

구강 냉동 요법의 항암 치료 유발성 구내염에 대한 예방 효과

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

변 정 란 · 김 지 선 · 이 순 남

= Abstract =

Inhibition of Anticancer Chemotherapy-induced Stomatitis by Oral Cryotherapy

Jung Lan Byun, M.D., Ji Sun Kim, M.D. and Soon Nam Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Oral mucositis is a major dose-limiting toxicity associated with anticancer chemotherapy. Oral cryotherapy has been known to induce local vasoconstriction with subsequent reduction of blood flow in oral mucosa. This study was performed to see the effects of oral cryotherapy on oral mucositis during anticancer therapy. We studied twenty-six patients with various malignancies who were treated by anticancer drugs with or without oral cryotherapy in sequence. The severity of mucositis was evaluated and graded on 0~4 scales by attending physicians and patients themselves.

The results were as follows: Oral mucositis was seen 26.9% of patients with cryotherapy compare to 50% without cryotherapy and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). Oral cryotherapy also reduced the severity of oral mucositis in 11 out of 13 patients with oral mucositis ($p < 0.01$).

In conclusion, oral cryotherapy reduced the incidence and severity of oral mucositis in patients treated with anticancer chemotherapy. Further studies with larger sample of cases according to dose and type of chemotherapeutic agents will be necessary.

Key Words: Chemotherapy, Stomatitis, Oral cryotherapy

서 론

종양 환자의 항암제 치료에 있어서 약제에 의해 발생하는 부작용들은 항암 치료의 가장 큰 제한점으로

지적되어 왔다. 각 항암제는 그 약물의 특성에 따라서 오심, 구토, 골수 억제 작용 및 간, 심장, 신기능의 손상과 같은 다양한 부작용을 나타내는데, 거의 모든 항암제에서 공통적으로 나타나는 부작용 중의 하나가 점막염으로서 그 독성의 정도는 투여 용량과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다¹⁻⁹⁾. 이러한 점막염의 항암제 자체의 세포 독성 작용이나, 암세포와 같이 세포 분열의 속도가 빠르고 대사가 왕성한 세포에 대한

*본 논문의 요지는 1992년 대한내과학회 추계학술대회에서 발표하였음.

항대사 작용 및 영양소의 부족 등에 의해 발생하게 된다¹⁰⁾. 그 중에서도 항대사 작용에 의해서 항암 효과를 나타내는 약제들은 신체내에서 세포분열 속도가 상대적으로 매우 빠른 구강 내의 점막 세포들에서 흡수되어 구내염을 일으키는데, 이 경우에 통증이 매우 심하고 이에 따르는 이차적인 음식물 섭취의 장애로 인한 영양 상태 불량을 가져오기도 한다. 또한 점막이 손상된 부위에서 유발된 국소감염증은 때로 환자의 생명을 위협하는 전신적인 감염증으로 발전하며, 심한 경우에는 항암제의 용량 감소 및 다음 주기의 항암 치료를 지연시키거나 환자가 더 이상의 치료를 기피하는 원인이 되기도 한다.

항암 치료에 의해 유발되는 구내염은 이와 같이 항암제 치료의 심각한 부작용으로 대두되어 왔으며, 이전까지는 일단 구내염이 발생한 후에 단순히 통증을 완화시키기 위한 치료로서 국소 마취제 및 Orabase 등의 국소 도포제를 투여하거나 점막 조직이 완전히 회복될 때까지의 이차적인 감염증 방지 등 고식적인 방법들이 주로 시행되어져 왔으나¹¹⁾, 점막염을 보다 효과적으로 예방하기 위한 많은 연구들이 진행되면서 각 약제들의 특성 및 약리작용에 기초한 여러 방법들이 예방적인 치료로 응용되어져서 많은 효과를 얻고 있다¹¹⁻²⁵⁾. 이러한 노력의 하나로서 신체중 세포 분열 속도가 빨라서 항암제의 독성이 심하게 나타나는 조직에 국소 저온 상태를 유지하여 항암 치료에 의해 유발되는 점막염을 감소시켜 보려는 연구가 시행되어졌는데^{18, 19, 21-23)}, 이것은 5-fluorouracil이나 methotrexate와 같이 상대적으로 혈장 내의 반감기가 짧은 약물을 투여하는 동안에²⁰⁾ 국소적인 혈관 수축으로 혈류를 감소시켜 이러한 세포들로 가는 항암제의 용량을 감소시켜 약제의 독성을 줄이고자 하는 것이다. 이에 저자들은 항암제 치료로 가장 흔하게 발생하는 부작용인 구내염을, 구강 냉동요법을 시행함으로써 예방 혹은 그 빈도나 정도를 감소시킬 수 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

