

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Αντινεοπλασματική Θεραπεία και Στοματικές Επιπλοκές. Διάγνωση - Πρόληψη - Θεραπεία

Ουρανία Νικολάτου - Γαλίτη

Γενικά

Στοματικές επιπλοκές κατά τη χημειοθεραπεία - ακτινοθεραπεία και η αντιμετώπισή τους

Κοινές στοματικές επιπλοκές για χημειο-ακτινοθεραπεία

Οξεία χημειο- και ακτινο-βλεννογονίτιδα

Λοιμώξεις του βλεννογόνου του στόματος

Καντιντίαση

Λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα

Βακτηριακές λοιμώξεις

Μεταβολές της γεύσης

Ξηροστομία

Διαταραχές διατροφής

Ειδικές στοματικές επιπλοκές κατά τη χημειοθεραπεία

Θρομβοπενία - Αιμορραγικές βλάβες

Νευροτοξικότητα

Οστεονέκρωση των γνάθων σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά

Ειδικές στοματικές επιπλοκές κατά την ακτινοθεραπεία

Τερηδόνα

Οδοντινική υπερευαισθησία

Νόσοι του περιοδοντίου

Ίνωση - Τρισμός

Οστεοακτινονέκρωση

Στοματικές επιπλοκές σε ασθενείς με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Στοματικές επιπλοκές σε σχέση με τη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου

Βιβλιογραφία

Γενικά

Τα τελευταία χρόνια η θεραπευτική αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων βελτιώθηκε σημαντικά χάρη στην εξέλιξη των μεθόδων θεραπείας, οι οποίες είναι αποτέλεσμα της συνεχούς επιστημονικής έρευνας. Στόχος των ερευνητών είναι η περαιτέρω ανάπτυξη κατάλληλων μεθόδων που θα συμβάλλουν στην έγκαιρη διάγνωση, πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου και ο μεγαλύτερος δυνατός περιορισμός των παρενεργειών που προκύπτουν από την εφαρμογή αυτών των μεθόδων.

Οι μέθοδοι αντιμετώπισης του καρκίνου, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή χειρουργική, επιλέγονται ανάλογα με τον τύπο, την εντόπιση και το στάδιο του καρκίνου κατά το χρόνο της διάγνωσης, αλλά και την κατάσταση της υγείας του ασθενή και χρησιμοποιούνται μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Η χημειοθεραπεία συνίσταται στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με τη χορήγηση δυνατών φαρμάκων, η ακτινοθεραπεία στοχεύει στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων σε συγκεκριμένη περιοχή του σώματος με τη χρήση μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας, και η χειρουργική, η οποία είναι και η παλαιότερη χρησιμοποιούμενη μέθοδος, συνίσταται στη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Επίσης, η μεταμόσχευση των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι πλέον μέθοδος αποδεκτή για τη θεραπεία των νεοπλασματικών διαταραχών του αίματος. Εκτός από αυτές τις μεθόδους, υπάρχουν και άλλες πιο σύγχρονες, οι οποίες όμως χρησιμοποιούνται περιορισμένα, είτε γιατί είναι κατάλληλες για ορισμένες μόνον κατηγορίες ασθενών, είτε γιατί ακόμη βρίσκονται σε στάδιο διερεύνησης. Τέτοιες μέθοδοι είναι η ανοσοθεραπεία, η γονιδιακή θεραπεία και οι κλινικές μελέτες. Η

ανοσοθεραπεία είναι γνωστή και ως “βιολογική θεραπεία” και στηρίζεται στην ενεργοποίηση του αμυντικού συστήματος του ασθενή για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Η γονιδιακή θεραπεία αποσκοπεί στην αντικατάσταση γονιδίων που απουσιάζουν ή είναι ελαττωματικά και έχουν σχέση με την εμφάνιση του καρκίνου, με άλλα γονίδια φυσιολογικά. Στις κλινικές μελέτες, δοκιμάζεται η αποτελεσματικότητα νέων μεθόδων σε ανθρώπους. Οι ασθενείς που συμμετέχουν και δέχονται να δοκιμάσουν τις νέες θεραπείες είναι συνήθως άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν στις κλασικές μεθόδους θεραπείας του καρκίνου και ευελπιστούν σε καλύτερα αποτελέσματα με τις νέες μεθόδους.

Παρά την πρόοδο της κλινικής ιατρικής και της βιοτεχνολογικής ανάπτυξης οι οποίες συνέβαλλαν στη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών σχημάτων, **καμία αντινεοπλασματική θεραπεία δεν είναι άμοιρη δευτερογενών εκδηλώσεων και επιπλοκών**. Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία δεν καταστρέφουν μόνον τα καρκινικά κύτταρα, αλλά ταυτόχρονα και τα υγιή, στα οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλάβες, με αποτέλεσμα την εμφάνιση επιπλοκών που αφορούν τη γενική και τη στοματική υγεία. Η χειρουργική αφαίρεση των νεοπλασμάτων, ειδικά για την περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, είναι δυνατόν να δημιουργήσει αισθητικά και λειτουργικά προβλήματα στους ασθενείς.

Οι στοματικές επιπλοκές εμφανίζονται σε άτομα με καρκίνο, όπως και σε άτομα με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η συχνότητα εμφάνισης των στοματικών επιπλοκών είναι υψηλή. Εμφανίζονται σε ποσοστό 40% των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, στο 75-100% αυτών που υφίστανται μεταμόσχευ-

ση αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων, και σχεδόν στο σύνολο των ασθενών για τους οποίους η ακτινοθεραπεία αποτελεί μέθοδο επιλογής για την αντιμετώπιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.

Το είδος, η συχνότητα και η βαρύτητα των στοματικών επιπλοκών ποικίλλει και συσχετίζεται με παράγοντες όπως:

- η ηλικία του ασθενή
- ο τύπος του καρκίνου
- η μέθοδος της θεραπείας
- τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται
- η σειρά και η συχνότητα που εφαρμόζεται η αντινεοπλασματική θεραπεία
- η κατάσταση της στοματικής υγείας του ασθενή πριν από τη θεραπεία του καρκίνου, αλλά και το επίπεδο της οδοντιατρικής φροντίδας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής του καρκίνου

Λαμβάνοντας υπόψη τους παραπάνω παράγοντες, ο κίνδυνος εμφάνισης επιπλοκών ποικίλλει. Ιδιαίτερα επικίνδυνα για την εμφάνιση επιπλοκών θεωρούνται τα ήδη υπάρχοντα οδοντιατρικά προβλήματα καθώς και η κακή οδοντιατρική φροντίδα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Αντίθετα, η καλή στοματική υγεία μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη της εμφάνισης των στοματικών επιπλοκών, στην ελάττωση της βαρύτητάς τους, αλλά και στον περιορισμό της εμφάνισης των στοματικών λοιμώξεων, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε γενικευμένη λοίμωξη του οργανισμού, με αποτέλεσμα την καθυστέρηση ή και τη διακοπή της θεραπείας του καρκίνου.

