

Valutazione dell'efficacia del Gelclair® nella prevenzione e cura della stomatite nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche: Studio randomizzato

Assessing the effectiveness of Gelclair® in the prevention and therapy of stomatitis in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation: a randomized trial

Laura Rasero¹

Mauro Marsullo²

Alberto dal Molin³

RIASSUNTO

Introduzione: La stomatite da farmaci chemioterapici è un importante effetto collaterale del trattamento. I protocolli per la cura del cavo orale, si basano su due livelli di intervento: senza e con uso di medicinali. La letteratura descrive numerosi interventi di profilassi e terapia ma ad oggi non esiste ancora un intervento considerato gold standard.

Obiettivo: Valutare l'efficacia del Gelclair® nella prevenzione e trattamento di pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche. **Materiali e metodi:** 57 pazienti (28 gruppo di controllo e 29 gruppo sperimentale) hanno utilizzato i colluttori 3 volte al giorno, la valutazione è stata effettuata con i seguenti strumenti: scala di valutazione della stomatite (WHO), scala VAS per dolore e Likert per gradimento. I pazienti sono stati osservati mediamente per 17 giorni.

Risultati: 38/57 pazienti osservati (61%) hanno manifestato stomatiti. Non è stata rilevata differenza tra i due gruppi in termini di grado di stomatite $p=0.75$ in tutto il periodo di osservazione. Il dolore è stato registrato in 31 soggetti su 57 (54%). Non si sono registrate differenze tra i due gruppi per quanto riguarda il valore medio di dolore riferito prima dell'utilizzo dei colluttori per tutti i giorni di osservazione $p=0,06$, gli utenti del gruppo sperimentale hanno dimostrato una riduzione del grado di dolore dopo l'utilizzo del collutorio $p=0,04$.

Conclusioni: Gelclair® non influenza i tempi di insorgenza e l'andamento della stomatite. E' in grado di ridurre il dolore, sono necessari però ulteriori studi multicentrici per confermare la reale utilità di utilizzo nei pazienti sottoposti a Trapianto.

Parole chiave: Stomatite, trapianto di cellule staminali emopoietiche, infermieristica

ABSTRACT

Introduction: Chemotherapy-induced stomatitis is a major side effect of the treatment. Numerous approaches are described in the literature for the prevention and treatment of this complication.

Objective: the aim was assess the effectiveness of Gelclair® in patients undergoing hematopoietic stem-cell transplantation in terms of reducing the incidence of stomatitis, stomatitis-pain and the severity of stomatitis. **Interventions/Methods:** Fifty-seven patients (28 control group and 29 experimental group) used a mouthwash 3 times a day and were evaluated by means of a specially-tailored form containing the following assessment items: stomatitis evaluation scale (WHO), VAS for pain and Likert-Scale for agreement.

Results: 61% of patients presented with stomatitis. No difference was observed between the two groups with regard to stomatitis grade throughout the observation period. Painful symptoms were observed in 54% subjects. No differences were observed in terms of average pain perception before the use of mouthwashes throughout the period of observation $p=0.06$. Results showed a pain-relieving effect in the experimental group after using the mouthwash $p=0.04$.

Conclusions: Although Gelclair® had no influence on the onset and severity of stomatitis in transplanted patients, a significant benefit was observed in terms of pain control. Our study suggest the possibility to implementation the use of Gelclair® in clinical practice. However, further multicenter trials are needed to provide stronger evidence on the real usefulness of this product.

Key words: stomatitis; Bone marrow transplantation; nursing

INTRODUZIONE

La tossicità orale da chemioterapia antitumorale è un importante effetto collaterale del trattamento.

1 Professore Associato Scienze Infermieristiche Università degli Studi di Firenze

Corrispondenza: l.rasero@unifi.it

2 Coordinatore Centro Trapianti Midollo Osseo Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi Firenze

3 Coordinatore corso di Laurea in Infermieristica e Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche e Ostetriche Università del Piemonte Orientale

(Worthington et al, 2006). L'incidenza e la gravità della stomatite è influenzata dal numero di trattamenti e sedute radioterapiche, il tipo di farmaco utilizzato e il suo dosaggio. (Sonis, 2004; Cawley et al., 2005) Si stima che siano affetti da stomatite il 40%-100% dei pazienti che effettuano terapie farmacologiche con agenti chemioterapici, radioterapia o che siano sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (Bearman et al., 1988; Woo et al, 1993; McGuire et al., 1993, Pico et al, 1998; Sonis et al., 1991; Gabriel et al., 2003).

