

Klinik Çalışma

Baş Boyun Radyoterapisi Uygulanan Hastalarda Glutamin Kullanımının Yaşam Kalitesine Etkisi

Ahmet Çinkaya*, Cenk Umay*, Sedat Turkan**

Özet

Amaç: Baş boyun kanserlerinde kombine tedavi şemalarının yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile tedavi sırasında ve sonrasında görülen yan etkiler ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Yan etkiler total doz, fraksiyon dozu, tedavi volümünün genişliği, total tedavi süresi, hastalığın evresi, radyoterapi veya cerrahinin uygulanma sırası, cerrahi teknikler ve kemoterapi gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişmektedir. Kliniğimizde baş boyun tümörü tanısı almış hastalarda glutamin kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemek amacıyla 2009 Eylül ayında prospektif bir gözlem çalışması başlatıldı.

Materyal ve Yöntemler: Çalışmamızda baş boyun kanseri tanısı ile kliniğimizde glutamin 30 gr/gün kullanan primer yada postoperatif radyoterapi uygulanan, kemoterapi uygulanmayan ya da kemoterapi alan rastgele seçilen 31 olgu, gelişen erken yan etkiler açısından sorgulandı, QLQC30 ve H&N35 yaşam kalitesi anketleriyle değerlendirildi. Toksikite değerlendirilmesi RTOG/EORTC akut etki kriterlerine göre yapıldı. QLQC30 ve H&N35 yaşam kalitesi anketleri tedavi öncesinde ve tedavi sırasında haftada bir, tedaviden 1 ay sonra doktor gözleminde dolduruldu.

Bulgular: Genel skorlamada global skor, fiziksel fonksiyon, ağız açma bozukluğu, kilo verme ve alma istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Ağrı, yutma güçlüğü, duyuşsal bozukluk, konuşma bozukluğu, diş problemleri, ağız kuruluğu, tükürük yapışkanlığı istatistiksel anlamlı bulundu.

Sonuç: Glutamin kullanımıyla yaşam kalitesi oranlarını arttırmayı hedefleyerek başlattığımız çalışmada istenilen sonuca ulaşamamıştır. Sonuçların değerlendirilmesi için hasta sayımızın az olduğu düşünülmektedir. Hedeflediğimiz sonuçların gösterilebilmesi için çok hasta sayılı plasebo karşılaştırmalı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Glutamin, yaşam kalitesi, global skor, radyoterapi, kemoterapi

Radyoterapi baş boyun kanserli olgularda yalnız başına ya da cerrahi ve/veyakemoterapi ile birlikte kullanılan bir tedavi yöntemidir. Radyoterapide amaç normal dokuları olabildiğince korurken tümöre maksimum doz verebilmektir (1). Baş boyun kanserlerinde kombine tedavi şemalarının yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile tedavi sırasında ve sonrasında görülen yan etkiler ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişen yan etkiler total doz, fraksiyon dozu, tedavi volümünün

genişliği, total tedavi süresi, hastalığın evresi, radyoterapi veya cerrahinin uygulanma sırası (preoperatif veya postoperatif), cerrahi teknikler ve kemoterapi gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişmektedir. "National Cancer Institute Common Toxicity Criteria" ya göre radyoterapinin başlangıcından itibaren 90 gün içinde gelişen yan etkiler akut, 90 günden sonra gelişenler ise geç yan etkiler olarak tanımlanmaktadır. Ancak son yıllarda daha yoğun radyoterapi şemalarının kullanılması ve kemoradyoterapi uygulamaları nedeniyle mukozit, disfaji gibi erken yan etkilerin görülme süresinin uzadığı belirtilmektedir (1-4).

Baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan olgularda erken dönemde mukozit, tat alma ve tükürük salgısında azalma, ciltte eritem veya deskuamasyon; geç dönemde ise cilt ve mukozalarda atrofi, telenjiektazi, ülserasyon, fibrozis, trismus, ödem, nekroz gibi komplikasyonlarla karşılaşmakta; tükürük salgısında azalma ağız kuruluğuna ve ağız hijyenini bozarak diş çürüklerine neden

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

**İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet Çinkaya

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

Tel: 05327730720

E-mail: drahmecinkaya@gmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 27.12.2013

Makalenin Kabul Tarihi: 07.04.2014

olmaktadır. Baş boyun kanserlerinde geç yan etkilerin büyük bir kısmı ilk 3 yıl içinde gelişmekte çok az bir kısmı da daha uzun bir dönemde gelişmekte veya progresyon göstermektedir.

