



Ministero della Salute

Linee guida per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva che devono essere sottoposti a terapia chemio e/o radio.

Giugno 2010

INDICE

Introduzione generale	3
1. Scopo delle Linee Guida	5
2. Gruppo di lavoro	6
3. Sviluppo delle Linee Guida	7
3.1 Identificazione degli argomenti	7
3.2 Ricerca bibliografica	7
3.3 Valutazione dell'importanza	7
3.4 Valutazione della validità scientifica	8
3.5 Livello dell'evidenza	8
3.6 Grading delle raccomandazioni	8
3.7 Peer-review	9
3.8 Introduzione	9
3.9 Raccomandazioni generali	12
4. Prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva candidati a chemio-radio terapia	13
4.1 Criteri di inclusione	13
4.2 Odontoiatria preventiva	14
4.3 La prevenzione delle mucositi orali	15
4.4 Ruolo della famiglia	15
4.5 Infezioni	16
4.6 Linee Guida AHA	17
5. Prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva in trattamento con chemio-radio terapia	18
5.1 Criteri di inclusione	18
5.2 Odontoiatria preventiva	19
5.3 Infezioni	20
5.4 Xerostomia	22
5.5 Alterazione del gusto	23
5.6 Trisma	24
5.7 Sanguinamento orale	25
5.8 Disfagia	25
5.9 Terapie odontoiatriche	26
6. Prevenzione delle patologie orali negli individui in età evolutiva già sottoposti a chemio-radio terapia	28
6.1 Criteri di inclusione	28
6.2 Introduzione	29
6.3 Odontoiatria preventiva	34
6.4 Anomalie dento-facciali	35
7. Bibliografia	37

Introduzione generale

Il cancro è la seconda causa di mortalità infantile negli Stati Uniti con il massimo dell'incidenza nel primo anno di vita ed un secondo picco intorno ai 2-3 anni; il tasso di malignità si è mantenuto praticamente costante nel corso degli ultimi 15 anni [Jemal et., 2007].

Nonostante, in età infantile, il trattamento delle patologie neoplastiche sia divenuto altamente efficace, con tassi di sopravvivenza superiori al 70% [Gatta et al., 2002], rimane, purtroppo, associato a vari effetti secondari, tra i quali le complicanze orali che avvengono durante e dopo il trattamento antineoplastico; sono comuni e causano dolore e difficoltà alla deglutizione e fonazione riducendo la capacità di alimentazione del soggetto sì da ridurre in maniera considerevole la qualità di vita.

Il cavo orale è un ambiente molto sensibile alla tossicità degli agenti antineoplastici.

L'incidenza delle problematiche orali varia in maniera considerevole (dal 30 al 100% dei pazienti). La gravità di queste lesioni è estremamente variabile e richiede frequentemente terapia di supporto e può, nei casi più gravi, ritardare la terapia.

Le problematiche più frequenti sono mucositi, cambiamenti del gusto, xerostomia, infezioni opportunistiche, dolore e sanguinamento.

Gli odontoiatri pediatrici devono collaborare e supportare il team oncologico per fornire terapie odontoiatriche di base, protocolli di prevenzione, trattamenti di emergenza.

La prevalenza delle lesioni della mucosa orale indotta da chemioterapia dipende dai protocolli terapeutici in atto [Wardley et al., 2000; Wojtaszek, 2000; Raber-Durlacher et al., 2005].

Il processo etiopatogenetico delle mucositi è sicuramente multifattoriale, correlato al cambiamento dell'ecologia della flora microbica, al cambiamento della proliferazione in vari tipi cellulari, alla risposta immunitaria, etc. Questi fenomeni, ad esempio, spesso complicano il decorso post-operatorio di un trapianto di midollo, causando forte dolore, nausea, crampi e gastroenteriti. La natura e il grado di severità delle mucositi in un determinato paziente varia a seconda del regime di terapia applicato (*i.e.* combinazione di radio e chemioterapia, dosaggio, durata e sequenza). In circa il 50% dei pazienti affetti, le lesioni compromettono in maniera significativa la qualità di vita; inoltre, le mucositi possono predisporre ad una successiva infezione da miceti, virus e batteri.

Se i piccoli pazienti fossero valutati prima della terapia antineoplastica da un odontoiatra pediatrico coadiuvato da un igienista dentale (in collaborazione con un oncologo pediatra, uno psicologo e un dietista etc.), sarebbe possibile identificare precocemente patologie orali che potrebbero insorgere, riacutizzarsi o complicarsi durante i trattamenti terapeutici. La valutazione oro-dentale deve assolutamente includere un attento esame del distretto testa-collo, l'ispezione dei denti, delle gengive e delle mucose orali. Sono inoltre importanti, al fine di completare questa prima fase, esami radiologici quali ortopantomografia, bite-wing e radiografie periapicali.

Gli obiettivi di questa prima fase devono tendere ad eliminare le infezioni, eliminare possibili cause di traumi e stabilire un appropriato protocollo di igiene orale, professionale e domiciliare, per il paziente con il supporto dei genitori o tutori.

Tutte le necessità terapeutiche orali dovrebbero essere ultimate prima della fase di immunosoppressione.

È fondamentale assistere il paziente durante la fase di somministrazione della chemio-radioterapia, per controllare le frequenti complicanze, soprattutto a carico dei tessuti molli. Il paziente è da considerarsi a rischio per tutti i tipi d'infezione a partenza dal cavo orale che da locali rapidamente potrebbero divenire sistemiche. Sarà essenziale monitorare la riduzione della saliva e le alterazioni del gusto. Prevenire e controllare le complicanze orali in questa fase, può evitare pericolosi aggravamenti, discomfort, malnutrizione e ipertermie.

E' necessario, inoltre, iniziare un programma di controllo dello stato di salute orale, della durata di almeno 12-24 mesi, che dovrà iniziare al termine della terapia antineoplastica o nella fase di post-trapianto di cellule staminali, allo scopo di evitare o ridurre le complicanze tardive, intercettando e trattando carie dentali, alterazioni strutturali dentali, salvaguardando, in ultima analisi, la salute generale del paziente e la sua qualità di vita.

Il miglioramento della qualità delle cure va, oggi, inteso come la garanzia del massimo delle possibilità di guarigione, riducendo al minimo gli effetti collaterali, anche a distanza (*"late effects"*), proprio nell'ottica di preservare una crescita per quanto possibile "normale" all'individuo in età evolutiva che si ammala di tumore.

Il concetto di "Qualità della Vita" presente e futura dei pazienti e della loro famiglia, proposto dall'OMS, insiste sugli aspetti di soggettività e multi-dimensionalità del benessere della persona e si declina negli attuali processi di "cure" e "care", considerandone gli ambiti bio-psico-sociali e assistenziali. In tale ottica è possibile considerare anche le patologie odontostomatologiche insorgenti nei bambini/adolescenti trattati con chemioterapia e/o radio, tenendo presente alcuni aspetti principali: vissuti e "significati psicologici" delle patologie del cavo orale, età del paziente, dolore e tipologia della famiglia.

1 SCOPO DELLE LINEE GUIDA

Lo scopo di queste L.G. è quello di fornire raccomandazioni e indicazioni “evidence-based” per la gestione delle problematiche che coinvolgono il cavo orale dei pazienti in età evolutiva, candidati a trattamenti antineoplastici, in corso di trattamento o che lo hanno terminato.

Fruitori

Multidisciplinare

Oncologi pediatrici (ematoncologo, radioterapista, chirurgo, otorino)

Pediatri

Odontoiatri pediatrici

Igienisti dentali

Infermieri

Logopedisti

Fisioterapisti

Psicologi

Nutrizionisti

Genitori/caregivers

2 GRUPPO DI LAVORO

Il Gruppo di lavoro nominato con Decreto del 20/12/2009 del Vice Ministro della salute è multidisciplinare e comprende esperti riconosciuti a livello nazionale ed internazionale.

Il gruppo coordinato da **Enrico Gherlone**, Ateneo Vita-Salute “San Raffaele” – Milano, è così composto:

Licia Boldi	Associazione Igienisti Dentali Italiani
Marina Bertolotti	Ospedale Infantile “Regina Margherita” - “S. Anna” - Torino
Luciano Callegaro	Ateneo Vita-Salute “San Raffaele” – Milano
Guglielmo Campus	Università degli Studi di Sassari
Carlo Cannella	Università “La Sapienza” - Roma
Francesco Castelli	Università degli Studi di Brescia
Antonio Federici	Ministero della Salute
Alessandra Majorana	Università degli Studi di Brescia
Maria Teresa Montagna	Università degli Studi di Bari
Michele Nardone	Ministero della Salute
Andrea Pession	Università degli Studi di Bologna
Fulvio Porta	Università degli Studi di Brescia
Antonella Polimeni	Università “La Sapienza” - Roma
Elisabetta Polizzi	Ateneo Vita-Salute “San Raffaele” – Milano
Armido Rubino	Università degli Studi “Federico II” - Napoli
Fabrizio Simonelli	Azienda Ospedaliero-Universitaria “A. Meyer” - Firenze
Guido Sotti	Istituto Oncologico Veneto – I.R.C.C.S.
Laura Strohmer	Centro di collaborazione O.M.S. per l’Epidemiologia e l’Odontoiatria di Comunità - Milano
Pasquale Tulimiero	Federazione Italiana Genitori Bambini Oncoematologici
Alberto Giovanni Ugazio	Ospedale “Bambino Gesù” - Roma

Tutti i membri del gruppo di lavoro dichiarano l’assenza di conflitto di interessi con lo scopo di queste L.G..

3 SVILUPPO DELLE LINEE GUIDA

Le Linee Guida sono state redatte seguendo le indicazioni del Programma Nazionale Linee Guida [MANUALE METODOLOGICO “*Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica*”- maggio 2002, Istituto Superiore di Sanità].

Nel caso in cui, per certe raccomandazioni il Manuale metodologico non è stato ritenuto applicabile, il Gruppo di lavoro ha deciso di utilizzare metodiche alternative.

3.1 Identificazione degli argomenti

Una riunione tra tutti i partecipanti del gruppo si è tenuta nel mese di Dicembre 2009 con la finalità di definire la metodologia, lo scopo e la struttura delle LG.

Sono stati identificati i seguenti argomenti:

- a- Prevenzione e controllo delle patologie orali negli individui in età evolutiva candidati a chemio/radio terapia;
- b- Prevenzione e controllo delle patologie orali negli individui in età evolutiva durante il trattamento chemio/radio;
- c- Prevenzione e controllo delle patologie orali negli individui in età evolutiva precedentemente sottoposti a chemio/radio terapia.

3.2 Ricerca bibliografica

Sono stati utilizzati i seguenti database elettronici:

- The Cochrane Library [<http://www.thecochranelibrary.com>] (Issue 3, 2010);
- MEDLINE [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>] (1 aprile 2000 - 31 marzo 2010);
- EMBASE [<http://www.embase.com/>] (1 aprile 2000 -31 marzo 2010);
- GOOGLE SCHOLAR [<http://scholar.google.it/>] (1 aprile 2000 - 31 marzo 2010);

Sono stati presi in considerazione lavori scientifici pubblicati in lingua francese, inglese e italiana.

3.3 Valutazione dell'importanza

Il completo processo di selezione di tutti i titoli e abstract è stato effettuato in maniera indipendente da tre membri del Gruppo di lavoro (G.C.- A.M.- A.P.). I full-text dei lavori considerati rilevanti sono stati, quindi, scaricati e suddivisi in tre gruppi.

3.4 Valutazione della validità scientifica

Le copie dei lavori in full-text sono state schedate utilizzando un apposito modulo di schedatura della bibliografia. Ciascun lavoro è stato giudicato da tutti i membri in maniera indipendente.