Στη συνέχεια περιγράφονται οι σημαντικότερες στοματικές επιπλοκές της αντινεοπλασματικής θεραπείας και δίνονται πληροφορίες σχετικά με τη διάγνωση, την πρόληψη και τη θεραπεία τους.

Στοματικές επιπλοκές κατά τη χημειοθεραπεία - ακτινοθεραπεία του καρκίνου

Οι επιπλοκές που εμφανίζονται στο στόμα κατά τη χημειοθεραπεία έχουν σχέση με την άμεση ή την έμμεση τοξική επίδραση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Άμεση τοξική επίδραση προκαλούν τα χημειοθεραπευτικά, όχι μόνον στα καρκινικά κύτταρα αλλά και στην οικολογία του στόματος, καθώς και στα αγγεία. Επίσης, ελαττώνουν το ρυθμό ανανέωσης της βασικής στοιβάδας του επιθηλίου, με αποτέλεσμα αυτό να γίνεται λεπτότερο και να μειώνεται η ικανότητά του για επούλωση. Έμμεση συστηματική δράση εμφανίζουν τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα στο ανοσοποιητικό σύστημα και τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Στοματικές επιπλοκές, όπως η οξεία βλεννογονίτιδα, οι αιμορραγίες των ούλων και οι λοιμώξεις των βλεννογόνων, περιλαμβάνονται στις οξείες στοματικές επιπλοκές κατά τη χημειοθεραπεία.

Η αντίδραση των ιστών στην ακτινοθεραπεία ποικίλλει. Έχει άμεση σχέση με το είδος της ακτινοβολίας, την περιοχή έκθεσης, τη διάρκεια της θεραπείας και τη συνολική δόση της ακτινοβολίας. Η δόση της ακτινοβολίας για τη θεραπεία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου κυμαίνεται μεταξύ 50-70 Gy και χορηγείται για 5-7 εβδομάδες 1 φορά την ημέρα για 5 ημέρες την εβδομάδα. Η ακτινοθεραπεία, κυρίως όταν χορηγείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, προκαλεί άμεσες και απώτερες επιπλοκές, ορισμένες από τις οποίες είναι χρόνιες και μη αναστρέψιμες. Στις στοματικές επιπλοκές, μεταξύ των άλλων περιλαμβάνονται η οξεία βλεννογονίτιδα, η ξηροστομία, η τερηδόνα, ο τρισμός, η ίνωση και η οστεοακτινονέκρωση. Από αυτές, άλλες είναι κοινές για τη χημειοθερα-

πεία και την ακτινοθεραπεία, και άλλες είναι ειδικές για κάθε είδος αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Κοινές στοματικές επιπλοκές για χημειο-ακτινοθεραπεία

Οξεία χημειο- και ακτινο-βλεννογονίτιδα

Η οξεία χημειο- και ακτινο-βλεννογονίτιδα του στόματος αποτελεί σοβαρή, επώδυνη, οξεία φλεγμονώδη επιπλοκή. Εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας κακοήθων συμπαγών όγκων και αιματολογικών κακοηθειών και κατά την ακτινοθεραπεία κακοήθων όγκων κεφαλής και τραχήλου, εξαιτίας της ελάττωσης της ταχύτητας ανανέωσης του επιθηλίου των βλεννογόνων. Ο κίνδυνος εμφάνισης της οξείας χημειο-ακτινο-βλεννογονίτιδας ποικίλλει ανάλογα με το είδος και τη δόση της αντινεοπλασματικής θεραπείας, αλλά και τον τύπο του νεοπλασματος. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της βλεννογονίτιδας είναι το επίπεδο της υγείας του στόματος, το κάπνισμα, το φύλο, η ηλικία, η έκκριση σάλιου, ο δείκτης σωματικής μάζας, η νεφρική λειτουργία, οι γενετικοί παράγοντες και η προηγηθείσα αντινεοπλασματική θεραπεία.

Κλινική εικόνα

Η οξεία χημειο-βλεννογονίτιδα και ακτινο-βλεννογονίτιδα χαρακτηρίζονται από ατροφία του επιθηλίου, αγγειακές βλάβες και φλεγμονώδη διήθηση κάτω από το επιθήλιο, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την εξέλκωση. Η χημειο-βλεννογονίτιδα εμφανίζεται 5-7 ημέρες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας, ενώ η ακτινο-βλεννογονίτιδα εμφανίζεται συνήθως 7 ημέρες μετά την έναρξη της ακτινοβολίας. Αρχικά παρατηρείται ερύθημα το οποίο εξελίσσεται σε εξελκώσεις. Η βαρύτητα της χημειο-βλεννογονίτιδας και ακτινο-βλεννογονίτιδας αυξάνεται σταδιακά κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας αντίστοιχα. Η διάρκεια των συμπτωμάτων ποικίλλει από λίγες ημέρες έως και εβδομάδες και εξαρτάται από το θεραπευτικό σχήμα, το συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας και την εμφάνιση λοιμώξεων.

Η οξεία χημειο-βλεννογονίτιδα και ακτινο-βλεννογονίτιδα ανάλογα με τη βαρύτητά της διακρίνεται σε 5 βαθμούς με βάση τα κριτήρια που θεσπίστηκαν από το Εθνικό Καρκινικό Ινστιτούτο (National Cancer Institute) των ΗΠΑ (Πίν. 1.1). Η διαβάθμιση της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας είναι αναγκαία για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Πίνακας 1.1. Διαβάθμιση οξείας χημειο- και ακτινο-βλεννογονίτιδας

Βαθμός	Βλάβες - Συμπτώματα
0	καμία βλάβη
1	διάχυτη ερυθρότητα, ήπιος πόνος, ο ασθενής λαμβάνει στερεά τροφή
2	ερύθημα με μικρές εστίες εξελκώσεων, μέτριος πόνος, ο ασθενής λαμβάνει μαλακή τροφή
3	ερύθημα, εξελκώσεις, που καλύπτονται από ψευδομεμβράνες και καταλαμβάνουν περισσότερο από το ήμισυ του βλεννογόνου του στόματος, έντονος πόνος, ο ασθενής λαμβάνει υγρή τροφή
4	νεκρωτικές ελκώσεις και αιμορραγία, έντονος πόνος, υγρή τροφή ή παρεντερική σίτιση



Εικ. 1.1. Οξεία χημειο-βλεννογονίτιδα στο κάτω χείλος, σε παιδί 7 ετών, μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Παρατηρούνται επιφανειακές ελκώσεις που καλύπτονται από ψευδομεμβράνες.

λόγηση στρατηγικών θεραπείας αλλά και για την επικοινωνία μεταξύ των ογκολόγων.