Radyoterapinin akut ve geç yan etkilerini derecelendirmedeki farklılıklar ve değişik merkezlerdeki tedavi tekniklerinin farklılığı nedeniyle çeşitli serilerde rapor edilen komplikasyonların tipi ve şiddeti değişmektedir (1-3).

Bu komplikasyonları azaltmak için, konformal radyoterapi, IMRT, tedaviyle eşzamanlı ağız bakım solüsyonları, kremler, beslenme ürünleri kullanılabilir.

Çalışmanın Gerekeçesi/Amacı

Baş boyun kanserlerinin radyoterapisinde görülen oral mukozit, stomatit sık görülen oldukça önemli bir toksisitedir ve doz sınırlayıcı olabilir. Bu hastalarda sistemik myelosupresyon ve enfeksiyon tipik olarak söz konusu değilse de mukozit, radyoterapinin durdurulmasına neden olacak şekilde oluşabilir. Tedavideki bu kesintiler, kanser tedavisini engelleyerek suboptimal tümör yanıtına neden olabilir. Tedavi sonrası iyileşme genellikle sorunsuz bir şekilde olmakla birlikte şiddetli mukozitler, özellikle dehidratasyon, beslenme bozuklukları ve sekonder enfeksiyon gibi komplikasyonlarla yaşamsal tehdit oluşturabilir.

Kliniğimizde baş boyun tümörü tanısı almış hastalarda glutamin kullanımının yaşam kalitesi üzerine etkisini incelemek amacıyla 2009 Eylül ayında prospektif birgözlem çalışması başlatıldı.

Baş boyun kanseri nedeniyle konkomitan kemoradyoterapi + oral glutamin veya radyoterapi + oral glutamin uygulanan hastalarda yaşam kalitesinin EORTC genel yaşam kalitesi (QLQ 30) ve EORTC QLQ H&N35 anketleri ile belirlenmesi, tedavi sırasında gelişen hematolojik ve non-hematolojik toksisitenin dokümanite edilmesi amaçlandı.

Uygulanacak yaklaşım ve yöntemler

Çalışmaya girme kriterlerini sağlayan hastalar bilgilendirilmiş onam formu imzalandıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Lokal etik kurul onamı alındı. Hastalar günde 6 paket glutamine (radyoterapi başlangıcından bir hafta önce başlayıp iki hafta sonrasına kadar) tüketti. Hastalar tedavi başlangıcında, tedavi süresince haftada bir ve tedavi sonlandıktan 1 ay sonra hekim tarafından görülerek, herdeğerlendirmede yaşam kalitesi anketleri (QLQ-C30, H&N35) dolduruldu ve toksisite değerlendirildi yapıldı. Çalışmaya toplam 31 hasta alındı.

Baş boyun kanseri tanısı ile konkomitan kemoradyoterapi veya radyoterapi endikasyonu konulmuş hastalar, küratif üç boyutlu konformal radyoterapi, IMRT veya konvansiyonel radyoterapi ile tedavi planlaması yapılacak olan hastalar, minimum 50 (1.8-2Gy/frx) radyoterapi verilmesi planlanan hastalar, kemoradyoterapi veya radyoterapi süresince eş zamanlı oral glutamin kullanacak olan hastalar, türkçe konuşabilen okuyabilen ve anlayabilen hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmaya yazılı bilgilendirilmiş onam vererek kabul etmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tanı anında uzak metastazı bulunan hasta, glutamin alerjisi olan hastalar, erken evre larenks kanseri olguları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgular

Baş boyun tümörü tanısıyla Eylül 2009- Mayıs 2010 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 31 hasta çalışmaya alındı.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Cinsiyet	Erkek 22 Hasta (%71)
	Kadın 9 Hasta (%29)
Yaş Grubu	40 Yaş ve Altı 3 Hasta (%9.7)
	40 Yaş ve Üstü 28 Hasta (%90.3)
Tümör Lokalizasyonu	Oral Kavite, Orofarenks 7 Hasta (%22.6)
	Nazofarenks, Hipofarenks, Larenks, Primer? 24 Hasta (%78.4)
Evre	Evre 3-4 24 Hasta (%77.4)
	Evre 2, Evre Bilinmeyen 7 Hasta (%22.6)
Radyoterapi	Primer 14 Hasta (%45.2)
	Postop 17 Hasta (%54.8)
Teknik	Konvansiyonel 9 Hasta (%29)
	Konformal 22 Hasta (%71)
Kemoterapi	Kemoterapi Almayan 13 Hasta (%41.9)
	Kemoterapi Alan 18 Hasta (%58.1)