3.5 Livello dell'evidenza

La valutazione della validità scientifica è stata utilizzata per creare le tabelle di evidenza seguendo la tabella 1. Tali tabelle descrivono lo score dell'evidenza, l'applicabilità delle evidenze, l'impatto clinico, etc.

3.6 Grading delle raccomandazioni

Le raccomandazioni derivate dai lavori di gruppo sono state codificate seguendo la tabella 2 [MANUALE METODOLOGICO "Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica"- maggio 2002- Istituto Superiore di Sanità].

Tabella 1 LIVELLI DI PROVA

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Tabella 2**FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI**

Grado	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

3.7 Peer-review

Una lista di Esperti per ciascun ambito trattato è stata redatta dal coordinatore delle Linee Guida. Ad ognuno di essi sono state inviate le L.G. insieme ad una *cover letter*. È stata richiesta, quindi, una valutazione critica del lavoro redatto e la segnalazione di eventuali errori o omissioni; inoltre, le L.G. sono state distribuite ad un gruppo di genitori di bambini sottoposti a trattamenti antineoplastici.

Ogni errore od omissione segnalato è stato discusso e corretto dal Gruppo di lavoro.

3.8 Introduzione

La comunità scientifica internazionale e tutta la letteratura mondiale dedicata a questo settore sono concordi nell'attribuire ai programmi di prevenzione delle patologie orali (complicanze delle terapie anticancro) un ruolo fondamentale nella buona riuscita dei protocolli chemio-radio terapeutici.

Meno mucositi, tossiche o/e infettive, significa meno ulcere della mucosa nelle bocche dei bambini, meno dolore, - quindi, normalità nell'alimentazione - meno giorni di febbre - quindi, ridotti giorni di ospedalizzazione - migliore qualità della vita e abbattimento della spesa pubblica.

Migliore condizione di igiene orale e cure dentali preventive significano meno possibilità di sovrainfezioni, di ascessi, di infezioni secondarie che, soprattutto nella fase di neutropenia possono disseminarsi dal cavo orale, compromettendo in modo importante le condizioni generali del bambino.

Un attento e programmato follow-up, infine, è sicuramente fondamentale per monitorare e intercettare le complicanze tardive - alterazione del gusto, infezioni, problemi di crescita dei mascellari e difetti dentari

facilitando la riabilitazione e migliorando la qualità di vita del bambino, permettendo, inoltre, la diagnosi sicuramente precoce di neoplasie secondarie che insorgono, a volte, quasi esclusivamente nel cavo orale.

Fondamentale sarà assistere, in equipe, il bambino PRIMA, DURANTE e DOPO la somministrazione della chemio-radioterapia, al fine di controllare le frequenti possibili complicanze, soprattutto a carico dei tessuti molli.

Il paziente è a rischio per tutti i tipi di infezione a partenza dal cavo orale: virali, micotiche e batteriche. Tali infezioni da locali rapidamente diventano sistemiche.

Sarà essenziale monitorare la riduzione del flusso salivare e le alterazioni del gusto.

Prevenire e controllare le complicanze orali in questa fase, può evitare pericolosi aggravamenti, discomfort, malnutrizione e ipertermie.

Mucositi

La mucosite orale rappresenta una delle complicanze più invalidanti nei bambini sottoposti a terapia anticancro o immunosoppressiva.

Si verifica nel 40-80% dei bambini ed è più elevata nei pazienti sottoposti a trattamento mieloablativo per trapianto di midollo osseo.

Nei bambini e negli adolescenti il rischio di mucosite è maggiore rispetto agli adulti, probabilmente a causa della elevata incidenza di neoplasie ematologiche, dei più intensi e aggressivi protocolli e di un più elevato indice mitotico delle cellule epiteliali basali. Per i motivi sopra esposti, di contro, la mucosite, nei pazienti pediatrici, tende a risolversi più rapidamente che nell'adulto.

La patogenesi della mucosite è il risultato di un processo fisiopatologico di rapida divisione delle cellule epiteliali basali, dovuto al danno indotto dalla chemio-radio terapia.

Diversi fattori di rischio legati all'organismo ospite possono influenzare lo sviluppo e la gravità della mucosite quali: età, sesso, stato nutrizionale, tipo di neoplasia, xerostomia farmaco-indotta, precedenti danni alla cavità orale, scarsa igiene orale e predisposizione genetica.

Agenti chemioterapici come il metotrexate, fluorouracile (5-FU) ed etoposide sono particolarmente stomatotossici.

La *mucosite indotta da farmaci* è legata al loro dosaggio e alla posologia.

Nella *mucosite radio-indotta*, i fattori di rischio dipendono dalla dose, dal frazionamento, dal sito della radioterapia, dalla combinazione con chemioterapia ed eventuali regimi di condizionamento nei candidati al trapianto.

Tale quadro clinico si sviluppa ad una dose cumulativa di 10Gy, con picchi di 30Gy. Sono richieste da 3 a 6 settimane dopo il completamento della radioterapia per la guarigione dei tessuti orali. La mucosite radio-indotta interessa i tessuti limitati al settore esposto, tra palato duro e gengiva e si manifesta con eritema o alterazioni bianche delle mucose, a causa di una transitoria ipercheratinizzazione.

Le lesioni ulcerative si verificano a dosi cumulative di 30-50 Gy, mentre un quadro di mucosite cronica si verifica raramente dopo la radioterapia.

Nella *mucosite indotta da chemioterapia* il segno clinico precoce è l'eritema: può verificarsi in qualsiasi regione della bocca, ma spesso è localizzato in aree non cheratinizzate, come le superfici interne delle guance e labbra, il palato molle, la superficie laterale e inferiore della lingua e il pavimento della bocca.

La mucosite orale diventa clinicamente evidente dopo 4-5 giorni dall'infusione del chemioterapico e generalmente ha un picco 7-14 giorni dopo, con la manifestazione di lesioni ulcerative. Si risolve spontaneamente entro 3 settimane dalla fine della chemioterapia. Spesso non è limitata a tale periodo, ma può diventare una patologia più duratura con effetti devastanti sul recupero del paziente e tali da ostacolare il completo benessere per anni.

Gli individui in età evolutiva sottoposti a terapia anticancro descrivono (quando è possibile), a livello del cavo orale, un iniziale bruciore o formicolio seguito da una intolleranza al cibo e comparsa di dolore.

Il dolore associato alla mucosite può inibire i pazienti dall'assumere cibo e liquidi e richiede una gestione analgesica con anestetici topici, quali lidocaina viscosa associata ad agenti anti-infiammatori non steroidei. A volte, il necessario ricorso alla nutrizione parenterale di supporto, con conseguenti tempi di ospedalizzazione più lunghi, determina una riduzione della qualità della vita.

Inoltre, è possibile la comparsa di ulcere e pseudo membrane che impediscono la normale deglutizione.

L'uso di anestetici topici, consigliata per il dolore, deve essere controllata nei bambini, per evitare il rischio di ingestione e conseguente perdita del riflesso faringeo

La mucosite può, non solo impedire l'assunzione orale di cibo e liquidi, ma portare anche a ostruzione delle vie aeree orofaringee secondarie a gonfiore, sanguinamento e ad una minore capacità di proteggere le vie respiratorie.

Il danno a carico delle mucose orali è sempre una potenziale causa di infezioni localizzate, che, soprattutto, nel bambino neutropenico, possono disseminarsi ed essere causa di gravi infezioni sistemiche pericolose per la vita [Majorana et al., 2000; Costa et al., 2003; Belfield et al., 2004; Chen et al., 2004; Cheng, 2004; Epstein et al., 2004; Sonis, 2004; Sonis et al., 2004; Aquino et al., 2005; Redding, 2005; Cheng et al., 2006; Scully et al., 2006; D'Hondt et al., 2006; Migliorati et al., 2006; Pereira Pinto et al., 2006; Stiff et al., 2006; Worthington et al., 2006; Clarkson et al., 2007; De Oliveira Lula et al., 2007; Gandemer, 2007; Keefe et al., 2007; Sung et al., 2007; Tomlison et al., 2007; Anirudhan et al., 2008; Bensinger et al., 2008; Harris et al., 2008; Hong et al., 2008; Hogan, 2009; Cheng, 2009; Kuhn et al., 2009; Murphy et al., 2009; Sonis et al., 2009; Tomlison et al., 2009; van Vliet et al., 2009; Sonis et al., 2010]

3.9 Raccomandazioni generali

RACCOMANDAZIONI GENERALI PER LA SALUTE ORALE DEL PAZIENTE IN ETA' EVOLUTIVA AFFETTO DA NEOPLASIA E CANDIDATO A TERAPIA CHEMIO E/O RADIO.

In tutte le Strutture Sanitarie Pubbliche deve essere presente un sistema di notifica rivolto agli odontoiatri pediatrici riguardante i pazienti oncologici in età evolutiva. I A

Tutti i pazienti candidati a chemio-radio terapia devono essere sottoposti ad una visita odontoiatrica accurata, al momento della diagnosi della patologia. I A

A tutti i pazienti candidati a chemio-radio terapia devono essere completate tutte le terapie conservative e/o estrattive (*i.e.* denti decidui compromessi, ortodondozia e traumi, etc) prima dell'inizio della terapia. I A

E' doveroso prendere in opportuna considerazione i possibili effetti sulle strutture dento-maxillo-facciali, a lungo termine, del trattamento chemioterapico. I A

Il personale sanitario specialistico di pertinenza è primariamente l'odontoiatra pediatrico, l'igienista dentale e il logopedista. I A

E' auspicabile istituire un Registro delle problematiche odontoiatriche nei pazienti pediatrici neoplastici. VI A
E' opportuno che questi pazienti siano trattati all'interno del SSN/SSR.

Nell'ambito del sistema E.C.M. è auspicabile un aggiornamento costante sia del personale odontoiatrico/igienista, sia del personale medico/infermieristico oncologico. II A

4 PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ORALI NEGLI INDIVIDUI IN ETA' EVOLUTIVA CANDIDATI A CHEMIO-RADIO TERAPIA.

Domanda:

Q1. *Quali precauzioni (sia da parte del personale sanitario sia da parte dei genitori) devono essere prese in un piccolo paziente candidato a chemio-radioterapia per la prevenzione delle principali patologie del cavo orale?*

Elenco key words secondo criteri mesh-words:

Oral mucositis	Chemotherapy	Oral cancer	Radiotherapy
Caries	Gingivities	Xerostomia	Infections
Risk side effects	Oral cavità	Prevention	parents

Limiti All Child (0-18 yy).

4.1 Criteri di inclusione

Q1. Sono stati considerati tutti gli studi basati sull'efficacia della prevenzione delle principali patologie del cavo orale. Purtroppo a causa della scarsa evidenza scientifica in questa particolare area, si è deciso di non compiere alcun tipo di restrizione sui tipi di studi scientifici da includere nella redazione delle L.G..

Numero di lavori schedati: 415.

4.2 Odontoiatria preventiva

E' di fondamentale rilevanza educare il personale sanitario, i genitori e i pazienti sull'importanza di una visita odontoiatrica prima dell'inizio della terapia e sull'importanza del mantenimento di un buon livello di igiene orale ed alimentare [Brennan et al., 2006].

La diagnosi di tumore è un qualcosa di pesante e sconvolgente per tutti i membri della famiglia di un piccolo paziente e, normalmente, i genitori focalizzano la loro attenzione essenzialmente sugli aspetti medici relativi ai trattamenti antineoplastici, sottovalutando gli aspetti che possono interessare altri distretti quali ad es. la cavità orale.

La cavità orale, infatti, potrebbe fungere da reservoir di una grande serie di microorganismi che, nel caso di un'immunosoppressione causata da linfomi o da trattamenti chemioterapici, possano essere causa di infezioni opportuniste [Marrone et al., 2000; Graber et al., 2001; Lark et al., 2001].

