic of Oncology, University Clinical Hospital (UCH) Mostar. The incidence of mucositis has been shown to be consistent with the data disclosed, and the use of antimicrobial drugs is mostly limited to the local application of antimycotics in therapeutic purposes.

### Uvod

Mukozitis je oštećenje sluznice u usnoj šupljini ili drugim dijelovima glave i vrata (ždrijelo, larinks, jednjak) te gastrointestinalnog trakta koji može nastati sekundarno,

kao posljedica liječenja karcinoma. Učestalost oralnog mukozitisa je 40% kod bolesnika liječenih kemoterapijom, a dvostruko češća kod pacijenata liječenih radioterapijom ili kemoradioterapijom (1).

Orofaringealni mukozitis uobičajena je pojava tijekom liječenja pacijenata s tumorima glave i vrata radioterapijom i/ili kemoterapijom. Manifestira se eritemom, ulceracijama, izraženim bolovima što može uzrokovati probleme s unosom hrane i tekućine i smanjiti kvalitetu života. Značajno pogoršanje tegoba mogu uzrokovati lokalna infekcija ili trauma. Mukozitis je ograničavajući čimbenik tijekom liječenja tumora glave i vrata radio(kemo)terapijom. Poteškoće uzrokovane mukozitisom, stanke tijekom liječenja i, samim time, smanjenje intenziteta primijenjene radioterapijske doze te primjene konkomitantne kemoterapije dovode do smanjenja učinkovitosti samog liječenja (2,3). Intenzivne simptomatsko - suportivne mjere neophodne su za uspješno provođenje specifične onkološke terapije. Patofiziologija mukozitisa je kompleksna, a kolonizacija mikroorganizmima smatra se jednim od čimbenika koji utječe na navedeno (4). Uloga antimikrobne terapije u prevenciji i liječenju diskutabilna je jer su rezultati istraživanja u prevenciji i liječenju uglavnom negativni ili dvojbeni za većinu lijekova (5,6,7).

Cilj ovog rada je prikazati učestalost orofaringealnog mukozitisa i primjene antimikrobne terapije u prevenciji i liječenju mukozitisa na Klinici za onkologiju Sveučilišne kliničke bolnice (SKB) Mostar.

**Tablica 1.** Oralni mukozitis – skale stupnjevanja (8,9)

**Table 1.** Oral Mucositis – Grading Scales (8,9)

Oralni mukozitis - skale stupnjevanja <i>Oral Mucositis – Grading Scales</i>		
Gradus <i>Grade</i>	WHO	NCI
0	Bez oralnog mukozitisa <i>No oral mucositis</i>	/
1	Oralna suhoća, eritem <i>Erythema and soreness</i>	Asimptomatski ili blagi simptomi; intervencija nije potrebna <i>Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated</i>
2	Eritem, ulceracije; pacijent može gutati krutu hranu <i>Erythema, ulcers; patient able to eat solids</i>	Umjerena bol; ne utječe na peroralnu ishranu; potrebna modifikacija u ishrani <i>Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet indicated</i>
3	Ulceracije s izraženim eritemom; pacijent ne može gutati hranu, zahtijeva tekuću ishranu <i>Ulcers with erythema; patient not able to eat solids, requires liquid diet</i>	Ozbiljna bol; izražen utjecaj na peroralnu ishranu <i>Severe pain; interfering with oral intake</i>
4	Mukozitis toliko izražen da ishrana nije moguća <i>Alimentation not possible due to mucositis</i>	Životno ugrožavajuće posljedice; hitna intervencija neophodna <i>Life-threatening consequences; urgent intervention indicated</i>
5	/	Smrt <i>Death</i>

## Pacijenti i metode

Ova retrospektivna studija temelji se na podacima prikupljenim iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) Klinike za onkologiju Sveučilišne kliničke bolnice Mostar. Napravljena je retrospektivna analiza podataka o bolesnicima liječenim u razdoblju od siječnja 2014. do lipnja 2018. godine. Uključeni su bolesnici liječeni radioterapijom u dozi od 50-70 Gy sa ili bez konkomitantne primjene kemoterapije zbog tumora u predjelu glave i vrata. Pacijenti liječeni nižim dozama radioterapije u palijativne svrhe nisu bili uključeni u istraživanje.