Le cellule della mucosa orale hanno una vita di 10-14 giorni, e sono suscettibili all'effetto tossico di molti farmaci antitumorali. La morte cellulare si manifesta, con ulcerazioni e disepitelizzazione. Le lesioni eritematose della mucosa possono diventare evidenti già tre giorni dopo l'inizio della chemioterapia e spesso seguono l'andamento della mieloso pressione (Sonis et al., 1998). Sintomi soggettivi precoci possono essere, l'aumentata sensibilità ai cibi caldi e freddi e l'intolleranza ai succhi di agrumi ecc. Le ulcerazioni si verificano più di frequente sulla mucosa orale e sulla lingua, ma sono possibili in ogni sede della mucosa dalle labbra all'esofago. (Sonis et al., 2004; Sonis, 2004) I farmaci associati alla comparsa di stomatite sono: Metotrexato, Busulfano ad alte dosi, Etoposide, Melfalan, e Thiotepa, largamente utilizzati nei pazienti sottoposti a regime di condizionamento per Trapianto cellule staminali Emopoietiche (HSCT). (Woo et al., 1993; Sonis et al., 2001; Pederson et al., 2004). Le stomatiti sono indotte anche da radioterapia (Total Body Irradiation T.B.I) (Sonis, 2004). I sintomi insorgono circa 1-2 settimane dopo la prima seduta e persistono per 1-3 settimane dopo l'ultima dose. Possono però protrarsi qualora insorga una complicanza infettiva.

Le stomatiti sono un problema importante per i pazienti sottoposti ad alte dosi di chemio/radioterapia possono insorgere in tutte le fasi del trapianto, e spesso incidono sulla morbilità. Le complicanze a livello del cavo orale contribuiscono all'insorgenza di infezioni sia locali che sistemiche, aumentando così i costi di cura e la mortalità. La fase trapiantologica interessata dall'insorgenza di stomatiti è quella di condizionamento/neutropenia (Rapoport, 1999). L'intensità e la gravità della stomatite aumenta dalle 3-4 settimane dopo il trapianto. Per i pazienti che effettuano trapianto allogenico il rischio di lesioni al cavo orale è aumentato dalla possibile insorgenza graft-versus-host-disease (GVHD) (Blijlevens, 2000).

Una adeguata igiene del cavo orale può ridurre le stomatiti nei pazienti trattati con farmaci chemioterapici (Cheng, 2007; McGowan, 2008). Le linee guida internazionali raccomandano: l'adozione di protocolli per la cura del cavo orale, utili per ridurre la severità della stomatite da radio e chemioterapia (Rubenstein et al., 2004) e l'utilizzo di scale per il monitoraggio del cavo orale (McGowan, 2008).

I protocolli per la cura del cavo orale, si basano su due livelli di intervento: con o senza uso di medicinali. In letteratura sono descritti numerosi interventi nella profilassi e terapia di tale complicanza (sciacqui con bicarbonato di sodio, antisettici e disinfettanti, vitamine e loro derivati, infusi di camomilla, agenti antiossidanti, crioterapia, fattori di crescita, immunoglobuline, prostaglandine, surfattanti, nitrati d'argento, glutamine) e proprio la numerosità di interventi dimostra

quanto tutti questi trattamenti non siano risolutivi; infatti ad oggi nessun agente è accettato come terapia efficace (Worthington et al, 2006).

Nel centro trapianti di Firenze, i pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche vengono educati alla cura del cavo orale, che consiste nell'igiene del cavo orale per tre volte al giorno con Clorexidina e Nistatina[Mycostatin][®]. In caso di peggioramento della stomatite (grado 2 scala WHO) se le persone non siano più in grado di assumere l'antimicotico, questo viene sostituito con l'utilizzo di un collutorio a base di bicarbonato di sodio, vit.b12, acido folico, fungizone e lidocaina. In caso di dolore (>5 scala VAS) viene somministrata morfina endovena. Nonostante l'utilizzo di farmaci oppioidi per via sistemica e anestetici locali, la sintomatologia dolorosa spesso è solo attenuata.