Per gli aspetti generali di prevenzione delle problematiche orali in pazienti in età evolutiva si rimanda alle "Linee Guida Nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva". (http://www.salute.gov.it/sorrisoSalute/documenti/Linee_guida_approvate_10_ott_2008.pdf)

Tutti i pazienti devono ricevere un'adeguata istruzione onde acquisire la necessaria abilità per adottare e mantenere le opportune misure di igiene orale;

I familiari/caregivers devono essere coinvolti nel percorso educativo e motivazionale.

I A

L'utilizzo della clorexidina sotto forma di collutorio è consigliabile in quei pazienti che, al momento della visita odontoiatrica, presentano gengivite e/o malattia parodontale o uno scarso livello d'igiene orale [Fonseca, 2004; Gibson, 2004; Glenny et al., 2004; Clarkson et al., 2007].

II A

E' essenziale una dieta non cariogena.

I A

È necessario un programma educativo nutrizionale rivolto ai genitori per prevenire ulteriori problematiche odontoiatriche.

(Il gruppo di lavoro, pur consapevole della mancanza di un'evidenza scientifica sufficiente ad includere tale raccomandazione nella categoria A, considera, in maniera unanime, questa raccomandazione di fondamentale importanza).

IV A

Istruzioni di igiene orale devono essere impartite ai pazienti e ai genitori prima dell'inizio della terapia antineoplastica.

I A

È raccomandato lo spazzolamento dei denti almeno due volte al giorno con una quantità di dentifricio al fluoro secondo le fasce d'età, come riportato nelle Linee Guida sopra citate

I A

Lo spazzolino, di uso esclusivo del bambino, deve essere cambiato ogni tre mesi, oppure sostituito dopo ogni episodio infettivo che abbia interessato la cavità orale.	IVB
Se il paziente soffre di bocca urente/dolorante, è raccomandato l'uso di uno spazzolino morbido.	IV B
I genitori sono i responsabili dell'igiene orale dei loro bambini fino all'età di 6 anni, come riportato nelle Linee Guida sopra citate.	III B
Per i neonati, i genitori devono essere istruiti su come pulire le mucose con una garza/tessuto non tessuto.	I A
L'uso di strumenti aggiuntivi (filo interdentale, etc) e le applicazioni di fluoro topico devono essere prescritti dal personale odontoiatrico basandosi sul rischio di carie individuale del soggetto.	III C

4.3 La prevenzione delle mucositi orali

Genitori e pazienti devono essere informati sull'importanza di mantenere le mucose pulite con corrette abitudini di igiene orale.	I A
I seguenti principi farmacologici e composti hanno evidenziato un beneficio potenziale nella prevenzione delle mucositi in pazienti adulti: Amifostina, Benzodiamina, Fosfato di Calcio, Miele, Enzimi idrolitici, Solfato di Zinco. (La scarsità di evidenza scientifica sul paziente in età evolutiva, non consente una raccomandazione forte).	III B
Per la prevenzione delle mucositi secondarie a radio-chemio terapia, non c'è evidenza scientifica che consigli l'utilizzo dei seguenti principi attivi: Allopurinolo, Aloe vera, Bacitracina, Gentamicina, Beta carotene, Camomilla, Misonidazolo, Pilocarpina, Antibiotici sistemici quali claritromicina.	IV D

4.4 Ruolo della famiglia

L'esperienza del cancro nel bambino è una situazione devastante e una severa fonte di stress per i genitori. La maggior parte di questi, infatti, lamentano affaticamento, insonnia, ipervigilanza, difficoltà a concentrarsi, colpevolezza, rabbia, incertezza circa il futuro del bambino, incapacità di soddisfare altri bisogni all'interno della famiglia, difficoltà nella cura del bambino (pulizia, alimentazione...) e, non ultimo, l'impegno finanziario.

Specialmente nei primi anni di vita, ma anche successivamente (fino alla pre-adolescenza), i genitori rappresentano coloro che forniscono, insegnano, impongono, laddove necessario, le regole, ivi comprese le norme igieniche.

L'insorgenza di una patologia tumorale del figlio, accanto alle profonde angosce di morte, spesso comporta la difficoltà a richiedere il mantenimento delle regole in generale, poiché il genitore tende a evitare al figlio ulteriori costrizioni, sofferenze e tende a iper-proteggerlo.

Nei bambini più grandi e negli adolescenti, gli effetti collaterali della terapia anticancro possono comportare periodi di isolamento psicologico anche di stampo depressivo. In tali situazioni è opportuno stabilire una relazione specialista-paziente-famiglia per facilitare la partecipazione attiva in tutte le diverse fasi del trattamento.

I livelli elevati di stress, l'eccessiva protezione e la percezione della vulnerabilità del bambino favoriscono una "infantilizzazione" del figlio, ostacolandone una progressiva autonomia che si traduce, spesso, in problemi del comportamento.

Riconoscere l'adolescente o il minore maturo come soggetto partecipe alle decisioni terapeutiche e, dunque, come principale interlocutore.
--

IV B

4.5 Infezioni

Non vi è correlazione chiara fra sepsi e manovre invasive del cavo orale ed è per questo motivo che non vi sono raccomandazioni univoche sull'uso profilattico degli antibiotici nel caso di cure odontoiatriche.

Le raccomandazioni esistenti per il trattamento profilattico in caso di procedure dentarie invasive sono soprattutto di ordine empirico, mentre l'evidenza scientifica è scarsa. Questo è giustificato dal fatto che le procedure odontoiatriche causano batteriemie di breve durata rispetto a quanto le normali funzioni quotidiane come il masticare, lavarsi i denti, ecc. possono provocare.

Si raccomanda una corretta e regolare igiene orale per diminuire il rischio di infezione sistemica a partenza dal cavo orale.

I A

L'uso di antifungini in profilassi è indicato se è alto il rischio per il paziente di sviluppare una infezione sistemica.

III D

Prima di effettuare cure dentarie invasive, la profilassi antibiotica come da raccomandazione del *National Cancer Institute (NCI)* è:

-se la conta assoluta dei neutrofili si trova fra 1000/mm³ e 2000/mm³ secondo lo schema terapeutico proposto dall'American Heart Association;

-se la conta dei neutrofili è inferiore 1000/mm³: amikacina 150mg/m² un'ora prima dell'intervento e ticarcillina 75mg/kg 30 minuti prima, ripetuti entrambi 6 ore dopo l'intervento.

L'American Academy of Pediatric Dentistry (AAPD) consiglia invece il trattamento profilattico solo se i neutrofili sono inferiori a 1000/mm³ e propone lo schema dell'AHA

VIC

4.6 Linee guida American Heart Association (AHA)

Profilassi antibiotica in caso di procedure odontoiatriche invasive

Situation	Agent	Regimen: Single Dose 30 to 60 min Before Procedure	
		Adults	Children
Oral	Amoxicillin	2 g	50 mg/kg
Unable to take oral medication	Ampicillin OR Cefazolin OR ceftriaxone	2 g IM or IV 1 g IM or IV	50 mg/kg IM or IV 50 mg/kg IM or IV
Allergic to penicillins OR ampicillin—oral	Cephalexin ^{*†} OR Clindamycin OR Azithromycin or clarithromycin	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Allergic to penicillins OR ampicillin and unable to take oral medication	Cefazolin or ceftriaxone [†] OR Clindamycin	1 g IM or IV 600 mg IM or IV	50 mg/kg IM or IV 20 mg/kg IM or IV

IM indicates intramuscular; IV, intravenous.

*Or other first- or second-generation oral cephalosporin in equivalent adult or pediatric dosage.

†Cephalosporins should not be used in an individual with a history of anaphylaxis, angioedema, or urticaria with penicillins or ampicillin.

5 PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ORALI NEGLI INDIVIDUI IN ETA' EVOLUTIVA IN TRATTAMENTO CON CHEMIO-RADIO TERAPIA.

Domanda:

Q1. *Quali precauzioni (sia da parte del personale sanitario sia da parte dei genitori) devono essere prese in un piccolo paziente in trattamento con chemio-radioterapia al fine di prevenire le principali patologie del cavo orale?*

Elenco key words secondo criteri mesh-words:

Oral mucositis	Chemotherapy	Oral cancer	Radiotherapy
Caries	Gingivities	Xerostomia	Infections
Long term effects	Oral cavity	Taste alteration	Parents
Trisma	Oral bleeding	Dysphagia	Treatment

Limiti All Child (0-18 yy).

5.1 Criteri di inclusione

Q1. Sono stati considerati tutti gli studi basati sull'efficacia della prevenzione delle principali patologie del cavo orale. Purtroppo a causa della scarsa evidenza scientifica in questa particolare area, si è deciso di non compiere alcun tipo di restrizione sui tipi di studi scientifici da includere nella redazione delle L.G..

Numero di lavori schedati: 602.

5.2 Odontoiatria Preventiva

Per gli aspetti generali di prevenzione delle problematiche orali in pazienti in età evolutiva si rimanda alle “Linee Guida Nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva”. (http://www.salute.gov.it/sorrisoSalute/documenti/Linee_guida_approvate_10_ott_2008.pdf).

Per la descrizione clinica delle mucositi si rimanda al capitolo precedente.

Devono essere applicati protocolli di igiene orale durante la chemio-radio terapia, motivando i bambini e i loro genitori/tutori a mantenere un buon livello di igiene orale al fine di minimizzare il rischio di sviluppare carie, infezioni locali, emorragie e mucosite orale.	I A
I protocolli di prevenzione orale si basano sull’istruzione del mantenimento della salute orale ai pazienti e ai genitori/tutori da parte di un team collaborativo tramite approccio multidisciplinare.	I A
La detersione dei tessuti duri (denti) e tessuti molli (mucose) orali va eseguita con estrema delicatezza con presidi extra-soft (spazzolini morbidi, garzine di tessuto non tessuto, supporti morbidi di silicone ecc).	I A
La gestione della mucosite orale tossica nelle forme cliniche più severe è palliativa ed è basata, principalmente, sulla riduzione dei fattori che sono in grado di causare danni e irritazione alla mucosa orale.	I A
Possono essere utilizzati i seguenti trattamenti farmacologici: - Sciacqui orali con Benzydamine, Calcio fosfato, o con Ciclosporina A - Sciacqui orali/gel con cortisonici , glutammina, palifermin. - Applicazione di gel o collutori a base di acido ialuronico e aminoacidi, Acido folinico (e.v.) (mucosite da metatrexate), Allopurinolo (mucosite da 5’fluorouracile)	V C
Per questi trattamenti non esistono evidenze scientifiche nei pazienti in età evolutiva.	
La somministrazione di oppioidi è raccomandata nel controllo del dolore.	I A

L'assunzione di ghiaccio prima del bolo chemioterapico riduce l'assorbimento di agenti chemioterapici locali attraverso vasocostrizione.	I A
L'uso della clorexidina è sconsigliato per la mucosite nel paziente pediatrico a causa dei suoi caratteristici effetti collaterali (bruciore e disgeusia) che possano arrecare disagio alla bocca e ridurre la compliance del paziente.	IV D
L'uso di anestetici locali come lidocaina viscosa seguita da agenti anti-infiammatori non steroidei può essere consigliata per ridurre il dolore nelle mucositi.	IV C
Interventi con il soft laser possono essere indicati in caso di mucosite ulcerativa e refrattaria.	IV C

5.3 Infezioni

Con l'ablazione del sistema immunitario e la compromissione delle barriere mucose, i bambini, in questa fase, sono a rischio per tutti i tipi di infezioni orali, compresa la carie.