Hasta özellikleri Tablo 1' de özetlenmiştir

1 hasta (%3.2) primer tedavi alanından 6000 cgy, 11 hasta (%35.5) tümör lojuna ek dozla beraber 6000 cgy, 2 hasta (%6.5) tümör lojuna ek dozla beraber 6600 cgy, 16 hasta (%51.6) tümör lojuna ek dozla beraber 7000 cgy, 1 hasta (%3.2) brakiterapi ve ek doz ile birlikte 7500 cgy radyoterapi aldı.

Toksisite değerlendirilmesi RTOG/EORTC akut etki kriterlerine göre yapıldı. Hastalar

haftada bir değerlendirildi. QLQC30 ve H&N35 yaşam kalitesi anketleri tedavi öncesi, tedavi sırasında haftada bir tedaviden 1 ay sonra doktor gözleminde dolduruldu.

Tedavi süresince Grade 3-4 cilt toksisitesi 3 hastada %9.6, grade 3-4 mukozit 4 hastada %13, grade 3-4 disfaji 3 hastada %9.6, grade3-4 hematolojik toksisite 2 hastada gözlemlendi.

Yaşam kalitesi değerlendirilmesi

Global skor (QL), Fiziksel fonksiyon (PF), Ağız açma bozukluğu (HNOM), Kilo verme (WL), Kilo alma (WG) $p > 0.05$ istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Ağrı (HNP), Yutma güçlüğü (HNSW), Tad alma, Koku alma duyuşal problemleri (HNSE), Konuşmabozukluğu (HNSP), Diş problemleri (HNTE), Ağız kuruluğu (HNDR), Tükürük yapışkanlığı (HNSS) $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı bulundu. Tümör eksizyonu ve/veya boyun diseksiyonu uygulanan olgularda Ağrı (HNP), Yutma güçlüğü (HNSW), Koku ve tad alma bozukluğu (HNSE), Konuşma bozukluğu (HNSP), Ağız kuruluğu (HNDR), Tükürük yapışkanlığı (HNSS) $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı bulundu. Kemoterapi uygulanan hastalarda Fiziksel fonksiyon (PF), Yutma güçlüğü (HNSW), Koku ve tad alma bozukluğu (HNSE), Konuşma bozukluğu (HNSP), Tükürük yapışkanlığı (HNSS), Kilo verme (WL) $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı bulundu.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanıldı. Özet bilgiler ortalama, standart sapma ve medyan cinsinden sunuldu. Tüm özelliklerin oluşturduğu alt gruplar için skorların başlangıç değerleri MannWhitney testi ile kıyaslandı. Her bir alt grup için başlangıca göre 2,3,4,5,6 ve 7. anket uygulamalarının grup içi değişimi wilcoxon testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ kabul edildi.

Tartışma

Son yıllarda yaşam kalitesine yönelik çalışmalar giderek artmakta olup kanser tedavisi ile uğraşan hekimler hastalar için yüksek kür oranları yanı sıra düşük yan etki ile konforlu bir yaşam hedeflemektedirler. "Medline" taramaları sonucu 1970'li yıllarda yaşam kalitesi ile ilgili 6 çalışma bulunurken, bu sayı 1980'lerde 234'e, 1990'larda 1384'e ve 2000'lere gelindiğinde ise 4532'ye ulaşmıştır. Bütün bu çalışmalarda, kanser tedavisinde karşılaşılan yan etki oranları, yan etkilere neden olan faktörler, yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla yapılabilecek destek tedaviler, ortak ve optimum yan etki

değerlendirme formlarının nasıl olması gerektiği tartışılmaktadır (5).

Baş ve boyun kanseri nedeniyle radyasyon tedavisi gören hastalarda mukozitininsidansı yüksek olmakla birlikte, tümörün yerleşimine, radyasyon dozuna ve şemasına ve eşzamanlı kemoterapi kullanımına göre değişkenlik göstermektedir (6,7).