Η βλεννογονίτιδα 3ου και 4ου βαθμού αξιολογείται ως έντονη ή βαριά και χαρακτηρίζεται από ελκώσεις που καλύπτονται από φλεγμονώδεις “ψευδομεμβρανώδεις” εξίδρωμα (Εικ. 1.1). Η βαριά ή έντονη βλεννογονίτιδα είναι ιδιαίτερα επώδυνη, επιβαρύνει τον ήδη βεβαρημένο ογκολογικό ασθενή και μπορεί να οδηγήσει σε αλλαγή του προγράμματος της αντινεοπλασματικής θεραπείας, μείωση της δόσης ή/και διακοπή της θεραπείας, θέτοντας σε κίνδυνο το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Περίπου 20% των ασθενών που λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία και το 34-43% των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία κακοήθων όγκων κεφαλής και τραχήλου αναμένεται να εμφανίσουν έντονη, 3ου και 4ου βαθμού οξεία βλεννογονίτιδα. Περισσότερο από 10% των ασθενών αυτών θα διακόψουν την ογκολογική θε-

ραπεία λόγω επώδυνης, βαριάς βλεννογονίτιδας, θέτοντας σε κίνδυνο το θεραπευτικό αποτέλεσμα, με ταυτόχρονη σοβαρή επίπτωση στην ποιότητα της ζωής τους.

Παθοβιολογία

Με βάση το πρόσφατο πρότυπο που υιοθέτησε ο Sonis (2004) για να περιγράψει την παθοβιολογία της βλεννογονίτιδας, οι φάσεις που περιγράφουν τα βιολογικά φαινόμενα τα οποία εμπλέκονται στην ανάπτυξη και την αποδρομή της βλεννογονίτιδας είναι: η έναρξη, η ενεργοποίηση και η γενίκευση του μηνύματος, η ενίσχυση και η σηματοδότηση, η έλκωση και η επούλωση. Σημαντική θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να γίνει σε κάθε μία από τις φάσεις αυτές.

Η καταστροφή και η έλκωση του επιθηλίου προάγει την τοπική ανάπτυξη λοιμώξεων, κυρίως καντιντιάσεων (μυκητιάσεων του στόματος), ερπητικών λοιμώξεων, αλλά και βακτηριακών λοιμώξεων. Από την ενδοστοματική εστία μπορεί να προκληθεί και συστηματική λοίμωξη που είναι ιδιαίτερα σημαντική για τον ήδη ανοσοκατεσταλμένο ασθενή, καθώς μπορεί ακόμη και να απειλήσει την ίδια του τη ζωή. Η ανάπτυξη τοπικών λοιμώξεων επιδεινώνουν την υπάρχουσα βλεννογονίτιδα και παρεμποδίζουν την επούλωσή της.

Κλινική διαφορική διάγνωση

Η κλινική διαφορική διάγνωση των ελκώσεων της βλεννογονίτιδας από τις ψευδομεμβράνες μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας δεν είναι εύκολη. Το ιστορικό του ασθενή, ο χρόνος εμφάνισης των βλαβών και η κλινική εικόνα αξιολογούνται ανάλογα. Στην έγκαιρη διάγνωση των βλαβών συνδράμει ο εργαστηριακός έλεγχος, με την εξέταση κυτταρικού επιχρίσματος για την ταυτοποίηση του ερπητοϊού ή επιχρί-

σματος από τις βλάβες για να ελεγχθεί τυχόν καντινιασική λοίμωξη.

Πρόληψη - Θεραπεία

Η έγκαιρη αντιμετώπιση των οδοντιατρικών προβλημάτων και γενικότερα της υγείας του στόματος, καθώς και η τήρηση των κανόνων στοματικής υγιεινής, παραμένουν τα θεμελιώδη μέσα πρόληψης και άμβλυνσης των συμπτωμάτων της βλεννογονίτιδας. Η αντιμετώπιση των προβλημάτων του στόματος θα πρέπει να γίνεται τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν από την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκειά της. Θεραπευτικά το οξύ πρόβλημα της αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας δεν έχει ακόμη επιλυθεί. Όταν όμως εμφανιστεί, λαμβάνεται μια σειρά μέτρων, τα οποία συμβάλλουν στην ανακούφιση του ασθενή από τον πόνο και διευκολύνουν τη διατροφή του. Συνιστώνται στοματοπλύσεις με διάφορα διαλύματα, όπως άλατος, σόδας, ή διαλυμάτων επανασβεστώσεως, γίνεται εφαρμογή τοπικών αναισθητικών και παραγόντων προστασίας των βλεννογόνων καθώς και συστηματική χορήγηση παραγόντων προστασίας των σιαλογόνων αδένων, όπως η ενδοφλέβια χορήγηση αμιφοστίνης. Τελευταία, συνιστάται η χρήση αυξητικών παραγόντων, όπως ο παράγοντας διέγερσης του σχηματισμού αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων, (Granulocyte-Macrophage-Colony-Stimulation Factor GM-CSF), ο οποίος χρησιμοποιείται για στοματοπλύσεις και προάγει την επούλωση των ελκώσεων. Επίσης, έχει προταθεί η εφαρμογή του ανθρώπινου ανασυνδυασμένου αυξητικού παράγοντα των κερατινοκυττάρων (recombinant human Keratinocyte Growth Factor - KGF) ο οποίος φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στην αντιμετώπιση της οξείας χημειο-βλεννογονίτιδας και ακτινο-βλεννογονίτι-

δας. Συνιστάται η αποφυγή καπνίσματος, οινοπνευματωδών ποτών, καρυκευμάτων, καθώς και όξινων και σκληρών τροφών. Επίσης η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία των τοπικών λοιμώξεων οδηγεί σε ελαχιστοποίηση των ελκωτικών βλαβών. Παράλληλα, η καταγραφή της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας συνιστά πολύτιμο οδηγό για την περαιτέρω παρακολούθησή της και την παροχή της αντίστοιχης υποστηρικτικής αγωγής στον ασθενή.

Λοιμώξεις του βλεννογόνου του στόματος

Καντιντίαση

Η καντιντίαση του βλεννογόνου του στόματος οφείλεται στο μύκητα *Candida* και αποτελεί την πιο συχνή, μετά τη χημειο-βλεννογονίτιδα και τις αιμορραγικές βλάβες, επιπλοκή του στόματος σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Επίσης, συχνή είναι η εμφάνισή της και σε ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου. Οι ασθενείς αυτοί αναμένεται ότι θα αναπτύξουν τη νόσο σε ποσοστό 35-50%. Η καντιντίαση του στόματος μπορεί να αποτελέσει εστία για συστηματική αιματολογική διασπορά και ανάπτυξη διηθητικής καντιντίαςης, η οποία μπορεί να είναι υπεύθυνη για το 30% των θανάτων λευχαιμικών ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου εμφάνισης της καντιντίαςης περιλαμβάνονται η ένταση και η διάρκεια της ουδετεροπενίας, η χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, η ξηροστομία, η ύπαρξη βλεννογονίτιδας, το κάπνισμα και η ύπαρξη ολικών οδοντοστοιχιών.

Κλινική εικόνα

Υπάρχουν διάφοροι τύποι καντιντίαςης,



Εικ. 1.2. Ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση στα ούλα, μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας, σε άνδρα 29 ετών, για την αντιμετώπιση λεμφώματος.