Praćena je pojavnost mukozitisa gradusa  $\geq 2$  definiranog prema NCI CTCAE v.4.03 (8).

Kod navedenih bolesnika je, također, praćena učestalost primjene antimikrobnih lijekova u preventivne i/ili terapijske svrhe.

U tablici 1. prikazano je stupnjevanje mukozitisa prema dvije skale koje se najučestalije koriste - WHO i NCI CTCAE v.4.03 (8,9).

## Rezultati

U razdoblju od siječnja 2014. do lipnja 2018. godine na Klinici za onkologiju SKB Mostar, radioterapijom je liječeno 99 bolesnika s tumorima u predjelu glave i vrata u dozi od 50 Gy do 70 Gy. Konkomitantna kemoterapija (uglavnom visokodozna trodnevna cisplatina) ordinirana je kod 51 pacijenta (51.5%).

Grafički prikaz rezultata na Slici 1.

Među pacijentima liječenim radio(kemo)terapijom, kod njih 79 zabilježen je orofaringealni mukozitis gradusa  $\geq 2$  (79.8%) (slika 1). Gradus 1 zabilježen je u 16 bolesnika, a u 4 bolesnika nema pribilježanih podataka o mukozitisu.

Na Slici 2 prikazane su učestalosti pojavnosti mukozitisa među pacijentima liječenim radio(kemo)terapijom.

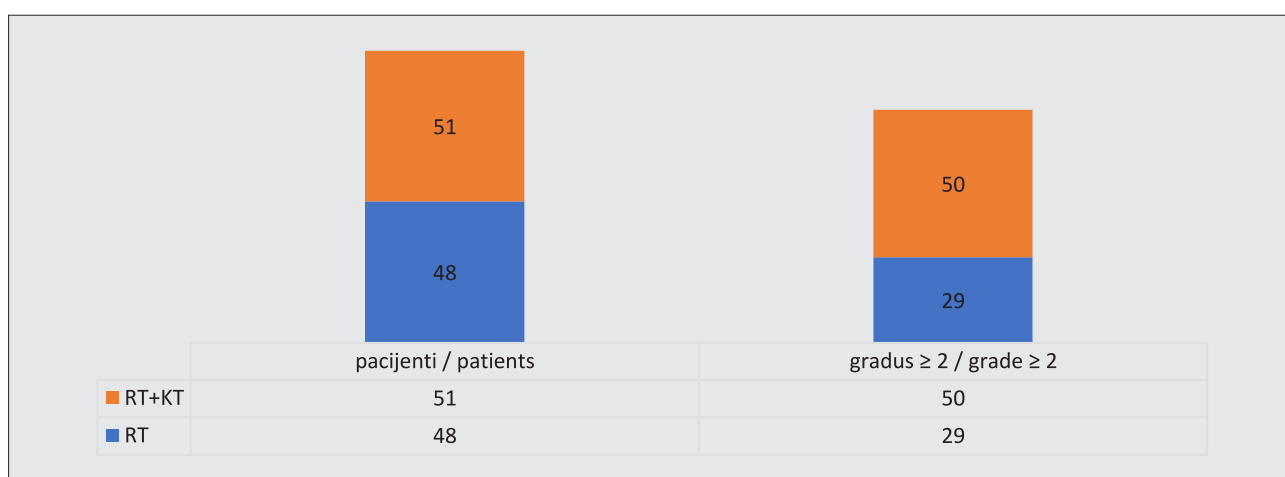
Od 51 pacijenta koji su primali konkomitantnu kemoterapiju, jedan pacijent imao je mukozitis gradus 1, a svi ostali gradus  $\geq 2$  (98%).

U dostupnim podacima iz BIS-a pronađeno je 12 bolesnika (12.1%) koji su liječeni lokalnom primjenom nistatina, mikonazolom 1 pacijent i klorheksidinom 1 pacijent (Slika 3).