Il Gelclair[®] è un gel viscoso, utilizzato come collutorio, contenente acqua deionizzata, polivinilpirrolidone, maltodestina, glicole propilenico, olio di ricino idrogenato (PEG40), idrossietilcellulosa, sorbato potassico, sodio benzoato, benzalconio cloruro, aroma, EDTA disodico, sodio iarlunato, sacarina sodica e acido glicirretinico è indicato nella gestione della sintomatologia dolorosa associata a lesioni del cavo orale di varia natura. Alcuni studi (Smith, 2001; Innocenti et al., 2002; Buchsel, 2003; Hita-iglesias et al., 2006) hanno dimostrato l'efficacia di tale prodotto per la prevenzione e trattamento del dolore delle lesioni del cavo orale. Gli studi coinvolgono però solo piccoli numeri di pazienti, con popolazioni spesso disomogenee. Un recente studio ha dimostrato l'efficacia del Gelclair[®] nella riduzione del dolore al cavo orale, in particolare nei pazienti con dolore elevato.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Primari: Valutare se l'utilizzo di Gelclair[®] nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche è in grado di:

- Ridurre l'incidenza della stomatite;
- Controllare il dolore da stomatite;
- Ridurre la gravità della stomatite.

Secondario: Valutare se l'assunzione di Gelclair[®] è gradita e tollerata

MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio sperimentale randomizzato controllo, condotto per un periodo di 24 mesi, presso il centro trapianto di midollo osseo dell'Azienda Universitaria Careggi di Firenze.

I soggetti sono stati randomizzati a ricevere:

- protocollo di *igiene del cavo orale standard* che

prevede l'uso dello spazzolino (o garze negli utenti con PLT < di 50.000) collutorio con Clorexidina (5 ml diluiti in acqua), e Mycostatin®.

- protocollo *sperimentale che aggiunge ai trattamenti standard* gli sciacqui con Gelclair® 15 ml per tre volte al giorno (dopo colazione, pranzo e cena) e lontano dai pasti. Il gel è stato utilizzato dal giorno +1 dal trapianto;

La randomizzazione a blocchi bilanciati ha previsto una stratificazione per tipologia di trapianto (allogenico-autologo).

Campione

Sono stati reclutati gli utenti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (allogenico/Mud Minimud e trapianto autologo da cellule staminali eritropoietiche reclutate da sangue periferico e da midollo osseo).

Criteri di inclusione: tutti i soggetti maggiorenni trapiantati di trapianto di cellule staminali emopoietiche, (allogenici, MUD, MiniMud, autotrapianti) che abbiano dato formalmente il consenso.

Criteri di esclusione: utenti con stomatite e affetti da patologie al cavo orale al ricovero, quelli con dichiarata ipersensibilità o allergia a uno dei componenti del prodotto, sottoposti a terapia pre-trapiantologica con alte dosi di farmaci immunosoppressori nelle due prime settimane dal ricovero, utenti con patologia psichiatrica, non sono in grado di effettuare sciacqui e gargarizzare (es. paresi del nervo faciale) infine, stranieri con difficoltà di comprendere la lingua Italiana.

Esiti

Per valutare l'efficacia del gelclair è stato monitorato:

- il livello di dolore (prima e dopo le procedure di igiene del cavo orale);
- la comparsa di stomatite (valutazione cavo orale tre volte al giorno).

La valutazione della gradevolezza e della tollerabilità

del prodotto da parte del utente è stata rilevata con l'utilizzo di un questionario.

Strumenti di raccolta dati

La valutazione del dolore è avvenuta utilizzando la Numeric Rating Scale (NRS) da 0 a 10 (10 massimo dolore) (Downie et al., 1978). La valutazione del cavo orale è avvenuta con la WHO (Lalla et al., 2008), che permette di determinare la comparsa e la stadiazione della stomatite (tabella 1).