όπως η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση, η ερυθματώδης καντιντίαση, η καντιντισιακή συγγειλίτιδα και η υπερπλαστική καντιντίαση. Στους ογκολογικούς ασθενείς η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση είναι η πιο συχνή (Εικ. 1.2). Κλινικά, παρατηρούνται λευκές ψευδομεμβράνες που αποκολλούνται εύκολα. Η διαφορική διάγνωση της βλεννογονίτιδας από την ψευδομεμβρανώδη καντιντίαση γίνεται κυρίως με κλινικά κριτήρια. Η εργαστηριακή απομόνωση του μύκητα δεν τεκμηριώνει τη λοίμωξη, εφόσον το 20%-40% του γενικού πληθυσμού και μέχρι το 75% των ογκολογικών ασθενών είναι φορείς της *Candida*, χωρίς να αναπτύσσουν τη λοίμωξη. Συμμετρική ερυθρότητα ή ερυθρότητα στην κεντρική περιοχή της ράχης της γλώσσας ή συμμετρικές βλάβες στις συγγειλίες καθώς και ψευδομεμβράνες που αποκολλώνται εύκολα υποδηλώνουν την ύπαρξη καντιντίασης.

Πρόληψη - Θεραπεία

Προφυλακτική αντιμυκητιακή αγωγή εφαρμόζεται κατά τη μεταμόσχευση αρχέγονων αι-

μοποιητικών κυττάρων και κατά τη χημειοθεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και συμπαγών όγκων, ανάλογα με τη νόσο, το είδος και τη δόση της θεραπείας. Ακόμη, η χορήγηση προφυλακτικής αντιμυκητιακής αγωγής κατά την ακτινοθεραπεία νεοπλασμάτων της κεφαλής και του τραχήλου έχει προταθεί από διάφορα κέντρα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η προφυλακτική αγωγή με φλουκοναζόλη μειώνει τη βαρύτητα της οξείας βλεννογονίτιδας και τον κίνδυνο διακοπής της ακτινοθεραπείας. Θεραπευτικά, χορηγούνται αντιμυκητιακά φάρμακα, συστηματικά και τοπικά.

Λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα

Η λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα στο στόμα συνήθως αναπτύσσεται ως αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης. Εμφανίζεται συχνότερα στους ασθενείς που υφίστανται χημειοθεραπεία, παρά σε αυτούς με ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου. Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της ερπητικής λοίμωξης περιλαμβάνονται η ανοσοανεπάρκεια και η ανοσοκαταστολή ή και ο τραυματισμός του βλεννογόνου από τη χημειοθεραπεία.

Κλινική εικόνα

Χαρακτηρίζεται από επώδυνες ελκώσεις, που καλύπτονται από ψευδομεμβράνες, όμοιες με τις βλάβες της βλεννογονίτιδας (Εικ. 1.3). Μπορεί όμως να εμφανιστεί και με μορφή φυσαλίδων. Οι βλάβες από τον ιό του έρπητα στους ογκολογικούς ασθενείς εντοπίζονται σε οποιαδήποτε επιφάνεια του βλεννογόνου του στόματος. Η ερπητική λοίμωξη εμφανίζεται με ιδιαίτερη συχνότητα επιβαρύνοντας τη χημειοβλεννογονίτιδα, ενώ η συχνότητα της επιπλοκής της ακτινοβλεννογονίτιδας με τον παραπάνω ιο ποικίλλει και βρίσκεται ακόμη υπό διερεύνηση. Η ερπητική



Εικ. 1.3. Επώδυνες ψευδομεμβράνες ερπητικής λοίμωξης στη ράχη της γλώσσας ασθενή 46 ετών, δύο εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας για την αντιμετώπιση καρκίνου των ηθμοειδών κυψελών.

λοιμώξη φαίνεται πως προκαλεί επιπλοκές μέχρι και στις μισές από τις περιπτώσεις της βαριάς βλεννογονίτιδας, μπορεί να προκαλέσει πρόωμη έναρξη της βλεννογονίτιδας, να επιδεινώσει ακόμη περισσότερο τη βαρύτητα των ελκώσεων της βλεννογονίτιδας, ενώ παρεμποδίζει την επούλωση. Η βαριά βλεννογονίτιδα είναι σημαντικό να διαφοροδιαγνωστεί από την κλινικά όμοια ερπητική λοίμωξη. Διαφορική διάγνωση γίνεται με εργαστηριακό έλεγχο επιχρίσματος από το στόμα και άμεση αποκάλυψη του ιού του έρπητα.

Πρόληψη - Θεραπεία

Η θεραπεία περιλαμβάνει χορήγηση ακυκλοβίρης ενδοφλέβια, χορήγηση ακυκλοβίρης ή άλλων αντιερπητικών φαρμάκων από το στόμα ή τοπική εφαρμογή αντιερπητικής κρέμας χορηγούμενης μόνη της ή σε συνδυασμό με συστηματική χορήγηση άλλων αντιερπητικών φαρμάκων. Η προφυλακτική χορήγηση

αντιερπητικής αγωγής συνιστάται κατά τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Παρά την προφυλακτική αγωγή, ποσοστό 10% αυτών των ασθενών, αναπτύσσουν ερπητική λοίμωξη κατά τη διάρκεια της μεταμόσχευσης.

Βακτηριακές λοιμώξεις

Οι βακτηριακές λοιμώξεις του βλεννογόνου και οι οδοντικές και περιοδοντικές φλεγμονές κατά τη διάρκεια της ογκολογικής θεραπείας, ως ενεργός φλεγμονώδης βλάβη και ως αυξημένο μικροβιακό φορτίο, επιβαρύνουν τον ήδη βεβαρημένο ασθενή, αυξάνοντας τις ανάγκες θεραπείας. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μελέτη της οδοντοστοματολογικής κατάστασης 55 ασθενών που προσήλθαν στην Οδοντιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών για αξιολόγηση πριν από την έναρξη αντινεοπλασματικής ακτινοθεραπείας, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς εμφάνιζαν μη αποτελεσματική στοματική υγιεινή και περιοδοντίτιδα. Οι βακτηριακές λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, κυρίως σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία, λέμφωμα και μεταστατικό καρκίνο. Ο βαθμός της ουδετεροπενίας και η διάρκειά της επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της λοίμωξης. Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, παρατηρείται στο στόμα αύξηση των Gram αρνητικών βακτηρίων και των σταφυλόκοκκων. Τα αναερόβια βακτήρια φαίνεται ότι παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο στις στοματικές φλεγμονές.

Κλινική εικόνα

Παρατηρούνται ελκώσεις που μπορεί να εμφανίζουν περιφερική σκληρία. Η απουσία τοπικών σημείων και συμπτωμάτων φλεγμονής, όπως η άθροιση πύου, η δυσκολία στην απο-

μόνωση των υπεύθυνων βακτηρίων και η υψηλή θνητότητα, αν δεν χορηγηθεί έγκαιρα η κατάλληλη θεραπεία, αποτελούν μερικά από τα διαγνωστικά και θεραπευτικά διλήμματα που έχει να αντιμετωπίσει ο κλινικός γιατρός.