Svi pacijenti liječeni antimikrobnom terapijom imali su mukozitis gradus  $\geq 3$ , od čega je njih 2/3 (9 od 14) primalo i konkomitantnu kemoterapiju. Mikrobiološka analiza nije rađena prije ordiniranja antimikotika.

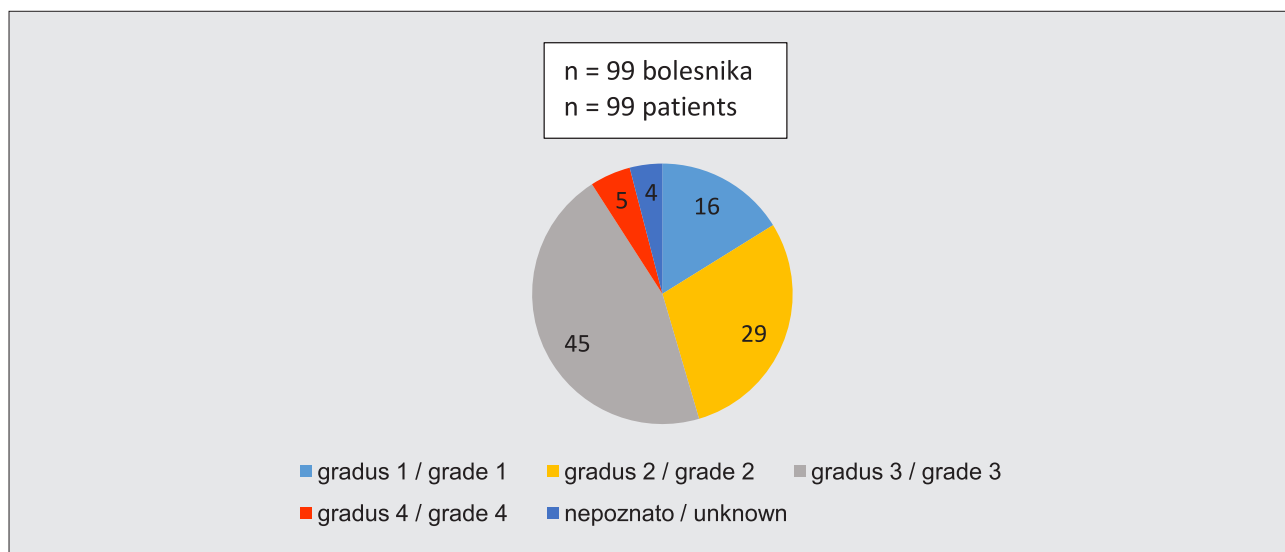
**Slika 1.** Broj bolesnika liječenih radioterapijom (RT) i konkomitantnom kemoterapijom (RT+KT)