xate와 같이 상대적으로 혈장 내의 반감기가 짧은 약물을 투여하는 동안에²⁰⁾ 국소적인 혈관 수축으로 혈류를 감소시켜 이러한 세포들로 가는 항암제의 용량을 감소시켜 약제의 독성을 줄이고자 하는 것이다. 이에 저자들은 항암제 치료로 가장 흔하게 발생하는 부작용인 구내염을, 구강 냉동요법을 시행함으로써 예방 혹은 그 빈도나 정도를 감소시킬 수 있는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

연구 대상은 이화대학병원 내과의 외래 및 입원 환자 중에서 비관혈적 및 관혈적 방법으로 암의 조직학적 진단 및 병기가 결정되어 항암 치료를 받은 환자 26명을 대상으로 하였다. 각 환자들은 선행 치료에 의해 유발된 점막염 및 기타 독성에서 완전히 회복된 경우로서, 환자 스스로가 경구 투여가 가능한 환자들을 대상으로 연구를 시행하였다. 대상 환자의 연령 분포는 19~74세로서 중앙 연령은 55세였고, 성별로는 남자가 19예, 여자가 7예였다. 원발 종양의 부위에 따르는 환자 분포는 소화기계의 선암이 9예로서 가장 많았고, 그 외에 폐암이 5예, 두경부암이 3예, 혈액종양이 3예, 간암이 2예, 그외에 요도암, 유방암, 흉선암 등이었다. 각 환자에게 투여한 항암제의 종류는 대부분의 환자에서 종양의 특성 및 환자의 상태를 고려하여 여러 약제의 병합 화학 요법을 시행하였으나, 그 중에서

Table 1. Patient characteristics

Eligible patients(n)	26	
Male/Female(n)	19/7	
Median age in yr(range)	55(19~74)	
ECOG performance status	0~2	
Primary site of tumor(n/drug)		
GI tract	9	ADR/5-FU/MTX
Lung	5	ADR/5-FU/MTX
Head and Neck	3	5-FU/MTX
Hepatoma	2	ADR/5-FU
Hematologic malignancies	3	ADR/MTX
Others	4	ADR/MTX

Abbreviations are: ADR, adriamycin; 5-FU, 5-fluorouracil; MTX, methotrexate.

특히 점막염의 발생 빈도가 높고 혈중 반감기가 짧아서 국소 냉동 요법이 효과가 있으리라고 기대되는 adriamycin, 5-fluorouracil, methotrexate를 위주로 그 결과를 관찰하였다(Table 1).

2) 방 법

모든 대상 환자는 연구 기간 중 첫 번 항암 요법 시에는 항암제 정맥 주사를 시작하기 전 30분부터 끝난 후 30분까지 환자가 작은 얼음 조각을 입에 물고 완전히 녹지 않도록 계속해서 새로운 얼음 조각을 입에 넣어 구강 내의 저체온 상태를 유지하게 하였다. 3~4주 주기의 항암 치료에 있어서 그 다음 항암 요법 시에는 구강 냉동 요법을 병용하지 않고 첫 번 주기와 동일한 약제를 동일한 용량을 사용하여 항암 치료를 시행해서 구내염의 발생 빈도 및 그 정도를 비교하였다. 모든 항암제는 직접 정주하는 방법으로 투여하였고, 틀니 착용 유무 및 흡연의 여부는 판정 기준의 비교에 넣지 않았다. 구내염의 정도는 환자의 자각 증상과 세계보건기구에서 추천한 방식에 맞추어 환자자신과 주치의가 판정하여 결정하도록 하였다(Table 2). 자료의 분석은 구내염의 빈도에 있어서는 χ^2 -test를, 구내염의 정도에 있어서는 paired t-test를 이용하여 검증하였다.

결 과

1) 구내염의 빈도

구강 냉동 요법을 병용하지 않고 항암 치료만 시행한 경우에는 총 26예 중 13예(50%)에서 구내염이 발생하였다. 구강 냉동 요법을 병용한 경우에는 26예 중 7예(26.9%)에서 구내염이 발생하여 구강 냉동 요법을 병용하는 경우에 구내염의 빈도가 의의있게 감소하였다($p < 0.05$)(Table 3). 사용한 약제의 종류와 환자의 성별 및 연령, 암의 조직학적 특성에 따르는 구내염 발생 빈도의 차이는 없었다.