Tale situazione è legata ad un meccanismo multifattoriale: danno diretto ed indiretto da parte dei chemioterapici o della radioterapia, disfunzione delle ghiandole salivari (con conseguente riduzione del flusso salivare) che facilita le sovrainfezioni e il biofilm cariogeno e scarsa igiene orale.

Le infezioni batteriche (Gram + Streptococcus spp., Staphilococcus spp e batteri opportunisti Gram - E. coli, Enterobacteri, Pseudomonas, Neisseria, Klebsiella, Serratia , Fusobacterium) coinvolgono più frequentemente i tessuti gengivali, anche se tutta la superficie della mucosa è potenzialmente a rischio. Le infezioni della mucosa orale possono causare febbre e batteriemia sistemica

Il coinvolgimento dei batteri nella fase ulcerativa della mucosite orale è stato confermato da tempo.

L'incidenza delle sepsi da batteri del cavo orale è maggiore nei pazienti sottoposti a chemio e radioterapia in presenza di mucosite. Più spesso le sepsi si verificano in pazienti sottoposti a trapianto di midollo; i batteri più spesso isolati sono Streptococcus spp alfa-viridanti e Staphylococcus aureus.

Infezioni secondarie possono anche essere associate ad esfoliazione di denti decidui ed eruzione dei denti permanenti. Un quadro clinico di infezione orale deve essere sempre confermato dal risultato di test di laboratorio, utile anche per stabilire la sensibilità agli antibiotici.

Spesso la mucosite orale si associa ad un'infezione fungina (40% circa dei casi), anche se in letteratura non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa.

Nella maggior parte degli isolamenti microbiologici dalla cavità orale è stato repertato *Candida albicans*, più raramente *Candida tropicalis*, *C. parapsilosis* ed *Aspergillus*. Nel circa 70% dei casi la candidosi orale coinvolge la lingua.

Non è stata trovata un'associazione statisticamente significativa fra lo schema chemioterapico utilizzato e la specie di infezione fungina identificata, mentre il rischio di infezioni fungine sistemiche è maggiore nel caso di grave e prolungata neutropenia (<500 neutrofil/ml).

L'Herpes virus (HSV) provoca gran parte delle infezioni orali nei bambini in terapia anticancro.

Le caratteristiche cliniche di infezione orale da HSV sono ulcere orali e extra orali con eritema e croste.

Spesso, il quadro clinico di ulcere orali erpetiche può essere confuso con quello di una stomatite aftosa ricorrente o di lesioni traumatiche. Solitamente la manifestazione clinica segue una riattivazione del virus nei bambini in precedenza infettati da HSV.

Infatti, si è rilevata la presenza del virus nel cavo orale di pazienti sieropositivi per HSV in assenza di manifestazioni cliniche (shedding virale) già prima di sottoporsi a chemioterapia. Di questi solo una parte hanno sviluppato lesioni clinicamente visibili dopo la chemioterapia (circa 40%).

Non si rileva un'incidenza maggiore di infezione erpetica in caso di radioterapia.

A causa dei molteplici e atipici quadri clinici con cui si manifestano le infezioni orali nei bambini durante la fase di immunosoppressione, quando l'infezione si verifica, è importante utilizzare tecniche diagnostiche di laboratorio per isolare i microrganismi responsabili e monitorare attentamente i sintomi.

Uno specialista di malattie infettive deve essere coinvolto nell'uso dei protocolli di trattamento [Ahmed et al., 2003; Djuric et al., 2009; Kaya et al., 2009; Antunes et al., 2010].

In caso di comparsa di lesioni orali, è necessario intraprendere indagini microbiologiche e virologiche mirate a riconoscere l'agente eziologico e scegliere il trattamento più adatto.	I A
---	-----

L'uso di antifungini in profilassi è indicato se il rischio del paziente di sviluppare una infezione sistemica è alto.	III D
--	-------

L'antifungino scelto dovrà essere assorbibile dal sistema gastrointestinale (fluconazolo, itraconazolo o ketoconazolo).	I A
---	-----

La Micanfungina si è dimostrata più efficace del fluconazolo per la profilassi dei pazienti sottoposti a chemioterapia induttiva pre-trapianto di midollo osseo.	II A
L'Acyclovir può essere utilizzato anche per il trattamento e non solo per la profilassi delle infezioni virali.	I A
Non è raccomandato l'utilizzo di clorexidina come antibatterico topico utilizzato al fine di ridurre l'incidenza di mucosite e sepsi.	I A

5.4 Xerostomia

La disfunzione delle ghiandole salivari è collegata alla tossicità dei regimi di condizionamento prima e durante la chemio-radio terapia.

Le manifestazioni cliniche includono parotite, saliva viscosa, iposalivazione e xerostomia.

Nel paziente pediatrico, la xerostomia è la disfunzione più significativa, per l'importanza della saliva nel mantenimento della salute orale. La secchezza delle fauci peggiora la qualità della vita provocando alterazioni nel gusto e difficoltà nella masticazione, nella deglutizione e nella fonazione.

La xerostomia indotta da chemioterapia è transitoria, si autolimita e, generalmente, si risolve in 48 ore.

Nonostante i danni causati dalle radiazioni siano spesso irreversibili e riguardino gli acini delle ghiandole salivari, alcuni pazienti migliorano la loro funzione salivare da 2 a 12 mesi dopo la conclusione della terapia. Quando il fascio di radiazioni coinvolge direttamente le ghiandole parotidi, la xerostomia e l'iposalivazione sono persistenti. Nei pazienti pediatrici il diminuito flusso salivare porta all'alterazione della flora batterica orale, favorendo la microflora responsabile della carie (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus*) e delle infezioni opportunistiche, in particolare durante i periodi di neutropenia.

La gestione della xerostomia rimane essenzialmente sintomatica [Bågesund et al. 2000; Majorana et al., 2000; Belfield et al., 2004; Cheng et al., 2004; Pow et al., 2006; Avşar et al., 2007; Bågesund et al., 2007; Gandemer et al., 2007; Kam et al., 2007; Hong et al., 2008 Murdoch-Kinch et al., 2008].

<p>La xerostomia radio indotta può essere in parte prevenuta utilizzando tecniche radioterapiche sofisticate (IMRT) che permettano il risparmio di dose alle parotidi ed alle ghiandole salivari sottomandibolari.</p> <p>Per entrambe le parotidi la dose massima è 30-35 Gy.</p> <p>Se risulta possibile risparmiare solo una parotide, la dose massima per la ghiandola residua deve essere uguale od inferiore a 26 Gy.</p> <p>Per le ghiandole sottomandibolari la dose massima per un recupero sufficiente della salivazione, non deve superare i 39 Gy.</p>	II A
<p>Il flusso salivare può essere stimolato facendo succhiare o masticare una gomma senza zucchero; utile è la saliva artificiale.</p>	I A
<p>Per umidificare le labbra secche possono essere utili protetti-labbra o creme alla lanolina e unguenti.</p>	I A
<p>Al fine di ridurre il rischio di carie nei bambini affetti da xerostomia, sono raccomandati frequenti applicazioni di fluoro topico, dieta senza zucchero e sigillature dei solchi e delle fessure.</p>	I A

5.5 Alterazione del gusto

La terapia anticancro è causa frequente di perdita della percezione del gusto o alterazione del senso dello stesso: sono interessati dolce, acido, amaro e salato. Ciò può causare gravi disagi ai piccoli pazienti, riducendo l'apporto alimentare e interferendo con la crescita fisiologica ed il peso.

Solitamente il senso del gusto viene recuperato tra 1 e 3 mesi dopo la conclusione della terapia.

Una serie di problemi legati all'alimentazione sono comuni nei bambini sottoposti a terapia antineoplastica, soprattutto in presenza di mucositi e nausea, con conseguente ridotta assunzione alimentare.

La prevenzione e la gestione della malnutrizione sono di primaria importanza [Majorana et al., 2000; Comeau et al., 2001; Belfield et al., 2004; Berteretche et al., 2004; Cheng et al., 2004; Skolin et al., 2006; Hong et al., 2008; AAPD, 2009; Hong et al., 2009; MAASC 2009].

E' raccomandato il miglioramento delle caratteristiche organolettiche del cibo, scegliendo gli alimenti in genere preferiti dai pazienti (snack e liquidi, integratori alimentari).	I A
L' apporto di zinco è ritenuto efficace nel contribuire al recupero del senso del gusto.	II A
In presenza di nausea e vomito, gli acidi derivanti dallo stomaco aumentano il rischio di sviluppo di erosioni dello smalto e secondariamente carie; il paziente deve sciacquare la bocca con acqua immediatamente dopo ogni episodio emetico.	I A

5.6 Trisma

La fibrosi dei muscoli masticatori dovute ad alte dosi di radiazioni alla testa e al collo possono portare allo sviluppo di trisma [Majorana et al., 2000; Belfield et al., 2004; Dijkstra et al., 2004; Dijkstran et al., 2007; Hong et al., 2008 AAPD 2009; MAASC 2009].

Sono raccomandati quotidiani esercizi di stretching della bocca e fisioterapia durante la radiazione (da 3 a 6 mesi) al fine di prevenire il trisma.	I A
a- Esercizi range of motion (ROM) della mandibola senza assistenza – il paziente viene istruito ad aprire e muovere la mandibola, raggiungendo delle posizioni target estreme, che non comportino dolore, e che devono essere mantenute per qualche secondo. Questa attività va ripetuta da 5 a 10 volte per sessione, con l’obiettivo di arrivare a 5-10 sessioni giornaliere.	II A
b- Esercizi di apertura con l’aiuto di abbassalingua – i pazienti con trisma forte, possono essere aiutati ad aprire la mandibola inserendo uno o più abbassalingua tra i denti e aggiungendone altri mano a mano che l’apertura aumenta.	
c- Assistenza meccanica - l’uso di apparecchi meccanici come il “Therabite” consente ai pazienti di eseguire sia lo stretching della mandibola, sia movimenti passivi.	

5.7 Sanguinamento orale

Il sanguinamento orale ha una frequenza che varia dal 6% al 42% nei bambini sottoposti a terapia anticancro: può manifestarsi come sanguinamento gengivale o come sanguinamento copioso delle mucose.

I fattori di rischio più comuni sono la trombocitopenia, le coagulopatie, le mucositi e le gengiviti ulcerative, i traumi (in particolare della lingua e delle labbra), i denti decidui mobili, gli apparecchi ortodontici e la scarsa igiene orale.

Con trombocitopenia grave, in presenza di danno della mucosa o infezioni, l'emorragia orale può essere clinicamente problematica. Quando la conta piastrinica può essere mantenuta superiore a 200.000/mm³, l'incidenza e la gravità del sanguinamento orale sono minimi e a 50.000/mm³ il sanguinamento spontaneo è raro [Majorana et al., 2000; Belfield et al., 2004; Cheng et al., 2004; Pereira Pinto et al., 2006; De Oliveira Lula et al., 2007; Hong et al., 2008; AAPD, 2009].

Il sanguinamento orale può essere gestito con l'applicazione di pressione diretta.

Gli agenti emostatici topici (trombina, agenti collagene di formazione del coagulo ecc), l'acido tranexamico (tramite sciacqui) e i vasocostrittori topici (epinefrina o cubetti di ghiaccio) possono essere utilizzati da soli o in combinazione tra loro. I A

L'emorragia più grave o persistente richiede terapia sistemica, tra cui la somministrazione di piastrine o agenti antifibrinolitici. I A

5.8 Disfagia

La deglutizione normale è un processo estremamente complesso di eventi coordinati che vedono il coinvolgimento di più di 30 paia di muscoli e di sei nervi cranici.

La disfagia indotta da radio-terapia determina un peggioramento della qualità della vita e può condurre a gravi complicanze come la polmonite ab ingestis.

Gli effetti della disfagia cronica sulla qualità della vita conseguenti alla radio-terapia sono importanti quanto la xerostomia permanente.