**Figure 1.** Number of patients treated with radiotherapy (RT) and concomitant chemotherapy (RT+KT)



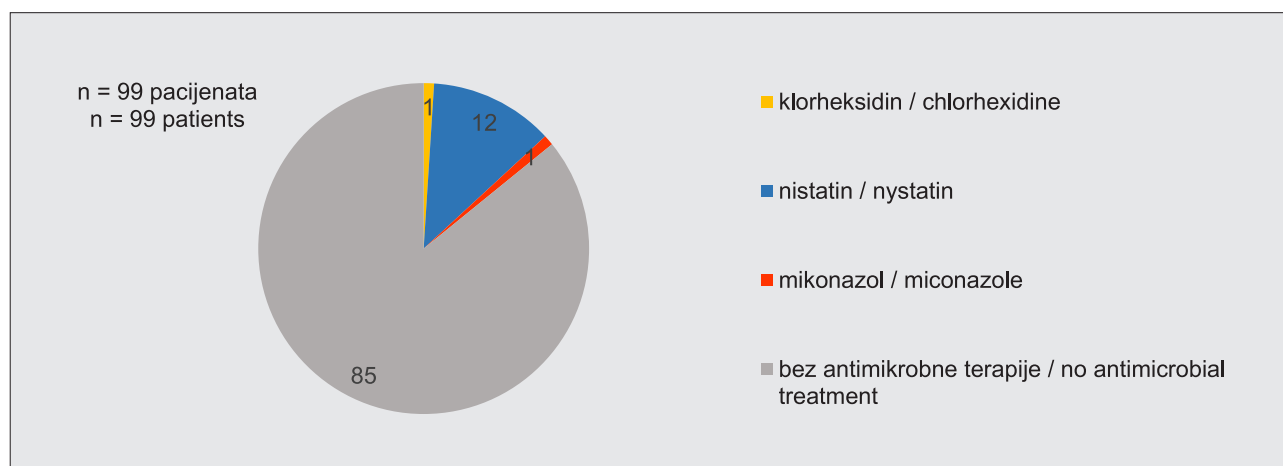
**Slika 2.** Učestalost mukozitisa prema gradusima među 99 pacijenata liječenih radio(kemo)terapijom na Klinici za onkologiju SKB Mostar. Učestalost mukozitisa gradusa  $\geq 2$  = 79.8%.

**Figure 2.** Incidence of mucositis per grade among 99 patients treated with radio(chemo)therapy at Clinic of Oncology UCH Mostar. The frequency of mucositis grade  $\geq 2$  = 79.8%.



**Slika 3.** Učestalost primjene antimikrobnih lijekova tijekom radio(kemo)terapijskog liječenja pacijenata s tumorima glave i vrata na Klinici za onkologiju SKB Mostar

**Figure 3.** The frequency of antimicrobial drugs use during radio(chemo)therapy treatment of patients with head and neck cancer at Clinic of Oncology UCH Mostar



## Rasprava

Jedan od osnovnih modaliteta liječenja tumora glave i vrata predstavlja radioterapija, a kod lokalno uznapredovalih tumora najčešće se ordinira i konkomitatna kemoterapija. Najčešće se primjenjuje cisplatin u visokoj dozi (75 - 100 mg/m<sup>2</sup> svaka tri tjedna). Orofaringealni mukozitis uobičajena je nuspojava tijekom liječenja bolesnika s tumorima glave i vrata radioterapijom i/ili kemoterapijom koja može utjecati na uspješno provođenje i ishod onkološke terapije (2,3). Gotovo svaki pacijent ima neki stupanj izraženog mukozitisa, a njih i do 85% zahtijeva tekuću ishranu ili im je onemogućen unos hrane ili tekućine (10). Učestalost orofaringealnog mukozitisa tijekom onkološkog liječenja bolesnika s tumorima glave i vrata u našoj ustanovi je 79.8%, što je sukladno podacima objavljenima u literaturi (5). Tako visoka učestalost orofaringealnog mukozitisa očekivana je, obzirom da je od 99 pacijenata koje smo pratili u više od polovice pacijenata bila ordinirana konkomitatna kemoradioterapija. Oštećenje epitela usne šupljine proces je koji se odvija kroz nekoliko faza, prilikom čega obrambena funkcija sluznice protiv bakterijskih i gljivičnih infekcija (11) može biti smanjena.

Prema našim saznanjima na osnovu podataka iz literature, uloga antimikrobne terapije u liječenju i prevenciji oralnog mukozitisa uzrokovanog onkološkom terapijom je diskutabilna. Ispitivanja su uključivala i antibiotike, antimikotike i antiviralne lijekove. (6)

Međunarodno udruženje za potpurnu skrb i oralnu onkologiju, MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology) je 2014. objavilo revidirane smjernice za prevenciju i liječenje mukozitisa uzrokovanog onkološkom terapijom (7). Vodeće europske i američke smjernice, ESMO (European Society for Medical Oncology) i NCCN

(National Comprehensive Cancer Network) uglavnom se temelje na navedenim MASCC/ISOO preporukama, uz dodatne preporuke, vodećih stručnjaka iz tog područja. Smjernice se sastoje od naputaka što se preporučuje ili ne preporučuje koristiti u prevenciji i liječenju na osnovu jakih dokaza za određene terapijske opcije. Također je istaknuto i što se sugerira ili ne sugerira koristiti zbog slabijih dokaza o učinkovitosti. (7,10,12)