Radyoterapi baş boyun kanserlerinde hem klinik hem de subklinik hasara yol açabilen bir tedavi yöntemi olup en iyi bilinen yan etkilerden biri de ağız kuruluğudur. Tükürük salgısının azalması ile oluşan sürekli ağız kuruluğu diş çürüklerinin artışına neden olmaktadır. Talmi ve arkadaşlarının nazofarenks kanseri tanılı 28 olguyu yaşam kalitesi açısından değerlendirdikleri çalışmalarında ağız kuruluğu %96, disfaji %76 oranında bulunmuştur ve hastalar hayat kalitelerini olumsuz yönde etkileyen faktörler için sorgulandığında ağız kuruluğu, çiğneme güçlüğü problemlerinin olduğusaptanmıştır (5).

Aspirasyon ve yutma güçlüğü'nün objektif olarak değerlendirildiğinde 29 bir olguluk çalışmada, tüm olgulara eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanmış ve 25 olgu en27 azından 1 kez radyoterapi sonrası kontrol edilmiştir. Tedavi sonrası gelişen disfonksiyonlar epiglot hareketlerinde azalma, yutmanın başlamasında gecikme, kontrolsüz hareket ve zamanlama, krikofaringeal kasın açılması, larinksin kapanması olarak gözlenmiş ve bütün bunlara bağılı olarak yutma esnasında aspirasyonun baş boyun kanseri nedeniyle tedavi gören olgularda daha fazla görüldüğü bildirilmiş, %62 oranında aspirasyon objektif olarak gösterilmiş ve olguların 6'sında hastane bakımını gerektiren pnömoni gelişmiştir (8).

Huguenin ve arkadaşları radyoterapi volümünün yan etkilere etkisini araştırmışlar, nazofarinks kanseri gibi geniş volüme radyoterapi uygulanan olgularda ağız kuruluğu ve buna bağılı çiğneme ve yutma fonksiyonlarındaki bozukluğun diğer baş boyun yerleşimli tümörlü olgulardan daha yüksek oranda olduğunu bulmuşlardır ($p=0.013$) (9).

Huang ve arkadaşları 1997-1998 yılları arasında baş boyun tümörlü tanılı 17 hastayı değerlendirdi. Primer veya adjuvant radyoterapi uygulanan olgulardan 8 tanesi glutamin 16 gr/gün aldı. 9 tanesi glutamin almadı. Hastalara 45 gy radyoterapi uygulandı. Tüm hastaların ağız boşluğunun en az yarısı alan içindedi. Oral mukozit süresi grade1, grade2, grade3 glutamin kolunda daha kısa bulundu, grade mean, maksimum glutamin kolunda daha az ciddi idi.

Analjezik tedavisi, kilo değişimi 2 kolda anlamlı istatistiksel fark bulunamamıştır.

Savarese ve arkadaşları 1998-2003 glutamin kullanılan İngilizce yayınlanan hayvan ve insan çalışmalarını taradı. Radyoterapi ilişkili mukozitte glutaminin koruyuculuğu sınırlı datada önerildi. Bu çalışmalardan birinde glutamin kullanan kol plasebo kontrol grubu ile karşılaştırıldığında maximum mukozit grade'i ve mukozit süresinde kısalma glutamin kolunda istatistiksel anlamlı bulundu. Kemoterapi ilişkili mukozitte 5 FU alan hastalarda glutamin faydası gözlenmedi (10-13). Skubitz ve arkadaşları 1996 da 2gr/m² glutamin kullanılan değişik kemoterapötik ajanların (doksorubisin, etoposid, ifosfamid, karboplatin) kullanıldığı araştırmada mukozit süresinde önemli ölçüde azalma saptamışlardır. Anderson ve arkadaşları (14) 1998 yılında çeşitli kemoterapötik ajanların kullanıldığı 24 hastada 2g/m² glutamin kullanan ve plasebo kollarını randomize edilmiş ağız ağrısı süresi, oral alımda kısıtlılık süresinde önemli azalma glutamin kolunda saptamışlardır.

Günümüzde herkes tarafından kabul görmüş uniform bir toksisite derecelendirme sisteminin olmaması nedeniyle radyoterapiye bağlı yan etkilerin tam ve ayrıntılı olarak değerlendirilmesi güçtür. Yan etkilerin değerlendirilmesi radyoterapistin subjektif bulgularına ve hastanın klinik durumuna göre değişmektedir. RTOG/EORTC değerlendirme sistemi de objektif kriterlere sahip değildir ve deneyimli bir radyoterapist tarafından sorgulanarak uygulanması gerekmektedir.