2) 구내염의 정도

구강 냉동 요법없이 항암 치료만을 한 경우에 1등급의 점막염이 8예(30.8%)에서 발생하였고, 2등급의 점막염이 4예(15.4%)에서, 3등급의 점막염이 1예(3.8%)에서 발생하였다. 구강 냉동 요법을 병용한 경우에는

Table 2. Guidelines for physicians mucositis grading

Grade	Degree of toxicity
0	No toxicity
1	Painless ulcers, erythema or mild soreness
2	Painful erythema, edema, or ulcers but can eat
3	Painful erythema, edema, or ulcers and cannot eat
4	Requires parenteral or enteral support

Table 3. Chemotherapy induced mucositis

	Control(%)	Cryotherapy(%)
Mucositis(+)	13(50.0)	7(26.9)*
Mucositis(-)	13(50.0)	19(73.1)
Total	26(100.0)	26(100.0)

*: $p < 0.05$

Table 4. Judged mucositis

Mucositis grade	Control(%)	Cryotherapy(%)
0	13(50.0)	19(73.1)
1	8(30.8)	7(26.9)
2	4(15.4)	0 (0.0)
3	1 (3.8)	0 (0.0)
4	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	26(100)	26(100)

Mean score	0.73	0.27*
------------	------	-------

* $p < 0.01$

점막염이 발생하지 않았던 경우가 19예(73.1%)였으며, 1등급의 점막염이 7예(26.9%)에서 발생하였고, 그 이상의 심한 점막염은 관찰되지 않았다. 구강 냉동 요법을 병용하지 않았던 경우에 구내염이 발생한 13예의 환자중 11예에서 그 정도에 있어서의 호전이 있었고, 각 경우에 구내염의 평균 등급은 각각 0.73과 0.27이었다($p < 0.01$)(Table 4).

그 외에 국소 냉동 요법 자체로 인한 부작용으로서 환자들은 일시적인 구강 점막의 감각 마비나 한기 등을 호소하였으나 이들은 구강 냉동 요법 후에 곧 소실

되었다.

고 안

항암 치료의 부작용으로 발생하는 구강내 점막염은 통증이 매우 심하고 환자로 하여금 일시적으로 음식물 섭취에 있어 장애를 가져오기 때문에 글루코수 억제 부작용 등의 다른 독성에 비해 환자 자신이 직접적으로 심하게 고통을 느끼며, 예정된 주기의 항암치료를 시행하지 못하게 되는 주된 원인 중의 하나이다. 그러나 현재까지 이러한 항암치료에 의해 유발되는 점막염에 대한 효과적인 예방법은 개발되지 못하였다.

항암 치료에 의해 유발되는 점막염의 병인에 대해서는 아직 완전히 밝혀지지 않았다. 이러한 점막염이 항암제 투여 용량과 밀접한 관계를 가지고 있는 주요 용량 의존성 독작용이라는 것은 그 동안의 많은 연구들에 의해 입증되었으나, 혈중의 항암제의 농도에 세포가 노출됨에 의해서만 점막염이 발생한다고 가정하면 동일한 환자에서는 일정한 정도의 점막염만이 발생되어야 하나 환자에 따라서는 정상 점막에서 산재하는 여러 등급의 점막염이 발생하기도 한다. 따라서 거기에는 약제의 약동학적 특성 및 그 대사 산물의 작용, 한계 용량과의 관계, 이차적인 영양 결핍 상태 등이 관여하며, 그 이외에 이러한 인자들과 무관한 기타 다른 보조적인 요인들의 영향이 있을 것으로 추측되나 그 중 확실한 인정된 것은 없다^{10, 12)}. 그러므로 그 동안 이들 점막염의 병인과 관련된 요인에 관한 연구와 이를 효과적으로 예방하려는 많은 시도가 있어 왔다. Fox 등은 고용량의 fluorouracil에 의해 발생하는 세포 독성에 관한 연구에서 allopurinol의 주요 대사 산물인 oxypurinol이 orotate phosphoribosyl-transferase와 thymidine phosphorylase를 억제함에 의해서 fluorouracil의 독성 대사 산물인 FdUMP(5-fluorodeoxyuridine monophosphate)와 FUTP(5-fluorouridine triphosphate)를 감소시켜 투여 허용량을 두 배 이상 증가시키므로써 항암 효과를 증대시킬 수 있다고 보고하였다¹³⁾. 그와 유사하게 pyrimidine 합성의 최종 효소 단계인 orotidylate decarboxylase의 작용에 대한 allopurinol의 영향에 대해 보고하면서 allopurinol을 병용하여 투여함으로써 5-fluorouracil의 투여 허용량 및 시간을