ESMO smjernice uključile su modifikaciju MASCC/ISOO preporuka. U odnosu na sva tumorska sjela i sve modalitete liječenja potiče se primjena protokola za zaštitu usne šupljine u svim dobnim skupinama kao preventivna mjera. Pod navedenom adekvatnom zaštitom usne šupljine podrazumijeva se saniranje karioznog zubala prije početka liječenja, adekvatna prehrana i unos tekućine, higijena usne šupljine, održavanje higijene zuba i desni, izbjegavanje iritansa kao što su cigarete, alkohol te začinjena hrana. Kod primjene kemoterapije s 5-fluorouracilom u bolusu preporučuje se 30 minutna primjena krioterapije u prevenciji mukozitisa. Fentanil može biti učinkovit u liječenju boli zbog oralnog mukozitisa uzrokovanog konvencionalnom ili visokodoznom kemoterapijom (sa ili bez transplantacije koštane srži). Preporuke su protiv uporabe iseganan antimikrobnih otopina za ispiranje usne šupljine, te iv. glutamina u prevenciji oralnog mukozitisa i uglavnom se odnose na mukozitis pri primjeni visokih doza kemoterapije sa ili bez transplantacije koštane srži. Otopina sukralfata za ispiranje usne šupljine ne preporuča se u prevenciji kemoterapijom uzrokovanog oralnog mukozitisa niti u liječenju mukozitisa uzrokovanog radioterapijom. (7,10,13)

Za tumore u predjelu glave i vrata, pri primjeni umjerenih radioterapijskih doza (do 50 Gy) bez kemoterapije preporučuje se benzidamin otopina za ispiranje usne šu-

pljine u prevenciji mukozitisa. Benzidamin je nesteroidni protuupalni lijek s analgetskim, anestetičkim i antimikrobnim obilježima koji se može koristiti u prevenciji oralnog mukozitisa. (7,10) U randomiziranoj kliničkoj studiji kod pacijenata s tumorima u predjelu glave i vrata liječenih radioterapijom, benzidamin se pokazao učinkovitijim u prevenciji oralnog mukozitisa u odnosu na placebo pri dozama do 50Gy (14). Nema jasnih preporuka za primjenu benzidamina pri većim dozama (60-70Gy) koje se znatno češće koriste kod karcinoma u predjelu glave i vrata. Nedostaju kvalitetni dokazi koji bi poduprijeli primjenu benzidamina za ublažavanje mukozitisa tijekom radioterapijskog liječenja (15).

Pri radioterapijskom liječenju tumora u predjelu glave i vrata ne podupire se primjena oralne otopine klorheksidina i misoprostola u prevenciji oralnog mukozitisa, kao niti oralnog pilokarpina. Također se ne podupire primjena antimikrobnih pastila sa PTA (polimiksin, tobramicin i amfotericin B) i BCoG (bacitracin, klotrimazol, gentamicin) u prevenciji oralnog mukozitisa. (7,10,13)

ESMO i MASCC/ISOO sugeriraju kako se laser niske razine (valna dužina oko 632.8 nm) može koristiti u prevenciji oralnog mukozitisa kod liječenja radioterapijom bez konkomitantne kemoterapije tumora u predjelu glave i vrata. Kod tih pacijenata se, također, može koristiti otopina 2% morfina za ispiranje usne šupljine u liječenju boli, kao i 0.5% doksepin. Peroralni suplementi cinka mogu biti od koristi u prevenciji oralnog mukozitisa kod tumora usne šupljine koji se liječe radioterapijom ili kemoradioterapijom. (7,10) U jednoj studiji gdje je korišten cinkov sulfat, smanjen je intenzitet oralnog mukozitisa uzrokovanog kemoterapijom, ali je u kontrolnoj skupini učestalost oralnog mukozitisa bila slična te se s kritičkim osvrtom postavlja pitanje stvarne učinkovitosti cinkovog sulfata u prevenciji oralnog mukozitisa (15).