La valutazione del gradimento è stata effettuata con un questionario, in cui l'utente doveva esprimere il gradimento su una scala di Likert a 5 item (molto buono, buono, discreto, sufficiente, insufficiente) per sapore, tollerabilità, efficacia nella riduzione del dolore praticità nell'utilizzo

Raccolta dati e follow up

Tutti i pazienti sono stati istruiti all'ingresso sulla modalità di esecuzione dell'igiene del cavo orale.

All'ingresso nello studio è stato eseguito un tampone colturale al cavo orale, ripetuto dopo 10 giorni. Tre volte al giorno (ore 9-14-21), mezz'ora prima e mezz'ora dopo l'utilizzo dei collutori, è stata valutata l'intensità del dolore al cavo orale con la NRS.

Il cavo orale è stato valutato tre volte al giorno dall'infermiere responsabile dell'assistenza al paziente, con la scala per la valutazione della stomatite WHO, ai pazienti, una volta terminato lo studio è stato richiesto la compilazione del questionario di gradimento

Analisi statistiche

Le variabili continue sono state descritte utilizzando misure statistiche di centralità, quali la media, e misure di dispersione quali da deviazione standard ed il range. Mentre le variabili nominali sono state descritte con frequenza assoluta e percentuali.

Il confronto statistico tra i gruppi è stato effettuato utilizzando il t-test per le variabili continue ed il 2 per

GRADO 0	Assente di stomatite
GRADO 1	Focali cambiamenti tessutali: eritema a chiazze, alimentazione normale
GRADO 2	Focali cambiamenti tessutali: eritema e/o assottigliamento della mucosa; piccole ulcere <2 mm , dolore; alimentazione normale
GRADO 3	Moderati cambiamenti tessutali focali (diffusi;) eritema e ulcere che coinvolgono metà della mucosa, coaguli ematici dolore moderato, alimentazione solida e liquida difficoltosa
GRADO 4	Marcati cambiamenti tessutali (diffusi) eritema e ulcere che coinvolgono quasi tutta la mucosa, stitico e/o sanguinamento attivo dolore marcato impossibilità ad alimentarsi

Tabella n°1 Scala di valutazione della stomatite WHO

quelle categoriche. Le differenze sono state considerate statisticamente significative con valori di $p < 0,05$.

L'analisi è avvenuta per intenzione di trattamento (Intention To Treat).

Tutte le analisi sono state effettuate con SPSS.

Considerazioni Etiche

Prima dell'arruolamento i pazienti sono stati informati ed è stato ottenuto il loro consenso scritto alla partecipazione allo studio.

RISULTATI

Campione

Sono stati reclutati 57 pazienti (28 nel gruppo di controllo e 29 in quello sperimentale). La popolazione era equamente distribuita tra i due gruppi per il sesso (29 uomini e 28 donne) e per età. L'età media degli uomini è di 45,62 anni (ds:11,46; range 22-63) quella delle donne 41,96 (ds:11,20 range 20-63). Ventuno pazienti sono stati sottoposti a TMO allogenico e trentacinque 36 a Tmo autologo (Tabella 2).

Presenza di stomatiti e dolore

Dei 57 pazienti osservati (17 giorni di media per un totale di 960 osservazioni del cavo orale), 42 (73,68%) hanno manifestato stomatiti, 22 nel gruppo sperimentale e 20 in quello di controllo ($p=0,93$).

Confrontando il totale delle osservazioni, suddivise per ogni livello di stomatite, non si evidenziano differenze statisticamente significative tra i due gruppi (Tabella 3).

La stomatite è insorta mediamente a +3 giorni dal trapianto di cellule staminali emopoietiche ed è durata in media 4 giorni nei pazienti autotrapiantati gruppo di controllo e di 3 per il gruppo sperimentale, nei

	Gruppo Sperimentale N=29	Gruppo di controllo N=29	P
Sesso (M/F)	14/15	15/13	Ns
Età (media - ds)	44,86 (11,40)	42,75 (11,47)	Ns
Tipologia di trapianto (allogenico/autologo)	10/19	11/17	Ns
Patologia			
LLA	1	3	
LMA	10	9	
LLC	-	1	
MM	6	5	
M.AUTOIMM	2	-	
LNH	8	5	
LH	2	4	

Legenda: LLA leucemia linfoblastica acuta-LLC leucemia linfoblastica cronica-LMA leucemia mieloide acuta-LMC leucemia mieloide cronica-LNH linfoma non hodgkin-LH linfoma di hodgkin-MM mielosa multiplo

Tabella 2: Campione

pazienti sottoposti a TMO allogenico è risultata invece di 8 giorni nei pazienti abbinati al protocollo standard e 7 per quelli abbinati al protocollo sperimentale. I gradi più severi di stomatite si sono registrati nella popolazione allotrapiantata.