4배까지 증가시킬 수 있다고 하였고^{14, 15)}, Clark 등도 allopurinol의 구강 세척에 의해 5-fluorouracil 사용 후에 생기는 점막염의 빈도와 그 심한 정도가 의의있게 줄어들었음을 보고하였다¹⁶⁾. 그러나 Loprinzi 등은 이러한 이론에도 불구하고 실제로 임상적으로는 allopurinol의 구강 세척에 의해 점막염의 예방 효과를 입증할 수는 없다고 하였다¹⁷⁾.

저체온을 유발하여 국소적인 부작용을 줄이려는 시도는 adriamycin을 사용하는 환자에서 처음 보고되었는데, 항암 치료 중에 계속 "Ice turban"을 쓰고서 두피를 냉각시켜 탈모를 예방하려는 것이다²¹⁾. 이 두피 냉각법의 원리는 구강 냉동 요법과 마찬가지로 국소 저체온을 유발함에 의해 혈관 수축을 일으켜 두피의 모낭으로 가는 약의 용량을 감소시키고 동시에 모낭 세포의 대사를 억제하여 약물의 세포 독성 효과를 낮추고자 하는 것이다. 또한 adriamycin은 그 약동학에 있어서 대사과정이 온도에 민감한 에너지 의존성 수송 과정을 거쳐 세포에 흡수되어 치료 농도가 유지되는 것도 국소 저체온법의 이론적인 근거가 된다^{20, 26)}. Luce 등은 두피에 직접 차가운 공기를 쏘임으로써 15명 중 12명에서 효과적으로 adriamycin에 의해 유발되는 탈모를 방지할 수 있었다고 보고하였고^{18, 22)} Dean 등은 그와 유사한 보고에서 이러한 저체온 유지 시간을 길게 할수록 그 결과가 좋다고 하였다¹⁹⁾. Edelstyn 등도 adriamycin은 비교적 혈중 반감기가 길지만 최고 혈중 농도는 첫 분포기 동안에 일시적이고 그 후 30분 이내에 곧 소실되므로^{4, 20)}, 국소적인 세포 독성을 나타내는 농도가 최고에 도달하는 임계 시각에 국소 저체온법을 적절히 시행하여 동일한 효과를 얻었음을 보고하였다²¹⁾. Mahood 등은 5-fluorouracil을 사용하는 환자에서 구강 냉동 요법을 병용한 경우에 구내염의 정도가 의의있게 감소하였음을 보고하고 이를 제제로 항암 요법을 시행할 경우에 항상 구강 냉동 요법을 하도록 조언하고 있다²³⁾. 본 연구에서는 점막염의 발생 빈도가 높은 5-fluorouracil, adriamycin, methotrexate 등의 병합 화학 요법에서 구강 냉동 요법 병용시에 그 빈도의 감소를 보이고 있으며, 그 정도에 있어서도 의미있는 감소를 보였다. 또한 본 연구에서 환자 각 개인에 있어서는 두 항암 주기에 동일한 용량의 약제를 사용하였으므로 저용량의 약제를 투여한 것이 두 치료 주기 사이에 있어

서의 점막염의 정도와 빈도의 차이를 발생시키지는 않았을 것으로 추측된다.

점막 세포가 일단 한 번 항암 치료에 의해 손상받은 후에는 완전히 회복된다 해도, 반복적인 항암제 투여에 대한 손상의 역치가 감소되고 그 회복이 지연되므로 두 번째 주기에는 냉동 요법을 시행하였다 해도 첫 번째 치료후보다는 구내염의 정도가 심할 수 있으므로 이에 의하여 결과에 있어서 오차가 있을 수 있어 각 주기의 항암 치료에서 구강냉동 요법의 병용을 무작위로 시행함으로써 보다 정확한 결과를 기대할 수 있다. 그러나 본 연구에서는 첫 번째 주기에는 국소 구강냉동요법을 시행하지 않고 항암 치료만을 한 경우에 구내염이 심하여 동일한 치료가 불가능하거나 환자가 더 이상의 치료를 거부하여 대상 환자가 선택될 가능성이 있으므로 임플적으로 첫 번째 주기에 국소 냉동요법을 시행하였다.