U našoj ustanovi, od predloženih preventivnih mjera implementirani su protokoli za adekvatnu zaštitu usne šupljine, a druge terapijske mjere zbog nedostupnosti ili upitne učinkovitosti ne primjenjujemo.

Prema NCCN preporukama savjetuje se uporaba doksepina i gabapentina za ublažavanje bolova po kliničkoj indikaciji (12). Doksepin je triciklički antidepresiv koji ima i analgetski učinak potvrđen u dvije studije, s ublažavanjem bolova kod pacijenata s oralnim mukozitisom sekundarno nastalim onkološkom terapijom (6,17,18). Gabapentin je analog neurotransmitera gama-aminomslasne kiseline koji se koristi u liječenju neuropatske boli i epilepsija, a u dvije retrospektivne studije dokazano je kako smanjuje bol i potrebu za opioidima kod oralnog mukozitisa uzrokovanog onkološkim liječenjem (6,19,20).

U našoj ustanovi, prethodno opisani lijekovi nisu ordinirani u ublažavanju boli kod oralnog mukozitisa.

Od antiviralnih lijekova istraživani je aciklovir za kojeg, zbog nedostatnih dokaza, ne postoje jasne smjernice

za primjenu u prevenciji oralnog mukozitisa, ali na osnovu rezultata studija može biti koristan u prevenciji rekurentnih lezija u herpes simpleks seropozitivnih bolesnika koji se liječe jakom imunosupresivnom terapijom (6,21,22).

Gljivične infekcije među najčešćim su oportunističkim infekcijama u usnoj šupljini. Oralna kandidijaza često se uočava tijekom onkološkog liječenja bolesnika s tumorima u predjelu glave i vrata i može pogoršati tegobe s mukozitisom i dovesti do sistemskih infekcija. Zbog toga su antimikotici istraživani u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa (6). Antimikotici se ordiniraju terapijski kod pacijenata s kliničkom slikom oralne kandidijaze ili profilaktički onima s višim stupnjem rizika razvoja infekcije. Najčešće korišteni antimikotici u liječenju oralne kandidijaze su nistatin, amfotericin B i flukonazol (23). Navedeni lijekovi ostvaruju bolji učinak, ako se korigiraju štetne navike, poput loše higijene usne šupljine. Flukonazol je triazolni antimikotik koji se koristi u prevenciji i liječenju površinskih i sistemskih gljivičnih infekcija. Jedna je studija pokazala manju učestalost teškog mukozitisa i manji broj prekida u radioterapijskom liječenju bolesnika s tumorima u predjelu glave i vrata kod pacijenata koji su primali flukonazol profilaktički svaki dan tijekom radioterapije u odnosu na pacijente koji su ga koristili kroz jedan tjedan u slučaju razvoja oralne kandidijaze (24). Druga je studija utvrdila kako profilaktičko korištenje flukonazola smanjuje učestalost orofaringealne kandidijaze, ali ne značajno i mukozitis (25).

Ne postoje jasne smjernice za korištenje nistatina, amfotericina B i flukonazola u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa zbog nedostatnih dokaza (6). I dalje je diskutabilno je li veća korist za mukozitis od njihove profilaktičke primjene (u smislu dekolonizacije sluznice) ili liječenja kliničke infekcije, a studije o navedenom su malobrojne (6).

U kliničkoj praksi u našoj ustanovi pacijentima se tijekom liječenja tumora u predjelu glave i vrata radioterapijom sa ili bez kemoterapije ordinira simptomatsko - suportivna terapija koja se sastoji od adekvatne zaštite usne šupljine, analgetske terapije bazirane na paracetamolu, nesteroidnim antireumaticima, tramadolu te peroralnoj primjeni kortikosteroida.

Provedeno istraživanje pokazalo je kako su pacijenti koji su imali orofaringealni mukozitis gradusa 3 ili veći liječeni lokalnom primjenom nistatina koji je ordiniran u 12 pacijenata, mikonazolom kojeg je primao 1 pacijent i klorheksidinom 1 pacijent.