Esistono trattamenti preventivi (es. "la posizione del capo flesso") che devono iniziare prima del trattamento radioterapico o chemioterapico. Talvolta, gli effetti collaterali della chemioterapia impediscono al paziente di portare a termine un programma di esercizi specifici per la deglutizione. In ogni caso, gli interventi

compensatori terapeutici (es. la deglutizione sopraglottica o la manovra di Mendelsohn) sui deficit individuati, attraverso la valutazione strumentale, si rivelano migliorativi della funzionalità deglutitoria approssimativamente nel 75% dei pazienti trattati con radioterapia.

Non esistono studi sull'impiego di queste tecniche deglutitorie sulla popolazione infantile, ma è ragionevole ritenere che possano essere trasmesse laddove esista collaborazione, comprensione e capacità di eseguirle. Queste tecniche possono essere impiegate singolarmente o associate a modificazioni dietetiche (di consistenza, sapore e temperatura); è fondamentale che vengano monitorate attraverso studi strumentali (FEES o M).

Le dosi di radioterapia ricevute dalle strutture anatomiche devono essere monitorate e possibilmente ridotte nei limiti permessi dall'estensione dei volumi tumorali da trattare.

Particolarmente importante è la delimitazione dei linfonodi retro-faringei, posti tra i muscoli costrittori faringei e la fascia prevertebrale, dalla base del cranio al bordo caudale di C2. I nodi retro faringei mediani posti vicino alla linea mediana e davanti alla muscolatura prevertebrale sono raramente sedi metastatiche e la loro esclusione dal volume target può contribuire in modo considerevole a risparmiare i muscoli costrittori faringei. [Graziano, 2002; Mittal et al., 2003; Rosenthal et al., 2006; Kulbersh et al 2006; De Oliveira Lula EC 2007; Carroll et al., 2008].

Si raccomanda di iniziare una terapia profilattica della deglutizione prima del trattamento con radio e/o chemio (63-69).	III A
Si raccomanda di eseguire interventi compensatori, tramite tecniche che si basano su cambiamenti posturali o sull'insegnamento di manovre deglutitorie controllate e che hanno lo scopo precipuo di proteggere le vie aeree durante la deglutizione.	III A
Dosi inferiori a 50 Gy sono in grado di rendere la disfagia reversibile nel giro di pochi mesi quando associate alla riabilitazione (57,59).	III A

5.9 Terapie odontoiatriche

Il team odontoiatrico gioca un ruolo importante nella valutazione e nella gestione del cavo orale dei pazienti pediatrici sottoposti a terapia anti-cancro.

Stabilizzare la salute orale e dentale prima del trattamento e del condizionamento può ridurre l'insorgenza di complicanze orali e/o sistemiche che possono compromettere l'esito delle cure stesse.

Infatti, lo stato di immunosoppressione determinato dalle terapie rappresenta un alto rischio di infezioni opportunistiche a partenza spesso dal cavo orale.

Odontoiatri pediatrici e igienisti dentali devono, perciò, supportare il team oncologico, con visite e cure odontoiatriche, offrendo un'assistenza ed un trattamento odontoiatrico d'emergenza e gestendo le complicanze orali durante la terapia.

Inoltre, la prevenzione, la diagnosi e la gestione di tutte le complicanze orali causate dalla terapia antineoplastica sono indispensabili per il successo della stessa e per cercare di ridurre i costi delle cure ed il pericolo di vita [Majorana et al., 2000; Fonseca 2003; Belfield et al., 2004; Cheng et al., 2004; Glenny et al., 2004; Yamagata et al., 2006; Cubuku et al., 2008; Hong et al., 2008; AAPD 2009; Glenny et al., 2010].

I pazienti pediatrici sottoposti a terapia anti-cancro non devono essere sottoposti a cure odontoiatriche ma solo ad indifferibili terapie d'urgenza, previo assoluto consulto con l'oncologo.

I A

6 PREVENZIONE DELLE PATOLOGIE ORALI NEGLI INDIVIDUI IN ETA' EVOLUTIVA GIA' SOTTOPOSTI A CHEMIO-RADIO TERAPIA.

Domanda:

Q1. *Quali precauzioni (sia da parte del personale sanitario sia da parte dei genitori) devono essere prese in un piccolo paziente che è stato sottoposto a chemio-radioterapia per prevenire le principali patologie del cavo orale?*

Elenco key words secondo criteri mesh-words:

Oral mucositis	Chemotherapy	Oral cancer	Radiotherapy
Caries	Gingivities	Xerostomia	Infections
Long term effects	Facial anomalies	Tooth anomalies	Parents
Trisma	Malocclusion	Follow-up	Treatment

Limiti All Child (0-18 yy).

6.1 Criteri di inclusione

Q1. Sono stati considerati tutti gli studi basati sull'efficacia della prevenzione delle principali patologie del cavo orale. Purtroppo a causa della scarsa evidenza scientifica in questa particolare area, si è deciso di non compiere alcun tipo di restrizione sui tipi di studi scientifici da includere nella redazione delle LG.

Numero di lavori schedati: 492.

6.2 Introduzione

La letteratura relativa agli effetti a lungo termine della terapia anticancro sulla cavità orale e sulle strutture dentali e maxillo-facciali è limitata a causa dell' esiguo numero di campioni studiati. Ciò è dovuto alla natura della patologia sistemica in questione e a causa della molteplicità dei fattori coinvolti nei differenti studi che rendono, spesso, difficoltosa la comparazione.

Hutton et al. hanno valutato nel loro studio (uno dei più grandi studi di coorte, 2010) un campione di circa 120 soggetti. E' stato preso in considerazione lo stato di salute orale in funzione del tipo di tumore (linfoma di Hodgkin, non Hodgkin, neuroblastoma, rhabdomiosarcoma) solido o linfoma e in funzione del tipo di terapia. Gli Autori evidenziano, ai fini della validità scientifica dello studio, l'importanza della calibrazione degli esaminatori, della comparazione del campione di studio con il gruppo di controllo e della numerosità del campione.

In merito alla *prevalenza di carie*, relativa ai diversi tipi di tumore e ai diversi regimi terapeutici, è emerso che:

- i gruppi di pazienti con neuroblastoma e quelli che hanno ricevuto trattamenti chemioterapici ad alta dose con recupero di cellule staminali hanno mostrato un incremento di carie in dentizione decidua.
Da ciò deriva che questi soggetti richiedono una maggiore attenzione alle cure odontoiatriche ed una specifica promozione delle tecniche di prevenzione orale come le sigillature dei solchi dei primi molari permanenti e dei follow-up odontoiatrici a lungo termine;
- non esistono differenze significative relative alla salute gengivale tra i gruppi di studio e la popolazione generale;
- relativamente alla presenza di anomalie di forma, quali la microdonzia, esiste una correlazione significativa diretta tra l'età del trattamento chemioterapico e l'insorgenza di macrodonzia.
In particolare, i bambini che hanno ricevuto trattamenti chemioterapici al di sotto dei 3 anni e mezzo hanno sviluppato più facilmente microdonzia in dentizione adulta se comparati con i gruppi che sono stati sottoposti a terapia antineoplastica ad un'età maggiore; inoltre, la microdonzia si è manifestata nei soggetti trattati con chemioterapia ad alta dose. Gli elementi dentari maggiormente interessati sono stati il primo premolare inferiore e il secondo premolare superiore.
- nell'ambito dei gruppi di soggetti più a rischio, nessuno di essi aveva ricevuto trattamenti di prevenzione quali ad es. l'applicazione di sigillanti nei solchi e nelle fessure dei denti.

Tale studio conferma altri dati di letteratura secondo i quali va enfatizzata l'importanza dell'educazione alla salute oro-dentale, delle cure preventive, delle visite programmate prima, durante e dopo il trattamento del cancro dell'infanzia.

Frequenti follow-up, diagnosi precoce di lesioni cariose e prevenzione delle malattie parodontali possono ridurre o eliminare la necessità di procedure odontoiatriche invasive nei sopravvissuti alla terapia anticancro. L'identificazione e la gestione specifica e mirata degli effetti a lungo termine del trattamento sono vitali per consentire una eccellente qualità di vita ai soggetti sopravvissuti al cancro in età pediatrica [Estilo et al., 2003]. Sebbene i report del passato (dal 1947 al 1979) abbiano messo in evidenza l'incidenza di anomalie dentali nei bambini trattati con radioterapia alla testa e al collo, è stato solo nei primi anni '80 che i clinici e i ricercatori hanno potuto studiare gli effetti a lungo termine della terapia del cancro dell'infanzia sulle anomalie dentali e facciali.

Estilo et al. [2003], in uno studio originale, suggeriscono che, poiché il trattamento di molti tumori dell'infanzia richiede chemioterapia multiagente e radioterapia (terapia multimodale), è difficile attribuire i difetti dentali osservati ad uno specifico trattamento del cancro o della malattia stessa. Tuttavia, molti studi evidenziano che il tipo e la severità delle anomalie dentarie sono correlate allo stadio di sviluppo dentale e cronologico del paziente, al tipo di trattamento e alla dose della terapia. Più precoce, precisamente intorno ai 3 anni, è l'età della chemioterapia, maggiori sono gli effetti sulla dentizione.

Mutamenti istologici nelle strutture dentali conseguenti alla chemioterapia ed alla radioterapia del cancro sono stati documentati sia negli studi animali che negli studi sugli esseri umani [Estilo et al., 2003]. I risultati dell'esame istologico rilevano linee incrementali a "V invertita" nella dentina e nello smalto; un'area di formazione irregolare della dentina in corrispondenza della regione apicale del dente; la presenza di "nicchie" a livello della giunzione smalto-dentinale; una camera pulpare piccola e la presenza di tessuto adiposo all'interno della polpa.

Gli effetti della radioterapia si manifestano con la presenza di agenesie dentarie se essa agisce nello stadio precedente la morfodifferenziazione e la calcificazione delle gemme dentarie.

Negli stadi successivi le anomalie dentarie che si manifestano in seguito a radioterapia sono:

- a. difetti dello smalto (ipoplasia e ipocalcificazione);
- b. macrodonzia;
- c. malformazione radicolare (stunting/tapering);
- d. arresto o incompleto sviluppo radicolare;
- e. pattern di eruzione dentale alterato.

Tra le anomalie facciali conseguenti a radioterapia, invece, i segni clinici e radiografici riportati sono [Estilo et al., 2003]:

- a. perdita di osso alveolare;
- b. riassorbimento condilare;
- c. deviazione mandibolare;
- d. malocclusioni.

In un lavoro di Kaste et al. del 2009 sono riportati gli effetti a lungo termine della radiazione e della chemioterapia come fattore di rischio per lo sviluppo di anomalie dentarie nei bambini sopravvissuti al cancro. Mentre la tossicità odontogenica dei singoli agenti chemioterapici rimane oscura nell'uomo, studi su animali hanno dimostrato che gli agenti alchilanti agiscono attraverso la morte delle cellule mesenchimali primitive e dei pre-odontoblasti della polpa.

Nell'uomo gli effetti a lungo termine correlati all'esposizione agli agenti alchilanti, indipendentemente dalla concomitante esposizione alla radiazione, sono correlati alla dose ed all'età di somministrazione del bambino.

I dati riportati da Kaste indicano che:

1. l'esposizione ad agenti alchilanti ad un'età inferiore ai 5 anni, particolarmente quando l'esposizione prevede alte dosi cumulative, si associa ad un alto rischio di anomalie dentarie di sviluppo:
 - a. difetti dello smalto;
 - b. anomalie di sviluppo radicolare;
 - c. calcificazione della polpa camerale.

Sebbene questi effetti non sono evitabili, visto l'ampio uso di agenti alchilanti in oncologia pediatrica, questi dati possono essere usati per informare i genitori e i pazienti che sarà necessario un attento controllo e follow-up odontoiatrico di questi bambini.