그 외에 약물의 약동학에 근거를 둔 다른 점막염의 예방법들로는 adriamycin이 DNA의 이중 나선 구조 사이에 유리기(free radical)를 끼워 넣어 이중 구조를 파괴시킴에 의해서 세포 독성을 나타내므로 vitamin E를 free radical scavenger로 투여하여 그 독성을 줄여보려는 시도가 있었다²⁴⁾. Venoruton (hydroxyethylruticidic compounds)도 superoxide dismutase나 catalase와 유사한 작용으로 항산화 효과를 나타냄에 의해서 혹은 면역 체계에 대한 간접적인 효과에 의해 adriamycin투여와 병용 시에 CDF1 mice의 점막염을 감소시키고 점막 세포의 생존 기간을 증가시킨다는 보고가 있다²⁵⁾. Methotrexate로 치료시의 구내염에 대한 구강 냉동 요법이나 다른 예방법에 대해서는 아직까지 발표된 바 없지만 엽산 길항제인 leucovorin(N-5-formyltetrahydrofolic acid)을 사용하여 골수 세포 및 소화기 내피 세포에 대한 독성을 줄여보려는 연구가 시행되었고²⁶⁾ 고용량의 methotrexate치료시 leucovorin투여로 골수 억제 작용 및 점막염이 유의적으로 감소되었다는 보고가 있다¹¹⁾. Sucralfate는 sucrose sulfate의 aluminum salt로서 손상된 점막 표면의 단백질에 결합하여 궤양 부위에 보호막을 형성함으로써 궤양의 치유를 가속하므로 소화성 궤양의 치료에 사용되는데^{27, 28)} 수 년 전부터 구내염의 치료 및 항암 치료 유발성 점막염의 예방과 치료에 응용하려는 연구가 시행

되어지고 있다²⁹⁻³¹⁾. Solomon은 항암제 투여시에 sucralfate부유액을 구강 내에 머금고 있다가 삼키는 방법이 구내염의 치료에 효과적이라고 보고하였으나³¹⁾ Shenep등은 구내염의 예방을 위한 목적으로 투여했을 때에 환자의 주관적 증상은 호전이 있었지만 실제로 점막염의 정도는 좋아지지 않았다고 한다¹²⁾. 또한 sucralfate는 위 점막세포에서 세포의 유사 분열 속도를 3배까지 증가시키므로 항암제에 의한 세포 독성 효과에 대한 감수성이 증가되어 점막염이 더 심해지리라고 예측할 수도 있으나 아직까지는 그런 보고는 없었다.

또한 투여 방법과 관련된 점막염의 발생 빈도에 대한 차이에 대해서도 연구되었는데 adriamycin을 투여했을 때에 저용량을 지속적으로 투여하는 것보다 고용량을 간헐적으로 투여하는 것이 점막염의 발생 빈도를 감소시킨다는 보고도 있었다³²⁾. 흡연과 항암제 사용으로 발생하는 구내염과의 관계는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

그러나 담배에 포함된 성분인 nicotine은 구강 내의 혈관 수축을 일으켜서 구강 점막세포에 도달하는 약제의 농도를 감소시키며, 흡연자들의 구강 점막은 오랜 자극에 의해 거칠고 단단해져서 약제의 독성에 대해 내성을 갖는다는 가설이 있다³³⁾. 실제로 Mahood등의 연구에서도 흡연자에서 항암 치료에 의한 구내염의 빈도의 감소가 보고된 바 있으나²³⁾ 본 연구에서는 흡연자와 비흡연자의 구분은 고려하지 않았다.

본 연구에서는 증례가 적어서 구강 냉동 요법의 효과에 따른 구내염의 정도 및 각 약제의 용량 간의 관계나 여러 약제의 병합 사용으로 인한 독성의 증가 등에 대한 더 이상의 연구는 진행되지 못하였다. 또한 구강 냉동 요법을 병용하여 항암 치료를 한 후에 두 번째 주기에서는 앞서의 치료로 인한 부작용에서 회복된 상태라 할지라도 환자의 전신 영양 상태 및 점막 세포의 약제에 대한 감수성이 악화되어 있으리라는 것도 완전히 배제할 수는 없었다. 앞으로 더 많은 연구를 통하여 약제의 치료효과에는 영향을 미치지 않으면서 점막염을 효과적으로 예방할 수 있고, 그에 의해 약제의 투여 허용량을 더 늘릴 수 있는 여러가지 치료 방법들이 개발되어야 할 것이다.