In totale 13 pazienti (5 vs 8; $p=ns$) prima del trattamento hanno avuto almeno una volta dolore superiore a 5, mentre dopo l'igiene del cavo orale 8 persone (2 vs 6; $p=ns$).

Gradimento

Per quanto riguarda il sapore e tolleranza gli utenti del gruppo di controllo hanno riferito miglior livelli di gradimento, mentre per quanto riguarda il dolore e la praticità di utilizzo i livelli di gradimento migliori si sono registrati nel gruppo sperimentale (Tabella 4).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

La cura della mucosa del cavo orale resta uno dei capisaldi dell'evidence based nursing in questo campo, restano comunque discussi quali siano i migliori medicinali da utilizzare, con quali modalità pulire il cavo orale e con quale frequenza. (Harris et al., 2008; Moore et al., 2009)

In questo studio, 57 pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche hanno utilizzato Gelclair® in aggiunta al normale collutorio con clorexidina o esclusivamente collutorio con clorexidina dal giorno +1 post trapianto. Nel campione studiato l'utilizzo di Gelclair® non ha dimostrato di incidere sui tempi della comparsa, evoluzione e severità della stomatite. Sembra invece ridurre il dolore come già precedentemente confermato in altri studi (Smith, 2001; Innocenti et al., 2002; Buchsel, 2003; Hita-iglesias et al., 2006) Moore et al., 2009).

	Gruppo Sperimentale N=29	Gruppo di controllo N=28	P
Pazienti con stomatiti	22	20	Ns
Pazienti con dolore Pre - trattamento Post - trattamento	18 15	20 20	Ns Ns
Livello di dolore (media - ds) Pre - trattamento Post - trattamento	1,28 (1,651) 0,693 (1,1467)	1,44 (1,369) 1,075 (1,1240)	Ns Ns
Pazienti con dolore sup a 5 Pre - trattamento Post - trattamento	5 2	8 6	Ns Ns

Tabella 3: Presenza stomatiti e dolore nei due gruppi

	Molto buono	Buono	Discreto	Sufficiente	Insufficiente	TOT
SAPORE						
Controllo			8	10	10	28
Sperimentale				14	15	29
TOLLERANZA						
Controllo		7	10	11		28
Sperimentale			22	7		29
EFFETTO SUL DOLORE						
Controllo		3	5	10	10	28
Sperimentale		10	10	7	2	29
PRATICITA' DI UTILIZZO						
Controllo		10	10	8		28
Sperimentale	13	16				29

Tabella n°4 : valutazione del gradimento del prodotto

Suddividendo la popolazione trapiantata per tipologia di trapianto (allogenico e autologo) si è potuto osservare che la frequenza e severità della stomatite si differenzia tra i due gruppi, a sfavore del gruppo dei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche allogenico; questo risultato è da attribuire principalmente ai farmaci somministrati per prevenire la Graft Versus Host Disease. Infatti, la Ciclosporina, il Micofenolato e il Tracolimus hanno un ruolo importante nell'immunosopprimere ulteriormente un paziente il cui sistema immunitario è già stato fortemente compromesso dal regime di condizionamento chemioterapico, da questa ulteriore immunosoppressione ne deriva una fase di aplasia midollare più severa rispetto ai soggetti che non ne fanno uso (Smith, 2001).

Nonostante la scheda di raccolta dati contenesse la possibilità di rilevare la durata (in tempo) di efficacia del prodotto, dal momento della riduzione del dolore alla sua ricomparsa, solo 7 soggetti del gruppo sperimentale e 6 in quello di controllo hanno raccolto il dato puntualmente. Il tempo intercorso tra l'inizio della riduzione del dolore e la sua ripresa è mediamente di 3 ore nel gruppo sperimentale e 2 ore nel gruppo di controllo. Sono necessari però ulteriori studi multicentrici che permettano il reclutamento di un numero più elevato di pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche, tali studi potranno meglio valutare l'efficacia del prodotto, e quale sia quindi, il protocollo più adeguato a questa particolare tipologia di pazienti (Copelan et al., 2006; Barber et al., 2007; Vokurka et al., 2011).