Πρόληψη - Θεραπεία

Αν και η διάγνωση των βακτηριακών λοιμώξεων εμφανίζει δυσκολίες, η εμφάνιση πυρετού ή η έντονη ουδετεροπενία συνιστούν ενδείξεις άμεσης θεραπευτικής παρέμβασης. Συνήθως χορηγείται εμπειρικό σχήμα αντιβιοτικών ευρέως φάσματος. Η προσθήκη της μετρονιδαζόλης φαίνεται ότι έχει θετική επίδραση. Η αξιολόγηση του στόματος πριν από την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας και η εφαρμογή ειδικού πρωτοκόλλου οδοντιατρικής φροντίδας θα συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου τραυματισμού του βλεννογόνου από δόντια με τερηδόνα ή κάταγμα, καθώς και του κινδύνου αιμορραγίας των ούλων λόγω φλεγμονής των περιοδοντικών ιστών.

Μεταβολές της γεύσης

Οι μεταβολές της γεύσης εμφανίζονται στους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου περιόδου μία εβδομάδα μετά την έναρξη της αγωγής. Οι μεταβολές της γεύσης ποικίλλουν από την αίσθηση της δυσάρεστης γεύσης μέχρι και την πλήρη απώλειά της. Οι ασθενείς παραπονούνται ότι η τροφή είναι πολύ γλυκιά ή πολύ πικρή, ή συνηθέστερα ότι έχει μεταλλική γεύση. Οφείλονται στην επίδραση της αντινεοπλασματικής θεραπείας στους γευστικούς υποδοχείς που βρίσκονται διάσπαρτοι στο βλεννογόνο του στόματος και στο μεγαλύτερο μέρος της γλώσσας και σε κάποιο βαθμό στην ελάττωση της ταχύτητας της ροής του

σάλιου. Η γεύση επανέρχεται σταδιακά μετά την αντινεοπλασματική αγωγή και συνήθως αποκαθίσταται σε 10 ημέρες μετά την χημειοθεραπεία. Στην περίπτωση της ακτινοβολίας κεφαλής και τραχήλου ο χρόνος αποκατάστασης της γεύσης μπορεί να είναι από 1-2 μήνες μέχρι και 1 χρόνο, ή και περισσότερο. Σε μερικούς ασθενείς η γεύση δεν επανέρχεται πλήρως (υπογευσία) ενώ σε άλλους μπορεί η αίσθηση της απώλειας της γεύσης να είναι μόνιμη (δυσγευσία). Η αντιμετώπιση των διαταραχών της γεύσης είναι ανακουφιστική, συνίσταται στην αποτελεσματική στοματική υγιεινή, τη χρήση στοματοπλυμάτων άλατος ή σόδας και την επιλογή τροφών σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού και τις προτιμήσεις του ασθενή.

Ξηροστομία

Μεταβολή της ποιότητας και της ποσότητας του σάλιου παρατηρείται συνήθως 2 ημέρες μετά τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών. Η ξηροστομία αυτή είναι παροδική και παρέρχεται μετά τη διακοπή της χημειοθεραπείας. Η ξηροστομία όμως που εμφανίζεται ως επιπλοκή της ακτινοθεραπείας νεοπλασμάτων της κεφαλής και του τραχήλου είναι βαρύτερης μορφής και είναι δυνατόν να είναι μόνιμη. Εμφανίζεται συνήθως από την πρώτη εβδομάδα της ακτινοθεραπείας και οφείλεται στην επίδραση της ακτινοβολίας στους σιαλογόνους αδένες, η οποία προκαλεί ατροφία των εκκριτικών κυττάρων και δημιουργεί βλάβες στα αγγεία και μεταβολές στο συνδετικό ιστό. Αποτέλεσμα είναι η μείωση της έκκρισης του σάλιου με συνέπεια αυτό να γίνεται πιο όξινο και παχύρρευστο και να μειώνονται οι φυσιολογικές του λειτουργίες, όπως η ρυθμιστική του ικανότητα, η ικανότητά του για επανασβεστίωση, η αντιμικροβιακή δράση και η καθαριστική του ικανότητα.

Πρόληψη - Θεραπευτική αντιμετώπιση

Πρόληψη της ξηροστομίας επιχειρείται με όσο το δυνατόν μεγαλύτερο περιορισμό της συνολικής ακτινοβολίας που δέχονται οι σιαλογόνοι αδένες αλλά και με χορήγηση του κυτταροπροστατευτικού παράγοντα αμιφοστίνης. Αύξηση της ροής του σάλιου και ανακούφιση από την ξηροστομία μπορεί να επιτευχθεί με μασητική και γευστική διέγερση των σιαλογόνων αδένων, όπως μάσηση τσίχλας ή καραμέλας με γεύση κίτρου, κανέλας ή μέντας, αποφυγή καπνίσματος και λήψης οινόπνευματων ποτών, ερεθιστικών τροφών και καφέ, με συχνή λήψη νερού ή υγραντικών με μορφή γέλης (ζελέ) ή τεχνητού σάλιου, καθώς και χρήση υγραντήρων χώρου ειδικά τη νύχτα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, συνιστάται η χορήγηση σιαλαγωγών φαρμάκων, πιλοκαρπίνης ή σεβιμελίνης. Περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την ξηροστομία αναφέρονται στα Κεφάλαια 2 και 4.

Διαταραχές διατροφής

Η αντινεοπλασματική θεραπεία δημιουργεί παρενέργειες σχετικές με τη διατροφή, όπως διαταραχές στο μεταβολισμό, στην απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών, ναυτία, εμετό, διάρροια ή δυσκοιλιότητα. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως δεν διαιτώνται καλά λόγω της ναυτίας και του πόνου που προκαλείται από τη βλεννογονίτιδα, ή τις λοιμώξεις του βλεννογόνου, όπως και λόγω της ξηροστομίας και των δυσκολιών που μπορεί να έχουν στη μάσηση και την κατάποση. Αναφέρεται ότι ασθενείς που λαμβάνουν ακτινοβολία κεφαλής και τραχήλου μπορεί να χάσουν μέχρι και 10% του αρχικού βάρους του σώματός τους. Περισσότερες λεπτομέρειες για την αντιμετώπιση των διαταραχών διατροφής στο Κεφάλαιο 10.



Εικ. 1.4. Αιμορραγία ούλων, σε παιδί 12 ετών, 7 ημέρες μετά τη χορήγηση χημειοθεραπείας.

Ειδικές στοματικές επιπλοκές κατά τη χημειοθεραπεία

Θρομβοπενία - Αιμορραγικές θλάβες

Η χημειοθεραπεία προκαλεί θρομβοπενία λόγω ελάττωσης των αιμοπεταλίων. Τα αιμοπετάλια μπορεί να ελαττωθούν σημαντικά, όμως προκειμένου να γίνουν αιματηρές οδοντιατρικές εργασίες, απαιτούνται αιμοπετάλια $>75.000/\text{mm}^3$ και για χειρουργικές επεμβάσεις $>100.000/\text{mm}^3$ (Πίν. 2.5). Η θρομβοπενία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών από το στόμα και κυρίως από τα ούλα, ειδικά αν τα αιμοπετάλια είναι $<20.000/\text{mm}^3$. Οι αιμορραγίες των ούλων είναι έντονες όταν προϋπάρχει μη αποτελεσματική στοματική υγιεινή και ενεργός περιοδοντική νόσος (Εικ. 1.4). Τόσο ο κίνδυνος όσο και η βαρύτητα της αιμορραγίας των ούλων μειώνεται, αν η περιοδοντική νόσος αντιμετωπιστεί πριν από την έναρξη της ογκολογικής θεραπείας.