2. l'esposizione a *radioterapia* comporta:
 - a. alterazione della flora orale con associato un incremento del numero di carie;
 - b. ritardato sviluppo dentale;
 - c. arresto dello sviluppo radicolare;
 - d. alterazione dello sviluppo cranio-facciale.

Anche in questo caso valgono gli stessi *caveat* indicati nel punto 1, particolarmente se la dose è superiore a 20 Gy.

L'azione combinata della terapia radiante e della chemioterapia è correlata, in maniera statisticamente significativa, a microdonzia e ipoplasia dello smalto.

La necessità di un follow-up odontoiatrico continuo ed attento dovrebbe essere trasmessa ai soggetti sopravvissuti al cancro e ai loro genitori non solo durante la terapia ma anche al termine della stessa cui dovrebbe sempre seguire un'altrettanto accurato monitoraggio dello stato di salute oro-dentale [Kaste et al., 2009].

Un'alta incidenza di anomalie di sviluppo dentali può essere rilevata nei bambini in seguito a differenti tipi di trattamento antineoplastico.

Nei bambini trattati sia con chemioterapia, sia con total body irraggiamento (TBI), il numero dei denti con difetti dello smalto era maggiore rispetto al gruppo di controllo. Il 12% dei bambini irraggiati e l'8% dei bambini con trattamento chemioterapico presentavano ipoplasia dello smalto.

Il trattamento combinato con ciclofosfamide e TBI si associa ad una maggiore frequenza di microdonzia. Inoltre, si evidenziano tra le anomalie di sviluppo: arresto dello sviluppo radicolare con prematura chiusura apicale e radice con canale radicolare conformata a V. Invece, non si evidenziano differenze significative relative al rapporto tra la cronologia di eruzione e l'età dentale in 44 bambini trattati con protocolli chemioterapici comparati con gruppi di controllo.

Per quanto attiene gli effetti sulla crescita cranio-facciale nei bambini trattati con agenti chemioterapici e irraggiamento craniale, studi cefalometrici hanno evidenziato una riduzione significativa dei valori cefalometrici longitudinali comparati con quelli di un gruppo di controllo sano. La lunghezza SN della base cranica anteriore presenta una riduzione dell'11%; l'altezza facciale anteriore NPg si presenta ridotta, così come la lunghezza del corpo mandibolare GoGn. La riduzione della lunghezza delle basi mascellari è circa 4 volte più pronunciata nella mandibola rispetto al mascellare superiore poiché quest'ultimo non presenta una crescita di tipo encondrale.

Il trattamento chemioterapico associato a TBI nei bambini con trapianto di midollo ha come effetto una riduzione dei processi alveolari a livello del gruppo degli incisivi e dei primi molari permanenti inferiori. Maggiore è l'età del paziente al momento dell'irraggiamento minore è la differenza di crescita dell'altezza alveolare comparata con gruppi di controllo. Lo scarso sviluppo dell'altezza alveolare in bambini di età inferiore a 10 anni è attribuibile alle severe alterazioni nello sviluppo dentale conseguenti alla fase di condizionamento con TBI. Di contro, il TBI effettuato nei bambini di 10-11 anni ha solo un effetto marginale sull'altezza dei processi alveolari.

In uno studio di Jaffe N. et al. [2010], su 68 sopravvissuti a lungo termine al cancro infantile, 45 avevano ricevuto irraggiamento maxillo-facciale per il linfoma, la leucemia e il rhabdomiosarcoma.

All'esame clinico le deformità più severe sono state diagnosticate in bambini che avevano ricevuto dosi di irraggiamento maxillo-facciale maggiori ad un'età più precoce.

Le anomalie dentali e maxillo-facciali erano presenti nell'82% dei bambini (in 37 su 45 bambini) e comprendevano:

- a. trisma;
- b. anomalie occlusali;
- c. deformità facciali;
- d. ipoplasia mandibolare sul lato dell'irraggiamento (bambini con linfoma di Hodgkin);
- e. anomalie di sviluppo di radici e di corone;
- f. carie estese (per dosi d'irraggiamento di 45-65 Gray nei bambini con rhabdomiosarcoma).

La soglia per effetti negativi è:

- 4 Gray per i tessuti molli
- 30 Gray per i tessuti scheletrici cranio- facciali.

Effetti della total body irradiation (TBI):

I segni e sintomi di disfunzione cranio mandibolare comprendono:

- a. riduzione del numero di contatti occlusali;
- b. open-bite anteriore;
- c. ridotta capacità di apertura della bocca;
- d. riduzione dei movimenti di traslazione dei condili;
- e. fibrosi dei tessuti connettivi;

Inoltre, in alcuni soggetti è stato associato il trattamento chemio/radio con ormone della crescita (G.H.). Coloro che non avevano ricevuto il G.H. hanno mostrato l'andamento della crescita, sia per quanto riguarda la lunghezza del corpo mandibolare sia per quanto riguarda l'altezza dei processi alveolari inferiori, con significativo rallentamento. Alla fine del trattamento la velocità della crescita rimaneva ancora rallentata. Al contrario, nei bambini trattati col G.H. la crescita era comunque rallentata durante il trattamento chemioterapico, ma riprendeva i suoi ritmi fisiologici alla fine della terapia.

Da questa rassegna emergono i seguenti punti salienti:

1. le terapie di irraggiamento effettuate monolateralmente sulle strutture cranio-maxillo-facciali, sebbene effettuate in casi selezionati, determinano anomalie di sviluppo e deformità ossee unilaterali causando asimmetrie di crescita che richiedono interventi di monitoraggio e follow-up della crescita nonché interventi ortodontici precoci che favoriscono un più corretto sviluppo delle strutture maxillo-facciali. A fine crescita potranno rendersi necessari interventi di chirurgia ricostruttiva per la correzione delle deformità facciali;
2. l'età inferiore ai 5 anni sembra essere quella più a rischio per lo sviluppo delle deformità suddette sia nei bambini che ricevono TBI che nei bambini che ricevono irraggiamento localizzato unilaterale;
3. il deficit di crescita si manifesta completamente solo in seguito al raggiungimento del picco di crescita puberale;
4. i bambini nei gruppi a rischio devono essere monitorati nel tempo, con estrema attenzione anche in merito allo sviluppo degli elementi dentali, dell'occlusione e delle funzioni cranio-mandibolari, provvedendo a trattamenti di profilassi e ad interventi che, effettuati nei tempi adeguati, sono in grado di ridurre le conseguenze della malattia stessa ed anche della sua terapia.

6.3 Odontoiatria preventiva

Studi di coorte [Hutton et al., 2010] hanno dimostrato che gli individui in età evolutiva guariti dal cancro mostrano un marcato aumento dell'incidenza di carie, sia in dentizione decidua sia in dentizione permanente, con incrementi significativi del DMFT. La diminuzione del flusso salivare associata al trattamento chemioterapico concorre ad incrementare tale rischio in quanto induce xerostomia con alterazione della flora orale e stimola l'assunzione compensativa di bevande spesso cariogene.

Numerosi studi [Kaste et al., 2009] sugli effetti a lungo termine del trattamento chemio e radioterapico rilevano un'elevata incidenza di difetti dello smalto quali opacità e ipoplasie. Poiché si tratta di anomalie di struttura acquisite del tessuto dentale rendono maggiormente possibile l'insorgenza di lesione cariosa.

I bambini guariti dal cancro vanno considerati a più alto rischio di carie rispetto alla popolazione generale.

I A

E' doveroso rinforzare l'educazione sanitaria rivolta ai soggetti guariti dal cancro e ai loro genitori/caregivers, tramite adeguate manovre di igiene orale domiciliare e una corretta dieta non cariogena.

I A

Visite programmate prima, durante e dopo il trattamento del cancro dell'infanzia concorrono a prevenire l'insorgenza di lesioni cariose, sì da limitare la necessità di procedure invasive.

Frequenti follow-up odontoiatrici e accurati monitoraggi sono richiesti per consentire una diagnosi precoce delle lesioni cariose.

I A

Le sigillature sono indicate per tutti i bambini, specie per quelli guariti dal cancro manifestatosi durante l'infanzia.

La sigillatura dei solchi e delle fossette della superficie oclusale degli elementi dentali è una metodica della prevenzione della carie conosciuta ed applicata in tutto il mondo ormai da molti decenni [Simonsen 2002, Mejare et al. 2003, Ahovuo-Saloranta et al. 2004, Kitchens 2005, Hiiri et al. 2006].

L'efficacia delle sigillature nel prevenire la carie è massima se il sigillante viene applicato subito dopo l'eruzione dell'elemento dentario.

È necessario prevedere l'applicazione di protocolli e tecniche preventive volte a ridurre l'insorgenza di carie.

I A

6.4 Anomalie dento-facciali

Diversi studi [Estilo et al. 2003; Kaste et al. 2009] suggeriscono che il tipo e la severità delle anomalie dentarie sono correlate allo stadio di sviluppo dentale e cronologico del paziente al momento della terapia, al tipo e alla dose del trattamento.

Il rischio di sviluppare anomalie dentarie aumenta quando l'esposizione ad agenti alchilanti prevede alte dosi cumulative ed avviene ad un'età inferiore ai 5 anni.

L'utilizzo dell'ormone della crescita (G.H.) consente la riduzione di anomalie di crescita facciali.

I bambini guariti dal cancro vanno considerati ad alto rischio di sviluppo di anomalie dentarie.

I A

Bisogna effettuare follow-up programmati nelle fasi di permuta con monitoraggio clinico e controlli radiografici per valutare il pattern di eruzione dentale, gli effetti delle agenesie dentarie, l'arresto di sviluppo radicolare con prematura chiusura apicale e della microdonzia.

I A

Al termine di un trattamento antineoplastico, la necessità di un follow-up odontoiatrico continuo ed attento deve essere enfatizzata ai soggetti guariti dal cancro e ai loro genitori/caregivers in quanto si renderanno necessari interventi di ricostruzione degli elementi dentari malformati con riabilitazione delle funzioni occlusali.

I A

Va preso in considerazione il fatto che i bambini guariti dal cancro presentano una significativa riduzione della curva di crescita nonché anomalie di crescita delle strutture cranio-maxillo-facciali.