결 론

참 고 문 헌

중양 환자의 항암 치료에 있어 흔히 발생하는 구강 점막염은 오심, 구토 증세와 함께 환자가 가장 고통스러워 하는 부작용 중의 하나로서 이것을 효과적으로 예방하려는 많은 노력이 있어 왔다. 이러한 시도의 하나로서 항암 치료시에 구강 내에 국소 저체온을 유지하는 구강 냉동 요법이 있는데 그 원리는 항암 치료 기간 중에 국소적인 혈관 수축을 유도하여 일시적으로 구강 점막으로 가는 혈류량을 감소시켜서 세포에 도달하는 약의 용량 감소에 따라 약의 독성을 줄이고자 하는 것이다. 항암제가 최고 혈장 농도에 이르는 시간동안 구강 냉동 요법이 계속 실시될 수 있다면 구강내 점막이 노출되는 항암제의 농도가 감소되고 그만큼 점막염도 줄어들 수 있을 것이다. 이에 저자들은 국소 구강 냉동 요법의 병용에 의해 항암제 치료로 발생하는 구강내 점막염을 예방하거나 혹은 그 빈도나 정도를 감소시킬 수 있는지의 여부를 알아보하고자 본 연구를 시행하였다. 연구 방법은 이화대학병원 내과에서 암의 조직학적 진단 및 병기가 결정되어 항암 치료를 받은 환자 중 26명을 대상으로 항암제 정맥 주사시에 구강 냉동 요법을 병용한 경우와 구강 냉동요법을 시행하지 않고 항암 치료만을 실시한 후 각 경우에 있어 점막염의 빈도 및 그 정도를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 항암 치료 유발성 점막염은 구강 냉동 요법을 실시한 경우에 26.9%, 구강 냉동 요법없이 항암 치료만을 한 경우에 50%에서 발생하여, 구강 냉동 요법은 항암 치료 유발성 점막염의 빈도를 감소시켰다($p < 0.05$).

2) 구강 냉동 요법 치료에 의해 26명의 항암제 투여 환자 중 점막염이 있었던 13명 중 11명(84%)에서 점막염의 정도를 감소시켰다($p < 0.01$).

이상의 결과로 국소 구강 냉동 요법은 항암 치료 유발성 점막염의 빈도와 정도를 의의있게 감소시킬 수 있었다. 앞으로 더욱 효과적인 점막염의 예방을 위한 여러 가지 방법의 개발 및 약제의 투여 허용량과 투여 방법 등에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

- 1) Eichholtz-Wirth H: *Dependence of the cytotoxic effect of adriamycin on drug concentration and exposure time in vitro. Br J Cancer* 41: 886, 1980
- 2) O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE, Rivkin SE, Balcerzak SP, Grumet GN, Salmon SE, Moon TE, Hoogstraten B: *Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. Cancer* 39: 1940, 1977
- 3) Denham JW, Abbott RL: *Concurrent cisplatin, infusional fluorouracil, and conventionally fractionated radiotherapy in head and neck cancer: Dose-limiting mucosal toxicity. J Clin Oncol* 9: 458, 1991
- 4) Ratain MJ: *Limited sampling models for doxorubicin pharmacokinetics. J Clin Oncol* 9: 871, 1991
- 5) Goldsmith MA, Slavik M, Carter SK: *Quantitative prediction of drug toxicity in humans from toxicology in small and large animals. Cancer Res* 35: 1354, 1975
- 6) Harrison SD, Denine EP, Peckham JC: *Qualitative and quantitative toxicity of single and sequential sublethal doses of 5-fluorouracil in BDF1 mice. Cancer Treat Rep* 62: 533, 1978
- 7) Gold SL, Hall TC, Shnider BI, Selawry O, Colsky J, Owens AH: *A Clinical study of 5-fluorouracil. Cancer Res* 19: 935, 1959
- 8) Use of methotrexate and 5-FU for recurrent head and neck cancer. *Cancer Treat Rep* 66: 1925, 1982
- 9) Santini J, Milano G, Thyss A, Rence N: *5-fluorouracil therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an therapeutic index in head and neck cancer. Br J Cancer* 59: 287, 1989
- 10) Dreizen S, Bodey GP, Rodriguez V: *Oral complications of cancer chemotherapy. Postgrad Med* 58: 75, 1975
- 11) Frei E, Blum RH, Pitman SW, Kirkwood JM: *High dose methotrexate with leucovorin rescue: Rationale and spectrum of antitumor activity. Am J Med* 68: 370, 1980
- 12) Shenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR, George SL: *Efficacy of oral sucralfate suspension in pre-*