Πρόληψη - Θεραπεία

Για την αντιμετώπιση των αιματολογικών

διαταραχών χορηγούνται από τους ογκολόγους αυξητικοί παράγοντες των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή/και γίνεται μετάγγιση αίματος.

Νευροτοξικότητα

Μερικά χημειοθεραπευτικά προκαλούν νευροτοξικότητα. Η βλάβη ωστόσο των νεύρων εξαρτάται από τη συνολική δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Η νευροτοξικότητα εκδηλώνεται ως έντονος πόνος ή νευροπάθεια των άκρων. Στη στοματική κοιλότητα εμφανίζεται ως καυσαλγία, ή μμείται πόνος οδοντικής ή περιοδοντικής προέλευσης. Η διάγνωση της νευροτοξικότητας στο στόμα είναι πολύπλοκη, η έλλειψη όμως κλινικών διαγνωστικών σημείων για πόνος οδοντικής ή περιοδοντικής προέλευσης και η αμφίπλευρη εμφάνισή της, συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση.

Πρόληψη - Θεραπεία

Δεν υπάρχει ειδική αγωγή για την πρόληψη ή τη θεραπεία της νευροτοξικότητας. Αν τα συμπτώματα της νευροτοξικότητας είναι σοβαρά, καταβάλλονται προσπάθειες αλλαγής του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου, περιορισμού της χορηγούμενης δόσης ή και διακοπής της χορήγησής του. Συνήθως μετά το τέλος της αντινεοπλασματικής αγωγής τα συμπτώματα υποχωρούν, όχι όμως πλήρως.

Οστεονέκρωση των γνάθων σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά

Τα διφωσφονικά χορηγούνται για τη θεραπεία νοσημάτων, όπως η οστεοπόρωση ή ατελής οστεογενεσία και κυρίως σε οστικές μεταστάσεις καρκίνου του μαστού, προστάτη και πολλαπλού μυελώματος. Τα διφωσφονικά ελαττώνουν τον πόνο, τα αυτόματα κατάγμα-

τα, την υπερασβεστιαμία και περιορίζουν τις μεταστάσεις στα οστά.

Διακρίνονται σε αζωτούχα και μη αζωτούχα, χορηγούνται όμως τα αζωτούχα που είναι και πιο δραστικά. Για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, χορηγούνται από το στόμα, ενώ για την αντιμετώπιση των μεταστάσεων χορηγούνται παρεντερικώς. Ο μηχανισμός δράσης τους παραμένει ακόμη ασαφής. Είναι γνωστό ότι συγκεντρώνονται εκλεκτικά στο ανόργανο υπόστρωμα του οστού, αναστέλλουν τη λειτουργία των οστεοκλαστών και προάγουν την απόπτωσή τους, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της απορρόφησης του οστού. Τα φάρμακα αυτά, λόγω της ισχυρής αντιαγγειογενετικής δράσης τους, παρεμποδίζουν το σχηματισμό αγγείων του οστού και συνεπώς παρεμποδίζουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό τους, και προάγουν τον κυτταρικό θάνατο αυτών των κυττάρων. Επίσης εμποδίζουν την προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων στο οστό, και επομένως και την οστική διήθηση.

Λόγω της σημαντικής τους δράσης, τα διφωσφονικά χρησιμοποιούνται ευρέως από ορισμένες κατηγορίες ογκολογικών ασθενών. Πολύ πρόσφατα, στο τέλος του 2003, παρατηρήθηκαν οστεονεκρώσεις των γνάθων σε ασθενείς που λάμβαναν διφωσφονικά, οι οποίες αποδόθηκαν στη λήψη αυτών των φαρμάκων. Η συχνότητα εμφάνισης της οστεονέκρωσης δεν είναι γνωστή, υπολογίζεται σε 4-10% των ασθενών που λαμβάνουν διφωσφονικά παρεντερικώς και αναμένεται να αυξηθεί, λόγω της συνεχώς αυξανόμενης χρήσης τους. Έχουν δε αναφερθεί και 11 περιπτώσεις οστεονέκρωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια διφωσφονικά από το στόμα.

Υπάρχουν διάφορες θεωρίες για την ερμηνεία της επιλεκτικής εντόπισης της οστεο-

νέκρωσης στις γνάθους, και ειδικά στην κάτω γνάθο. Τα διφωσφονικά βρίσκονται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στα οστά των γνάθων, λόγω της αυξημένης ροής του αίματος στις γνάθους σε σχέση με τα άλλα οστά. Τα οστά των γνάθων είναι τα μόνα που επικοινωνούν με το εξωτερικό περιβάλλον, μέσω της ουλοδοντικής σχισμής, ενώ η παρουσία του μικροβιακού παράγοντα του στόματος συμβάλλει ανασταλικά μέσω των βακτηριακών προϊόντων την ανάπτυξη του οστού. Ο λεπτός βλεννογόνο που καλύπτει τα οστά των γνάθων τραυματίζεται εύκολα με αποτέλεσμα να διευκολύνεται η επικοινωνία του οστού με τα βακτήρια του στόματος. Τα οστά των γνάθων ανακατασκευάζονται συνεχώς λόγω των συνεχών φορτίσεων που δέχονται κατά τη μάσηση. Επίσης, οι διάφορες οδοντιατρικές πράξεις ή παθολογικές καταστάσεις, όπως εξαγωγές, ενδοδοντική θεραπεία, φλεγμονή των περιοδοντικών ιστών, αυξάνουν τις ανάγκες ανακατασκευής, οι οποίες όμως δεν μπορούν να ικανοποιηθούν λόγω της δράσης των διφωσφονικών. Οι εξαγωγές θεωρούνται ότι είναι η σοβαρότερη αιτία εμφάνισης της οστεονέκρωσης των γνάθων, δεδομένου ότι το 75% των οστεονεκρώσεων παρουσιάζονται μετά την εξαγωγή δοντιών. Η εμφάνιση της οστεονέκρωσης μπορεί να γίνει και αυτόματα, χωρίς την παρουσία εκλυτικού παράγοντα.

Διαφορική διάγνωση

Ο ακτινογραφικός έλεγχος ή το σπινθηρογράφημα δεν βοηθούν τη διαφορική διάγνωση, γιατί η ακτινογραφική εικόνα της οστεονέκρωσης είναι παρόμοια με αυτή άλλων παθολογικών καταστάσεων. Για τη διαφορική διάγνωση της οστεονέκρωσης από την οστική μετάσταση πρωτογενούς νεοπλάσματος χρησιμοποιείται η μέθοδος της βιοψίας.