Nistatin je polienski antimikotik koji se uobičajeno koristi u liječenju kandidijaze. U randomiziranoj kliničkoj studiji u kojoj je korišten sam ili u kombinaciji s klorheksidinom (kod bolesnika s leukemijom), nije pokazao učinak u redukciji oralnog mukozitisa (6,26). Novija inovativna kombinacija lijekova, kao što su pastile s kombinacijom nistatina i lidokaina, pokazala je učinkovitost u liječenju oralnog mukozitisa kod volontera, ali je hipotetsko pitanje

hoće li se to prenijeti u kliničku korist, ako se studija provede kod pacijenata s tumorima u predjelu glave i vrata (27).

Klorheksidin je antiseptik s topikalnom antibakterijskom aktivnosti. Može se koristiti u sklopu adekvatnog održavanja higijene usne šupljine zbog svog antiseptičkog i antibakterijskog djelovanja jer može biti uspješan u prevenciji i liječenju zubaom uzrokovanog stomatitisa (23,28). Randomizirana studija kod bolesnika liječenih kemoradioterapijom za tumore glave i vrata koja je istraživala učinak klorheksidin bioadherentnog gela u komparaciji s placebom nije pokazala korist u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa, uz kritički osvrt kako je samo 7 pacijenata bilo uključeno (29). Na osnovu podataka iz literature, klorheksidin nije pokazao značajnu učinkovitost u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa (6,30,31).

Mikonazol je derivat imidazola koji se kao antimikotik koristi u liječenju orofaringealne kandidijaze. Randomizirana studija pokazala je kako mikonazol bukalne tablete nisu inferiorne mikonazol gelu u liječenju orofaringealne kandidijaze kod pacijenata liječenih radioterapijom za tumore glave i vrata (32). Za mikonazol nema preporuka za primjenu u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa u vodećim smjernicama.

Iz navedenih podataka i preporuka može se zaključiti kako, osim mjera adekvatne zaštite usne šupljine, dobre analgetske terapije, redovitog praćenja nuspojava, značajnu stavku kod orofaringealnog mukozitisa uzrokovanog onkološkom terapijom bolesnika s tumorima u predjelu glave i vrata čini i prevencija sekundarnih infekcija te rano prepoznavanje i liječenje klinički izražene infekcije (6,7,10,12,13).

## Zaključak

Učestalost orofaringealnog mukozitisa tijekom radio(kemo)terapijskog liječenja bolesnika s tumorima u predjelu glave i vrata na Klinici za onkologiju SKB Mostar očekivana je i sukladna objavljenim podacima. Primjena antimikrobnih lijekova uglavnom je ograničena na lokalnu primjenu antimikotika u terapijske svrhe. Smjernice za prevenciju i liječenje oralnog mukozitisa (MASCC/ISOO, ESMO, NCCN) uglavnom ne preporučuju primjenu preparata s klorheksidinom, a za nistatin i mikonazol ne postoje jasne smjernice. Obzirom na visoku učestalost i nedostatak učinkovitih terapijskih mjera, potrebno je poboljšati trenutno dostupne terapijske opcije za prevenciju i liječenje orofaringealnog mukozitisa. Korist od profilaktičke ili terapijske primjene antimikrobnih lijekova za orofaringealni mukozitis tijekom liječenja radio(kemo)terapijom potrebno je dokazati u randomiziranim kliničkim studijama.

## Literatura:

1. Abhishek S, Shubham R, Menal B, Rath GK, Biswas AS, et al. Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(8):2019-26.