BIBLIOGRAFIA

Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD et al. (1988). Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 6, 1562-1568.

Barber C, Powell R, Hewett J. (2007). Comparing pain control to eat and drink with standard therapy vs. Gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Supportive Care Cancer*, 15(4), 427-40.

Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. (2000). Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplantation*, 25(12), 1269-78.

Buchsel PC. (2003). Gelclair oral gel. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 7(1), 109-10.

Cawley MM, Benson LM. (2005). Current trends in managing oral mucositis (Review). *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 9, 584-592.

Cheng KK. (2007). Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *Journal Clinical Nursing*, Nov, 16(11), 2114-21.

Copelan EA. (2006). Hematopoietic Stem-Cell transplantation. *New England Journal of Medicine*, 354, 1813-26.

Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. (1978). Studies with pain rating scales. *Annals of Rheumatic Disease* Aug, 37(4), 378-81.

Gabriel DA, Shea T, Olajida O, et al. (2003). The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant (Review). *Seminars in Oncology*, 30, 76-83.

Harris DJ, Eilesr J, Harriman A, et al. (2008). Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(1), 141-52.

Hita-iglesias P, Torres-lagares D, Gutiérrez-Pérez JL. (2006). Evaluation of the clinical behaviour of a polyvinylpyrrolidone and sodium hyaluronate gel (Gelclair) in patients subjected to surgical treatment with CO2 laser. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35, 514-517.

Innocenti M, Moscatelli G, Lopez S. (2002). Efficacy of Gelclair in reducing pain in palliative care patient with oral lesion- preliminary findings from an open pilot

- study. *Journal of Pain Symptom Management*,24,456-457.
- Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE. (2008). Management of oral mucositis in patients who have cancer. *Dental Clinics of North America*,52(1),61-77.
- McGowan D. (2009). Chemotherapy-induced oral dysfunction: a literature review. *British Journal Nursing*, Jan 7,17(22),1422-6.
- McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, et al. (1993). Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncology Nursing Forum*, 20, 1493-1502.
- Moore D, Roach J, Deveney P, et al. (2009). Good oral hygiene practice. *Australian Nursing Journal*,16(11), 46 – 7.
- Pederson DE, Cariello A. (2004). Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Seminars in Oncology*,31,35-44.
- Pico JL, Avila-Garavito A, Naccachie P. (1998). Mucositis: its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting. *The Oncologist*, 3, 446-451.
- Rapoport AP, Watelet LF, Linder T et al. (1999). Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stem-cell transplants. *Journal of Clinical Oncology*,17,2446-53.
- Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. (2004). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 1, 100(9), 2026-46.
- Smith T. (2001). Gelclair: managing the symptoms of oral mucositis. *Hospital Medicine*,62(10),623-6.
- Sonis S, Clark J. (1991). Prevention and management of oral mucositis induced by antineoplastic therapy. *Oncology*; 5: 11-18.
- Sonis ST. (1998). Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy induced stomatotoxicity, *Oral Oncology* 34, 39-43.
- Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. (2001). Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal Clinical Oncology*,19,2201-205.
- Sonis ST. (2004). A biological approach to mucositis. *Journal Support Oncology*,2(1),21-32.
- Sonis ST. (2004). Oral mucositis in cancer Therapy (Review). *Journal Support Oncology*,2, 3-8.
- Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. (2004). Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, 1,100(9),1995-2025.
- Vokurka S, Skardova J, Hruskova R, Kabatova-Maxova K, Svoboda T, Bystricka E, Steinerova K, Koza V. (2011). The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation. *Medical Science Monitor*, Oct,17(10),CR572-6.
- Woo SB, Sonis ST, Monopoli MM, et al. (1993). A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer*, 72, 1612-1617.
- Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. (2006). Interventions for preventing oral mucositis for patients receiving cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*,19,(2).