Εικ. 1.5. Οστεονέκρωση της κάτω γνάθου, σε ενήλικα ασθενή που πάσχει από πολλαπλό μυέλωμα και λαμβάνει διφωσφονικά.

Κλινική εικόνα

Αρχικά, μπορεί να παρατηρηθεί αδυναμία επούλωσης μιας περιοχής των γνάθων ή και λοίμωξη των μαλακών μορίων του στόματος. Η συνήθης εικόνα περιλαμβάνει μια περιοχή με έλκωση του βλεννογόνου, με εμφάνιση αποκαλυμμένου νεκρωμένου οστού στη γνάθο που περιβάλλεται από οίδημα των γύρω μαλακών ιστών (Εικ. 1.5). Μπορεί επίσης να υπάρχει εκροή πύου και να δημιουργηθεί απόλυμμα οστού. Στην αρχή η επιφάνεια του νεκρωμένου οστού είναι λεία, μετά εμφανίζονται μικροκατάγματα και μεταβάλλεται σε τραχεία. Αρχικά, δεν υπάρχει πόνος, ο οποίος εμφανίζεται αργότερα, λόγω της επιμόλυνσης των μαλακών ιστών, ενώ τα γύρω δόντια εμφανίζουν έντονη κινητικότητα καθώς η νέκρωση του οστού επεκτείνεται. Σε περίπτωση εμφάνισης οστεονέκρωσης, χωρίς την παρουσία εκλυτικού παράγοντα, συνήθως αυτή εντοπίζεται στη γλωσσική επιφάνεια της κάτω

γνάθου, όπου εύκολα μπορεί να τραυματιστεί ο βλεννογόνος.

Πρόληψη

Η προληπτική αγωγή περιλαμβάνει τον κατά το δυνατόν περιορισμό της χορήγησης διφωσφονικών φαρμάκων. Συνιστάται η πλήρης οδοντιατρική θεραπεία και αποκατάσταση πριν από την έναρξη της χορήγησης των διφωσφονικών και αποτελεσματική στοματική υγιεινή. Επίσης, γίνεται έλεγχος των κινητών προσθετικών εργασιών για αποφυγή τραυματισμού και ενημερώνεται ο ασθενής για την πιθανή εμφάνιση της οστεονέκρωσης.

Μετά την χορήγηση των διφωσφονικών γίνεται συχνός έλεγχος της στοματικής κοιλότητας για τυχόν εμφάνιση αποκαλυμμένου οστού ή άλλης φλεγμονής, αποφεύγονται οι εξαγωγές δοντιών, ενώ αν υπάρχει οδοντική φλεγμονή ή κινητικότητα των δοντιών, η αντιμετώπιση γίνεται με ενδοδοντική θεραπεία ή ακινητοποίηση. Στις κινητές προσθετικές εργασίες τοποθετούνται μαλακά επιστρώματα.

Θεραπεία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση θεωρείται εξαιρετικά δύσκολη και συνίσταται σε συντηρητική και χειρουργική θεραπεία. Η συντηρητική θεραπεία περιλαμβάνει πλύσεις με αντισηπτικά στοματοπλύματα 0,12% χλωρεξιδίνης και χορήγηση αντιβιοτικών, αντιμυκητιακών ή αντιερπητικών φαρμάκων, ανάλογα με το είδος της φλεγμονής. Η χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει την οστεοπλαστική κατά την οποία γίνεται λείανση οξύαιχμων άκρων του οστού, τη χειρουργική αφαίρεση νεκρωμένων τμημάτων του οστού και την αφαίρεση τμήματος της γνάθου σε περίπτωση παθολογικού κατάγματος, οπότε και γίνεται προσθετική αποκατάσταση.

Ειδικές στοματικές επιπλοκές κατά την ακτινοθεραπεία

Τερηδόνα

Η ακτινοβολία, όπως προαναφέρθηκε, έχει βλαπτική επίδραση στους σιαλογόνους αδένες και οδηγεί σε μεταβολή της ποσότητας και της ποιότητας του σάλιου καθώς και των φυσιολογικών του λειτουργιών, με αποτέλεσμα, αν δεν έχουν ληφθεί τα κατάλληλα προληπτικά μέτρα, να εμφανίζεται βαριάς μορφής τερηδόνα. Η πρόληψη και η αντιμετώπιση της τερηδόνας περιγράφονται στα Κεφάλαια 2 και 6.

Οδοντική υπερευαισθησία

Η οδοντική υπερευαισθησία οφείλεται στην απασθεσίωση της αδαμαντίνης και στο χαμηλό pH του σάλιου λόγω ελάττωσης της έκκρισής του και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση φθοριούχων.

Νόσοι του περιοδοντίου

Η ακτινοθεραπεία είναι δυνατόν να προκαλέσει την εκδήλωση τυχόν παθολογικών καταστάσεων από το περιοδόντιο, ενώ επιβαρύνει την ύπαρξη περιοδοντικής νόσου, ιδιαίτερα στις περιοχές ακτινοβόλησης. Εμφανίζονται επιπλοκές που αφορούν άμεσα τους περιοδοντικούς ιστούς, όπως φλεγμονή των περιοδοντικών ιστών, περαιτέρω κλινική απώλεια πρόσφυσης, υφίζηση των ούλων, ελαττωμένη αγγείωση των μαλακών και των σκληρών ιστών, αποφρακτική ενδαρτηρίτιδα των μαλακών ιστών με δημιουργία ίνωσης και πλημμελή επούλωση τραύματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οστεοακτινονέκρωση.

Επίσης, είναι δυνατό να επηρεαστούν έμμεσα οι περιοδοντικοί ιστοί που βρίσκονται εκτός του πεδίου ακτινοβόλησης, λόγω της

βλεννογονίτιδας και της ξηροστομίας που προκαλεί η ακτινοθεραπεία. Η ενόχληση ή ο πόνος της βλεννογονίτιδας δυσκολεύει την εφαρμογή αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής. Η δυσλειτουργία των σιαλογόνων αδένων, η ελάττωση της έκκρισης του σάλιου, η ποιοτική μεταβολή της σύνθεσης του σάλιου και η ξηροστομία ευθύνονται για την αυξημένη εναπόθεση οδοντικής πλάκας στις οδοντικές επιφάνειες, τη μείωση του pH και την τροποποίηση της μικροβιακής χλωρίδας της στοματικής κοιλότητας, με αποτέλεσμα τη δημιουργία συνθηκών που συμβάλουν στην εμφάνιση της περιοδοντικής νόσου.

Πρόληψη - Θεραπεία

Η αποτελεσματική στοματική υγιεινή και η θεραπευτική αντιμετώπιση των όποιων οδοντοστοματολογικών προβλημάτων πριν από την ακτινοθεραπεία, σε συνδυασμό με ένα ρεαλιστικά εφαρμόσιμο σχέδιο διατήρησης του θεραπευτικού αποτελέσματος της περιοδοντικής κατάστασης, συμβάλλουν στην πρόληψη της περιοδοντικής νόσου και την έγκαιρη αντιμετώπισή της (Κεφ. 3).