Sonuç

Glutamin kullanımının kemoradyoterapötik toksisiteyi azalttığı özellikle mukozit, ağız ağrısı, oral alımda kısıtlılık sürelerinde azalma sağladığı Huang ve arkadaşları ve Savarese ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bu nedenle oral kavitenin en az yarısının alan içine girdiği eş zamanlı kemoradyoterapi uygulanan hastalarda glutamin kullanımı tavsiye edilmelidir. Kemoradyoterapiye bağlı diğer toksisitelerde glutaminin koruyuculuğunu göstermek için Faz 3 plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glutamin hiperazotemi, hepatik ensefalopati, methotreksat la birlikte kullanımında (renalklirensini azaltarak toksik etkilerini arttırabilir) doz azaltılmalı veya kesilmelidir. Önleme modelinde, antineoplastik tedaviye başlamadan bir hafta önce takviyeye başlanmalıdır (Huang et al, 2000) takviye tüm tedavi boyunca sürdürülmelidir. Tedavi tamamlanmasından sonra 2 hafta boyunca

takviyeye devam edilmelidir (Anderson et al, 1998).

Günümüzde herkes tarafından kabul görmüş uniform bir toksisite derecelendirme sisteminin olmaması nedeniyle radyoterapiye bağlı yan etkilerin tam ve ayrıntılı olarak değerlendirilmesi güçtür.

Standardize edilmiş, herkes tarafından kabul görececek bir derecelendirme sisteminin kullanıma girmesiyle yalnız baş boyun kanserlerinde değil tüm kanserli olgularda yan etki olasılığı önceden tahmin edilip buna yönelik koruyucu tedbirlerin alınmasıyla daha yüksek yaşam kalitesi sağlamak mümkün olabilecektir.

The Effect of Glutamine Supplements on Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients Who Received Radiotherapy

Abstract

Aim: By the common use of combined treatment for head and neck cancers, side effects during and after treatment became a serious problem. Side effects depends on numerous factors such as total dose, fraction dose, treatment volume, total treatment time, stage of disease, timing of radiotherapy and surgery, surgical techniques and chemotherapy. A prospective observational study was initiated in our clinic on patients with head and neck tumors to investigate the effect of glutamine on quality of life (QOL) in september 2009.

Material and methods: Randomly selected 31 cases using glutamine 30 gr/d who underwent primary or postoperative radiotherapy or chemotherapy were included in this study. They were evaluated with QLQC30 and H & N35 QOL survey. QLQC30 and H&N35 questionnaires were filled at baseline and during treatment once a week, 1 month after treatment under physician observation.

Results: There was no statistical significance in overall or global score, physical function, mouth opening impairment or weight change. Pain, difficulty swallowing, sensory disturbances, speech disorders, dental problems, dry mouth, and salivary viscosity were found to be statistically significant.

Conclusion: The desired results aiming improvement in QOL could not be achieved with the use of glutamine in our study. Further placebo-comparative, prospective, and randomized studies with larger patient numbers are needed.

Key words: Glutamine, quality of life, global score, radiotherapy, chemotherapy

Kaynaklar

1. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for

- Research and Treatment of Cancer (EORTC) Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31(5):1341-1346.
2. Perez CA, Brady LW. Overview in Principles and Practice of Radiation Oncology:second edition. JB Lippincott Company Philadelphia, New York, London 1992; 1-63.
 3. Trotti A. Toxicity in head and neck cancer: a review of trends and issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47(1):1-12.
 4. Cooper JS, Fu K, Marks J, Silverman S. Late effects of radiation therapy in the head and neck region. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31(5):1141-1164.
 5. Talmi YP, Horowitz Z, Bedrin L, Wolf M, Chaushu G, Kronenberg J, et al. Quality of life of nasopharyngeal carcinoma patients. Cancer 2002; 94(4):1012-1017.
 6. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol 2003; 66(3):253-262.
 7. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. Cancer 2006; 106(2):329-336.
 8. Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53(1):23-28.
 9. Huguenin PU, Tausky D, Moe K, Meister A, Baumert B, Lütolf UM, et al. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 45(1):47-52.
 10. Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. J Lab Clin Med 1996; 127(2):223-228.
 11. Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, Sloan JA, LaVasseur BI, Clemens-Schutjer D, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. Am J Clin Oncol 1999; 22(3):258-261.
 12. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. Cancer 1998; 83(7):1433-1439.
 13. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, Mohideen N, Mack P, Mort D, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. Br J Cancer 1994; 70(4):732-735.
 14. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. Cancer 1998; 83(7):1433-1439.