2. Bese NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007; 68:654-61.
3. Russo G, Haddad R, Posner M, Machtay M. Radiation treatment breaks and ulcerative mucositis in head and neck cancer. *The Oncologist.* 2008; 13:886-98.
4. Al-Dasooqi N, Sonis ST, Bowen JM, et al. Emerging evidence on the pathobiology of mucositis. *Support Care Cancer.* 2013; 21:2075-83.
5. Jones JA, Avritscher EB, 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. Jun; 14(6):505-15.
6. Saunders DP, Epstein JB, Elad S, Allemano K, Bossi 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 antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics and analgesics for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013 Nov; 21(11):3191-207.
7. Rajesh V. Lalla, et al. MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer.* May 15, 2014.
8. National Cancer Institute CTCAE; <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CT-CAE/About.html>.
9. World Health Organization. (1979). WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/37200>.
10. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015; 26 (suppl 5):139-51.
11. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004; 1005:1995-2025.
12. NCCN, version 2.18. Head and neck cancers; [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx).
13. McGuire DB, Fulton JS, Park J et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013; 21:3165-77.
14. Chaveli-López B, Bagán-Sebastián JV. Treatment of oral mucositis due to chemotherapy. *J Clin Exp Dent.* 2016 Apr; 8(2):201-9.
15. MacDonald E, Visintini S. Benzydamine for the treatment of oropharyngeal mucositis from radiation therapy: A review of clinical effectiveness and guidelines. *Ottawa: CADTH;* 2018 Sep. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal).
16. Arbabi-Kalati F, Arbabi-Kalati F, Deghatipour M, Ansari Moghadam A. Evaluation of the efficacy of zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced mucositis: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Iran Med.* 2012 Jul; 15(7):413-7.
17. Epstein JB et al. Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol.* 2001; 37(8):632-7.
18. Epstein JB. Doxepin rinse for management of mucositis pain in patients with cancer: one week follow-up of topical therapy. *Spec Care Dentist.* 2008; 28(2):73-7.
19. Bar Ad V, Weinstein G et al. Gabapentin for the treatment of pain related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Head & Neck.* 2010; 32(2):173-7.
20. Bar Ad V, Weinstein G et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer.* 2010; 116(17):4206-13.

21. Bergmann OJ et al. Acyclovir given as prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukaemia: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ*. 1995; 310(6988):1169-72.
22. Bublely GJ et al. Effect of acyclovir on radiation- and chemotherapy-induced mouth lesions. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989; 33(6):862-5.
23. Garcia-Cuesta C, Sarrion-Pérez MG, Bagán JV. Current treatment of oral candidiasis: A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014 Dec; 6(5):576-82.
24. Nicolatou-Galitis O et al. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2006; 14(1):44-51.
25. Corvo R et al. Effects of fluconazole in the prophylaxis of oropharyngeal candidiasis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumour: results from a double-blind placebo controlled trial. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008; 17(3):270-7.
26. Epstein JB et al. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone Support Care Cancer marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 73(6):682-9.
27. Silva FC, Marto JM, Salgado A, Machado P, Silva AN, Almeida AJ. Nystatin and lidocaine pastilles for the local treatment of oral mucositis. *Pharm Dev Technol*. 2017 Mar; 22(2):266-74.
28. Koray M, Ak G, Kurklu E, Issever H, Tanyeri H, Kulekci G, Guc U. Fluconazole and/or hexetidine for management of oral candidiasis associated with denture-induced stomatitis. *Oral Dis*. 2005 Sep; 11(5):309-13.
29. Diaz-Sanchez RM, Pachón-Ibáñez J, Marín-Conde F, Rodríguez-Caballero Á, Gutierrez-Perez JL, Torres-Lagares D. Double-blind, randomized pilot study of bioadhesive chlorhexidine gel in the prevention and treatment of mucositis induced by chemoradiotherapy of head and neck cancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015 May 1; 20(3):378-85.
30. Epstein JB et al. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone Support Care Cancer marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 73(6):682-9.
31. Cardona A, Balouch A, Abdul MM, Sedghizadeh PP, Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. *J Oral Pathol Med*. 2017 Oct; 46(9):680-8.
32. Bensadoun RJ, Daoud J, El Gueddari B, Bastit L, Gourmet R, Rosikon A et al. Comparison of the efficacy and safety of miconazole 50-mg mucoadhesive buccal tablets with miconazole 500-mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer*. 2008; 112:204-11.