- vention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. *J Pediatr* **113**: 758, 1988
- 13) Fox RM, Woods RL, Tattersall MHN, Brodie GM: Allopurinol modulation of high dose fluorouracil toxicity. *Lancet* **I**: 677, 1979
 - 14) Howell SB, Wung WE, Taetle R, Hussian F, Romine JS: Modulation of 5-fluorouracil toxicity by allopurinol in man. *Cancer* **48**: 1281, 1981
 - 15) Fox RM, Wood MH, O'Sullivan WJ: Studies on the coordinate activity and liability of orotidylate of phosphoribosyltransferase and decarboxylase in human erythrocytes, and the effects of allopurinol administration. *J Clin Invest* **50**: 1050, 1971
 - 16) Clark PI, Slevin ML: Allopurinol mouthwash and 5-fluorouracil induced oral toxicity. *Eur J Surg Oncol* **11**: 267, 1985
 - 17) Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM, Ezzell PS: A controlled evaluation of prophylaxis against 5-fluorouracil induced stomatitis. *Cancer* **65**: 1879, 1990
 - 18) Luce JK, Raffetto JJ, Crisp M: Prevention of alopecia by scalp cooling of patients receiving adriamycin. *Cancer Chemother Rep* **57**: 108, 1973
 - 19) Dean JC, Salmon SE, Greiffith KS: Prevention of doxorubicin induced hair loss with scalp hypothermia. *N Engl J Med* **301**: 1427, 1979
 - 20) Chen HSG, Gross JF: Physiologically based pharmacokinetic models for anticancer drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* **2**: 85, 1979
 - 21) Edelstyn GA, MacDonald M, MacRae KD: Doxorubicin induced hair loss and possible modification by scalp cooling. *Lancet* **2**: 253, 1970
 - 22) Hillen HF, Breed WP, Botman CJ: Scalp cooling by cold air for the prevention of chemotherapy induced alopecia. *Neth J Med* **37(5-6)**: 231, 1990
 - 23) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi SL, Veeder MA, Athmann LM: Inhibition of fluorouracil induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* **9**: 449, 1991
 - 24) Wadleigh RR, Redman R: Vitamin E in the treatment of chemotherapy induced mucositis(Abst.). *Proc Am Soc Clin Oncol* **17**: 248, 1990
 - 25) McGinness JE, Grossie B, Proctor PH, Benzamin RS: Effect of dose schedule of Vitamin E and hydroxyethylruticidic on intestinal toxicity induced by adriamycin. *Physiol Chem Physics Med NMR* **18**: 17, 1986
 - 26) Roth BJ, Sledge WJ: Methotrexate, vincristine, doxorubicin and cisplatin in metastatic breast cancer. *Cancer* **68**: 248, 1991
 - 27) Richardson CT: Sucralfate<editorial>. *Ann Intern Med* **97**: 269, 1982
 - 28) Martin F, Farley A, Gaynon M, Bensemana D: Comparison of the healing capacities of sucralfate and cimetidine in the short-term treatment of duodenal ulcer: A double-blind randomized trial. *Gastroenterology* **82**: 401, 1982
 - 29) Ferraro JM, Mattern JQA: Sucralfate suspension for stomatitis. *Drug Intell Clin Pharm* **18**: 153, 1984
 - 30) Ferraro JM, Pharm BS: Sucralfate suspension for mouth ulcers. *Drug Intell Clin Pharm* **19**: 480, 1985
 - 31) Solomon MA: Oral sucralfate suspension for mucositis. *N Engl J Med* **315**: 459, 1986
 - 32) Benjamin RS: A Practical approach to adriamycin (NSC-123127) toxicology. *Cancer Chemother Rep* **6**: 191, 1975
 - 33) Bookman R: Relief of canker sores on resumption of cigarette smoking. *California Med* **93**: 235, 1960