I A

Bisogna effettuare interventi di monitoraggio e follow-up della crescita cranio maxillo-facciale, in modo da attuare terapie ortodontiche preventive (intercettiva, ortopedica funzionale e correttiva) volte a migliorare i vettori di crescita delle strutture maxillo-facciali.	I A
I monitoraggi clinici e i records radiografici devono consentire anche la valutazione delle funzioni dell'ATM.	I A
Nei rarissimi casi in cui il paziente sia stato sottoposto ad irraggiamento craniale localizzato e asimmetrico, vanno previsti, a fine crescita, interventi di chirurgia ricostruttiva per la correzione delle deformità facciali.	I A
Per favorire il fisiologico andamento della curva di crescita, al termine del trattamento chemioterapico, è possibile somministrare l'ormone della crescita GH.	I A

7 BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed R., Hassal T., Morland B., Gray J. *Viridans streptococcus bacteremia in children on chemotherapy for cancer: an underestimated problem.* *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20: 439-44.
2. American Academy of Pediatric Dentistry. *Guideline on Dental management of Pediatric Patients receiving Chemotherapy, Hematopoietic Cell Transplantation and/or Radiation.* 2009 Available at: http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_Chemo.pdf.
3. Anirudhan D, Bakhshi S, Xess I, Broor S, Arya LS. *Etiology and outcome of oral mucosal lesions in children on chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia.* *Indian Pediatr* 2008;45:47-51.
4. Antunes H.S., de Sa Ferreira E.M., Dias de Faria L.M., Schirmer M., Rodrigues P-C., Small I-A., Colares M., Bouzas L.F da S., Ferreira C.G. *Streptococcal bacteremia in patients submitted to hematopoietic stem cell transplantation: The role of tooth brushing and use of chlorhexidine.* *Oral Medicine and Pathology* 2010;15:303-9.
5. Aquino VM , Harvey AR, Garvin JH, Godder KT, Nieder ML, Adams RH et al. *A double-blind randomized placebo-controlled study of oral glutamine in the prevention of mucositis in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a pediatric blood and marrow transplant consortium study.* *Bone Marrow Transplant* 2005;36:611-6.
6. Avşar A, Elli M, Darka O, Pinarli G. *Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors.* *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:781-9.
7. Bågesund M, Richter S, Agren B, Ringdén O, Dahllöf G. *Scintigraphic study of the salivary glands in pediatric bone marrow transplantation recipients.* *Bone Marrow Transplant* 2000;26:775-9.
8. Bågesund M, Winiarski J, Dahllöf G. *Subjective xerostomia in long-term surviving children and adolescents after pediatric bone marrow transplantation.* *Transplantation* 2000;69:822-6.
9. Bågesund M, Richter S, Ringdén O, Dahllöf G. *Longitudinal study of parotid and submandibular gland function after total body irradiation in children and adolescents.* *Int J Paediatr Dent* 2007;17:34-40.
10. Belfield PM, Dwyer AA. *Oral complications of childhood cancer and its treatment: current best practice.* *Eur J Cancer* 2004;40:1035-41.
11. Bensinger W, Schubert MM, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG et al. *NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care.* *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:S1-21.

12. Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, Bond SJ. *Radiotherapy-related early morbidity in head and neck cancer: quantitative clinical radiobiology as deduced from the CHART trial*. Radiotherapy & Oncology 2001; 60:123-35.
13. Bergmann O.J., Ellerman-Eriksen S., Mogensen S.C., Ellegaard J. *Acyclovir given as prophylaxis against oral ulcers in acute myeloid leukaemia: randomized, double blind, placebo controlled trial*. BMJ 1995; 310: 1169-72.
14. Berteretche MV, Dalix AM, d'Ornano AM, Bellisle F, Khayat D, Faurion A. *Decreased taste sensitivity in cancer patients under chemotherapy*. Support Care in Cancer 2004;12:571-6.
15. Bolwell BJ, Kalaycio M, Sobecks R, Andresen S, Kuczkowski E, Bernhard L, Lomax R, Kohuth J, Mendiola S, Rybicki L, Pohlman B. *A multivariable analysis of factors influencing mucositis after autologous progenitor cell transplantation*. Bone Marrow Transplant 2002; 30:587-91.
16. Brennan M, Shariff G, Lockhart P, Fox P. *Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials*. Dental Clinics of North America 2002; 46:847-856.
17. Brennan MT, von Bültzingslöwen I, Schubert MM, Keefe D. *Alimentary mucositis: putting the guidelines into practice*. Support Care Cancer 2006;14:573-9.
18. Buchbinder D, Currivan RB, Kaplan AJ, et al. *Mobilization regimes for the prevention of jaw hypomobility in the radiated patient: a comparison of three techniques*. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51:863-867.
19. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3, 2003.
20. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), 2009.
21. Carroll WR, Locher JL, Canon CL, Bohannon IA, McColloch NL, Magnuson JS. *Pretreatment swallowing exercise improve swallow function after chemoradiation*. Laryngoscope, 2008; 118:39-44.
22. Cetiner S, Alpaslan C. *Long-term effects of cancer therapy on dental development: a case report*. J Clin Pediatr Dent 2004;28:351-3.
23. Chen C, Wang R, Cheng S, Chang Y. *Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer*. Journal of Pediatric Oncology Nursing 2004; 21:33-39.
24. Cheng KK. *Oral mucositis: a phenomenological study of pediatric patients' and their parents' prospective and experiences*. Support Care Cancer 2009;17:829-37.
25. Cheng KK, Chang AM, Yuen MP. *Prevention of oral mucositis in paediatric patients treated with chemotherapy; a randomised crossover trial comparing two protocols of oral care*. Eur J Cancer 2004;40:1208-1216.

26. Cheng KKF, Ka Tsui Yuen J. *A Pilot Study of Chlorhexidine and Benzylamine Oral Rinses for the Prevention and Treatment of Irradiation Mucositis in Patients With Head and Neck Cancer*. *Cancer Nursing* 2006;29:423-30.
27. Clarkson J, Worthington H, Eden O. *Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD001973. DOI: 10.1002/14651858.CD001973.pub3.
28. Clarkson J, Worthington H, Eden O. *Interventions for treating oral candidosis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
29. Clarkson J, Worthington H, Eden T. *Interventions for preventing oral candidosis for patients with cancer receiving treatment*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD003807. DOI: 10.1002/14651858.CD003807. pub3.
30. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. *Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007;2, CD001973
31. Collard M, Hunter M. *Oral and dental care in acute lymphoblastic leukaemia: a survey of United Kingdom Children's Cancer Study Group Centres*. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2001;11:347-351.
32. Comeau TB, Epstein JB, Migas C. *Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge*. *Support Care Cancer* 2001;9:575-80.
33. Costa EMM, Fernandes MZ, Quinder LB, de Souza LB, Pinto LP. *Evaluation of an oral preventive protocol in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Pesqui Odontol Bras* 2003;17:147-50.
34. Cubukcu CE, Günes AM. *Caries experience of leukemic children during intensive course of chemotherapy*. *J Clin Pediatric Dent* 2008;32:155-8.
35. Cubukcu CE, Günes AM. *Childhood leukaemia: experiences of children and attitudes of parents on dental care*. *Eur J Cancer Care* 2008;17:285-9.
36. D'Hondt L, Lonchay C, Marc A, Canon JL. *Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments*. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2006;2:159-168.
37. Damon LE, Johnston LJ, Ries CA, Rugo HS, Case D, Ault K, Linker CA. *Treatment of acute leukemia with idarubicin, etoposide and cytarabine (IDEA). A randomized study of etoposide schedule*. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53:468-74.
38. Davies A, Shorthose K. *Parasympathomimetic drugs for the treatment of salivary gland dysfunction due to radiotherapy*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD003782. DOI: 10.1002/14651858.CD003782.pub2.
39. de Fonseca MA. *Dental care of the pediatric cancer patient*. *Pediatr Dent* 2004;26:53-7.
40. De Oliveira Lula EC, Coelho Alves CM, Ferreira Lopes F Amaral Pereira AL. *Chemotherapy-induced oral complications in leukemic patients*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1681-5.

41. Dijkstra PU, Kalk WW, Roodenburg JL. *Trismus in head and neck oncology: a systematic review*. Oral Oncol 2004;40:879-89.
42. Dijkstra PU, Sterken DG, Peter R, et al. *Exercise therapy for trismus in head and neck cancer*. Oral Oncol 2007;43:389-394.
43. Djuric M., Jankovic L., Jovanovic T., Pavlica D., Brkic S., Knezevic A., Markovic D., Milasin J. *Prevalence of oral herpes simplex virus reactivation in cancer patients: a comparison of different techniques of viral detection*. J Oral Pathol Med, 2009;38:167-173.
44. Dodd M, Miaskowski C, Dibble S, Paul S, MacPhail L, Greenspan D, Shiba G. *Factors influencing oral mucositis in patients receiving chemotherapy*. Cancer Practice 2000;8:291-297.
45. Dodd MJ, Dibble SL, Miaskowski C, MacPhail L, Greenspan D, Paul SM, Shiba G, Larson P. *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; 90:39-47.
46. Epstein JB, Schubert MM. *Managing pain in mucositis*. Semin Oncol Nurs 2004;20:30-7.
47. Estilo CL, Huryn JM, Kraus DH, Sklar CA, Wexler LH, Wolden SL, Zlotolow IM. *Effects of therapy on dentofacial development in long-term survivors of head and neck rhabdomyosarcoma: the memorial sloan-kettering cancer center experience*. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:215-22.
48. Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M, Andresen S, Kuczkowski E, Pohlman B, Sobecks R, Sweetenham J, Bolwell B. *Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies*. Br J Haematol 2006; 135:374-81.
49. Fulton J, Middleton G, McPhail J. *Management of oral complications*. Seminars in Oncology Nursing 2002; 18:28-35.
50. Gandemer V, Le Deley MC, Dollfus C, Auvrignon A, Bonnaure-Mallet M, Duval M, De Lumley L, Hartmann O, Mechinaud F, Sirvent N, Orbach D, Doireau V, Boutard P, Dalle JH, Reguerre Y, Pautard B, Aubier F, Schneider P, Suc A, Couillaut G, Schmitt C. *Multicenter randomized trial of chewing gum for preventing oral mucositis in children receiving chemotherapy*. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29:86-94.
51. Gatta G CR, Coleman MP, Ries LA, Berrino F. *Childhood cancer survival in Europe and the United States*. Cancer 2002;95:1767-72.
52. Gibson F, Cargill J, Allison J, Begent J, Cole S, Stone J, Lucas V. *Establishing content validity of the oral assessment guide in children and young people*. Eur J Cancer 2006; 42:1817-25.
53. Gibson F. *Best practice in oral care for children and young people being treated for cancer: can we achieve consensus?* European J Cancer 2004;40:1109–10.
54. Glenny A, Fernandez Mauleffinch L, Pavitt S, Walsh TJ. *Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer*. Cochrane Database of

Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD006706. DOI: 10.1002/14651858.CD006706.pub2.

55. Glenny AM, Gibson F, Auld E, Coulson S, Clarkson JE, Craig JV, Eden OB, Worthington HV, Pizer B; UKCCSG-PONF Mouth Care Group. *A survey of current practice with regard to oral care for children being treated for cancer.* Eur J Cancer. 2004;40:1217-24.
56. Glenny AM, Gibson F, Auld E, Coulson S, Clarkson JE, Craig JV, Eden OB, Khalid T, Worthington HV, Pizer B. On behalf of the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG)/Paediatric Oncology Nurses Forum's (CCLG-PONF) Mouth Care Group. *The development of evidence-based guidelines on mouth care for children, teenagers and young adults treated for cancer.* Eur J Cancer 2010;46:1399-412.
57. Graber CJ, de Almeida KN, Atkinson JC, Javaheri D, Fukuda CD, Gill VJ, Barrett AJ, Bennett JE. *Dental health and viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients.* Bone Marrow Transplant 2001;27:537-42.
58. Graziano JE. *Evaluation and management of orofaryngeal dysphagia in head and neck cancer.* Cancer Control 2002; 9:400-9.
59. 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;12:141-52.
60. Harris DJ, Knobf MT. *Assessing and managing chemotherapy-induced mucositis pain.* Clin J Oncol Nurs 2004; 8:622-8.
61. Harris DJ. *Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management.* Ther Clin Risk Manag 2006;2:251-8.
62. Hawthorne M, Sullivan K. *Pilocarpine for radiation-induced xerostomia in head and neck cancer.* International Journal of Palliative Nursing 2000;6:228-232.
63. Hodson D, Haines T, Berry M, Johnston M, and the Head and Neck Cancer Disease Site Group. *Symptomatic treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients.* Ontario: Cancer Care Ontario, 2000.
64. Hogan R. *Implementation of an oral care protocol and its effects on oral mucositis.* J Pediatr Oncol Nurs 2009;26:125-35.
65. Hong CH, da Fonseca M. *Considerations in the Pediatric Population with Cancer.* Dent Clin N Am 2008;52:155-181.
66. Hong JH, Omur-Ozbek P, Stanek BT, Dietrich AM, Duncan SE, Lee YW, Lesser G. *Taste and odor abnormalities in cancer patients.* J Support Oncol 2009;7:58-65.
67. Hutton A, Bradwell M, English M, Chapple I. *The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma.* Int J Paed Dent 2010;20:15-23.
68. Jaffe N. *Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. The American experience.* Cancer Treat Res. 2010;152:239-62.

69. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. *Cancer statistics, 2007*. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
70. Kam MK, Leung SF, Zee B, Chau RM, Suen JJ, Mo F, Lai M, Ho R, Cheung KY, Yu BK, Chiu SK, Choi PH, Teo PM, Kwan WH, Chan AT. Kam MK, Leung SF, Zee B, et al. *Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients*. J Clin Oncol 2007; 25: 4873–79.
71. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi RJ, Yeazel M, Beiraghi S, Hudson MM, Sklar CA, Robison LL, Baker KS. *Impact of Radiation and Chemotherapy on Risk of Dental Abnormalities*. A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer 2009;115:5817-27.
72. Kaya Z., Gursel T., Kocak U., Zyra Aral Y., Kalkanci A. *Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis*. Pediatr Blood Cancer 2009; 52: 470-475.
73. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. *Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis*. Cancer 2007;109:820-31.
74. Kuhn A, Porto FA, Miraglia P, Brunetto AL. *Low-level infrared laser therapy in chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial in children*. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:33-7.
75. Kulbersh BD, Rosenthal EL, McGrew BM, Duncan RD, McColloch NL, Carroll WR, Magnuson JS. *Pretreatment, preoperative swallowing exercise may improve Dysphagia quality of life*. Laryngoscope 2006; 116:883-7.
76. Kushner JA, Lawrence HP, Shoal I, Kiss TL, Devins GM, Lee L, Tenenbaum HC. *Development and validation of a Patient-Reported Oral Mucositis Symptom (PROMS) scale*. J Can Dent Assoc 2008;74:59.
77. Lark RL, Mc Neil SA, Vander Hyde K, et al. *Risk factors for anaerobic blood stream infections in bone marrow transplant recipients*. Clin Infect Dis 2001;33:338–43.
78. Maciel JCC, Galvão de Castro Jr C, Lunardi Brunetto A, Pons Di Leone L, Dias da Silveira HE. *Oral Health and Dental Anomalies in Patients Treated for Leukemia in Childhood and Adolescence*. Pediatr Blood Cancer 2009;53:361–5.
79. Majorana A, Schubert MM, Porta F, Ugazio AG, Sapelli PL. *Oral complications of pediatric hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management*. Support Care Cancer 2000;8:353-65.
80. Marron A, Carratalà J, González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Alcaide F, Gudiol F.. *Serious complications of bacteremia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with cancer*. Clin Infect Dis 2000;31:1126–30.

81. MASCC – *Guideline on mucositis care*. 2009 Available at: <http://www.mascc.org>
82. McGuire DB, Peterson DE, Muller S, Owen DC, Slemmons MF, Schubert MM. *The 20 item oral mucositis index: reliability and validity in bone marrow and stem cell transplant patients*. *Cancer Invest* 2002;20:893-903.
83. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert MM. *The role of alternative and natural agents, cryotherapy and/or laser for management of alimentary mucositis*. *Support Care Cancer* 2006;14:533-540.
84. Miller M, Kearney N. *Oral care for patients with cancer: a review of the literature*. *Cancer Nursing* 2001;24:241-254.
85. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. *Dental abnormalities after pediatric bone marrow transplantation*. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:725-9.
86. Minicucci EM, Lopes LF, Crocci AJ. *Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukaemia*. *Leuk Res* 2003;27:45-50.
87. Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ, Pelzer HJ, Argiris A, Vokes EE, Rademaker A, Logemann JA. *Swallowing dysfunction: Preventative and rehabilitation strategies in patients with head and neck cancers treated with surgery, radiotherapy and chemotherapy – A critical review*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003;57:1219-1230.
88. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, Ship JA, Eisbruch A. *Dose-effect relationships for the submandibular glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 373–82.
89. Murphy BA, Beaumont JL, Isitt J, Garden AS, Gwede CK, Trotti AM, Meredith RF, Epstein JB, Le QT, Brizel DM, Bellm LA, Wells N, Cella D. *Mucositis-related morbidity and resource utilization in head and neck cancer patients receiving radiation therapy with or without chemotherapy*. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:522-32.
90. Ohnmacht G, Phan G, Mavroukakis S, Steinberg S, Shea Y, Witebsky F, McIntyre L, Goodwin R, Muehlbauer P, Morton K, Rogers-Freezer L, Seipp C, Rosenberg S, Marincola F. *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the effect of nystatin on the development of oral irritation in patients receiving high-dose intravenous interleukin-2*. *Journal of Immunotherapy* 2001; 24:188-192.
91. Ohrn K, Wahlin Y, Sjoden P. *Oral care in cancer nursing*. *European Journal of Cancer Care* 2000; 9:22-29.
92. Ohrn KE, Wahlin YB, Sjoden PO. *Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications*. *Support Care Cancer* 2001; 9:247-57.
93. Olson K, Hanson J, Hamilton J, Stacey D, Eades M, Gue D, Plummer H, Janes K, Fitch M, Bakker D, Baker P, Oliver C. *Assessing the reliability and validity of the revised WCCNR*

- stomatitis staging system for cancer therapy-induced stomatitis*. *Can Oncol Nurs J* 2004; 14:168-74.
94. Pereira Pinto L, de Souza LB, Gordón-Núñez MA, Soares RC, de Brito Costa EM, de Aquino AR, Fernandes MZ. *Prevention of oral lesions in children with acute lymphoblastic leukemia*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1847-51.
95. Peterson DE. *New strategies for management of oral mucositis in cancer patients*. *J Support Oncol* 2006;4:9-13.
96. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, Doelken G, Kramer A. *Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study*. *J Hosp Infect* 2003;53:283-91.
97. Potting CM, Blijlevens NA, Donnelly JP, Feuth T, Van Achterberg T. *A scoring system for the assessment of oral mucositis in daily nursing practice*. *Eur J Cancer Care* 2006;15:228-34.
98. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. *Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:981-91.
99. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Bresters D, Stern-Zivan L. *Oral complications in children with cancer*. *Eur J Paediatric Dent* 2005;3:3-12.
100. Redding SW. *Cancer therapy-related oral mucositis*. *Dent Educ* 2005;69:919-29.
101. Rosenthal D, Lewin JS, Eisbruch A. *Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer*. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24:2636-43.
102. Rosenthal DI, Mendoza TR, Chambers MS, Asper JA, Gning I, Kies MS, Weber RS, Lewin JS, Garden AS, Ang KK, X SW, Cleeland CS. *Measuring head and neck cancer symptom burden: the development and validation of the M. D. Anderson symptom inventory, head and neck module*. *Head Neck* 2007;29:923-31.
103. Scully C, Sonis S, Diz PD. *Oral mucositis*. *Oral Dis* 2006;12:229-41.
104. Skolin I, Wahlin YB, Broman DA, Koivisto Hursti UK, Vikström Larsson M, Hernell O. *Altered food intake and taste perception in children with cancer after start of chemotherapy: perspectives of children, parents and nurses*. *Support Care Cancer* 2006;14:369-78.
105. Sonis S, Treister N, Chawla S, Demetri G, Haluska F. *Preliminary characterization of oral lesions associated with inhibitors of mammalian target of rapamycin in cancer patients*. *Cancer* 2010;116:210-5.
106. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; 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;100:1995-2025.

107. Sonis ST. *Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis*. Oral Oncol 2009;45:1015-20.
108. Sonis ST. *The pathobiology of mucositis*. Nat Rev Cancer 2004;4:277-284.
109. Stiff PJ, Erder H, Bensinger WI, Emmanouilides C, Gentile T, Isitt J, Lu ZJ, Spielberger R. *Reliability and validity of a patient self-administered daily questionnaire to assess impact of oral mucositis (OM) on pain and daily functioning in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)*. Bone Marrow Transplant 2006;37:393-401.
110. Sung L, Tomlinson GA, Greenberg ML, Koren G, Judd P, Ota S. *Validation of the oral mucositis assessment scale in pediatric cancer*. Pediatr Blood Cancer 2007;49:149-153.
111. Sutherland S, Browman G. *Prophylaxis of oral mucositis in irradiated head-and-neck cancer patients: a proposed classification scheme of interventions and meta-analysis of randomized controlled trials*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 2001; 49:917-930.
112. Tavender E, Davies A, Glenny A. *Pharmacological interventions for preventing salivary gland dysfunction following radiotherapy (Protocol)*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD004940. DOI: 10.1002/14651858.CD004940.
113. Tomlinson D, Gibson F, Treister N, Baggott C, Judd P, Hendershot E, Maloney AM, Doyle J, Feldman B, Kwong K. *Understandability, content validity, and overall acceptability of the Children's International Mucositis Evaluation Scale (ChIMES): child and parent reporting*. J pediatr Hematol Oncol 2009;31:416-23.
114. Tomlinson D, Judd P, Hendershot E, Maloney AM, Sung L. *Measurement of oral mucositis in children: a review of the literature*. Support Care Cancer 2007;15:1251-8.
115. Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W, Curran W. *Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47:13-47.
116. Turhal NS, Erdal S, Karacay S. *Efficacy of treatment to relieve mucositis-induced discomfort*. Supportive Care in Cancer 2000;8:55-8.
117. van Vliet MJ, Tissing WJ, Rings EH, Koetse HA, Stellaard F, Kamps WA, de Bont ES. *Citrulline as a marker for chemotherapy induced mucosal barrier injury in pediatric patients*. Pediatr Blood Cancer 2009;53:1188-94.
118. Vasconcelos NP, Caran EM, Lee ML, Lopes NN, Weiler RM. *Dental maturity assessment in children with acute lymphoblastic leukemia after cancer therapy*. Sci Int 2009;184:10-4.
119. Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, Kaste SC. *Dental abnormalities after bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplantation 2005;36:725-729.
120. Vaughan MD, Rowland CC, Tong X, Srivastava DK, Hale GA, Rochester R, Kaste SC. *Dental abnormalities in children after chemotherapy treatment for acute lymphoid leukemia*. Leuk Res 2003;27:45-50.

121. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, Morgenstern GR, Chang J, Bloor R, Fraser CJ, Scarffe JH. *Prospective evaluation of oral mucositis in patient receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue*. Brit J Haematol 2000;110:292-299.
122. Wogelius P, Dahllöf G, Gorst-Rasmussen A, Soresen HT, Rosthoj S, Poulsen S. *A Population-Based Observational Study of Dental Caries Among Survivors of Childhood Cancer*. Pediatr Blood Cancer 2008;50:1221–1226.
123. Wojtaszek C. *Management of chemotherapy-induced stomatitis*. Clinical Journal of Oncology Nursing 2000;4:263–270.
124. Worthington H, Clarkson J, Eden O. *Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD000978. DOI: 10.1002/14651858.CD000978.pub3. .
125. Worthington H, Clarkson J, Eden O. *Interventions for preventing oral candidosis for patients with cancer receiving treatment (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software.
126. Worthington H, Clarkson J, Eden T. *Interventions for treating oral candidosis for patients with cancer receiving treatment*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. Art. No.: CD001972. DOI: 10.1002/14651858.CD001972. pub3.
127. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. *Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment*. Cochrane Database Syst Rev 2006;2 CD000978.
128. Yamagata K, Onizawa K, Yoshida K, Kojima Y, Koike K, Tsuchida M. *Dental management of pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplant*. Pediatr Hematol Oncol 2006;23:541-8.
129. Zarina RS, Nik-Hussein NN. *Dental abnormalities of a long-term survivor of a childhood hematological malignancy: literature review and report of a case*. J Clin Pediatr Dent 2005;29:167-74.