Ίνωση - Τρισμός

Η θεραπευτική ακτινοβολία αυξάνει τη διαπερατότητα του τοιχώματος των αγγείων, με αποτέλεσμα την εναπόθεση ινικής, η οποία στη συνέχεια αντικαθίσταται από κολλαγόνο, που οδηγεί σε ίνωση του τοιχώματος των αγγείων και των περιαγγειακών χώρων, σε στένωση του αυλού των αγγείων και σε ανεπαρκή αιμάτωση των γύρω ιστών. Οι δυνατότητες επούλωσης των ιστών περιορίζονται, ενώ αυξάνεται η ευπάθεια στις λοιμώξεις.

Η ίνωση και η απώλεια ελαστικότητας του βλεννογόνου έχει ως αποτέλεσμα λειτουργικά προβλήματα στη μάσηση, καθώς και δυ-

σκολία στην τήρηση αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής, με συνέπεια την πλημμελή φροντίδα για την προστασία των οδοντικών και των περιοδοντικών ιστών. Τα προβλήματα αυτά είναι εντονότερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία για αντιμετώπιση της κακοήθειας, πριν από την ακτινοθεραπεία. Όταν οι μασητήριοι μύες, οι πτερυγοειδείς και η κροταφογναθική διάρθρωση περιλαμβάνονται στο πεδίο ακτινοβολίας, μπορεί να προκληθεί μυϊκός σπασμός και τρισματός. Ο περιορισμός της διάνοιξης του στόματος επιδεινώνεται με την αύξηση της δόσης της ακτινοβολίας. Ο περιορισμός της κινητικότητας της κάτω γνάθου έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω δυσχέρεια στη λήψη τροφής και τη λειτουργία της μάσησης. Ο ασθενής δεν μπορεί να εφαρμόσει αποτελεσματική στοματική υγιεινή, ενώ δυσχεραίνεται η οδοντιατρική θεραπεία. Ο τρισμός μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας· συνήθως όμως εμφανίζεται 3 έως 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας αυτής.

Πρόληψη - Θεραπεία

Συνήθως ο τρισμός παρέρχεται με την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή, η οποία περιλαμβάνει σύγκριση της κάθετης διάστασης με ανοικτό στόμα πριν και μετά την ακτινοθεραπεία, προκειμένου να καθοριστεί το μέγεθος του προβλήματος, άνοιγμα-κλείσιμο του στόματος επί 20 φορές την ημέρα χωρίς να προκαλείται πόνος, χλιαρές στοματοπλύσεις πριν και μετά την άσκηση, και χορήγηση αντιφλεγμονωδών και μυοχαλαρωτικών φαρμάκων, αν χρειάζεται. Αν η ίνωση είναι έντονη, η φυσική άσκηση αποτρέπει την περαιτέρω επιδείνωση του τρισμού, ενώ σε ακραίες περιπτώσεις, όπου οι ασθενείς δυσκολεύονται πολύ

να ανοίξουν το στόμα τους, συνιστάται η χειρουργική επέμβαση.

Οστεοακτινονέκρωση

Η οστεοακτινονέκρωση θεωρείται η πιο σοβαρή επιπλοκή της ακτινοθεραπείας. Η συχνότητά της ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων αντικαρκινικών κέντρων από 2-22%. Η οστεοακτινονέκρωση εμφανίζεται κυρίως στην κάτω γνάθο και η εμφάνισή της σχετίζεται με την ημερήσια δόση και το συνολικό ποσό ακτινοβολίας. Συνήθως απαιτείται δόση ακτινοβολίας μεγαλύτερη των 60 Gy. Η οστεοακτινονέκρωση εμφανίζεται κατόπιν τραυματισμού του βλεννογόνου που βρίσκεται στο πεδίο ακτινοβολίας λόγω εξαγωγής δοντιών, εργώδους ριζικής απόξεσης ή τραυματισμού από κινητές προσθετικές εργασίες. Παράγοντες που προκαλούν ερεθισμό στο βλεννογόνο του στόματος, όπως το κάπνισμα ή η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών, αλλά και το επίπεδο της στοματικής υγιεινής παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της οστεοακτινονέκρωσης. Ο κίνδυνος εμφάνισής της έχει σχέση με τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν.

Κλινική εικόνα

Χαρακτηρίζεται από έλκωση του βλεννογόνου με αποκάλυψη του οστού της γνάθου. Οφείλεται σε αδυναμία του οστού να επουλωθεί αποτελεσματικά, λόγω μείωσης των αγγείων και της οστεοβλαστικής του δραστηριότητας. Κατά την οστεοακτινονέκρωση επέρχεται διαταραχή της φυσιολογικής εξισορρόπησης μεταξύ οστεογένεσης και οστεοαπορρόφησης, με την οστεοαπορρόφηση να υπερρέχει τελικά.

Ακτινογραφικά παρατηρούνται ανώμαλες διαυγασίες, οι οποίες εναλλάσσονται με ανώ-

μαλες σκιάσεις και υποδηλώνουν την ύπαρξη νεκρωμένων τμημάτων του οστού. Η ακτινογραφική διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει την τοπική υποτροπή της κακοήθειας ή τη μεταστατική κακοήθεια. Η διάγνωση της οστεοακτινονέκρωσης βασίζεται στην κλινική εικόνα, κύρια σημεία της οποίας είναι ο εξελκωμένος βλεννογόνος και η επιμένουσα αποκάλυψη του οστού της γνάθου. Η αποκάλυψη του οστού είναι δυνατόν να οδηγήσει σε σχηματισμό συριγγίου και στη συνέχεια σε παθολογικό κάταγμα. Ο ασθενής αναφέρει δυσγευσία, κακοσμία, παραισθησία και τοπικό πόνο.

Η οστεοακτινονέκρωση μπορεί να εμφανιστεί μερικές ημέρες μετά τη θεραπευτική αγωγή του καρκίνου έως και μετά από χρόνια.

Πρόληψη - Θεραπεία

Για την πρόληψη της οστεοακτινονέκρωσης συνιστάται η αποφυγή ενδοστοματικού τραυματισμού, ενώ εξαγωγές δοντιών ή άλλες χειρουργικές επεμβάσεις γίνονται μόνον αν είναι απολύτως αναγκαίες. Εάν τα δόντια που πρόκειται να εξαχθούν βρίσκονται στο πεδίο ακτινοβολίας, συνιστάται προληπτικά η χρήση υπερβαρικού οξυγόνου. Το άτομο τοποθετείται σε ειδικό θάλαμο υπερβαρικού οξυγόνου, το οποίο συμβάλλει στην καλύτερη οξυγόνωση των ιστών, προάγει το σχηματισμό του κολλαγόνου, αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και των ινοκυττάρων, προάγοντας τη νεο-αγγειογένεση και την επούλωση των ιστών. Επιπλέον χορηγείται προφυλακτική αντιβίωση, πενικιλίνη ή κεφαλοσπορίνη, πριν και μετά τις εξαγωγές των δοντιών για μακρό χρονικό διάστημα.

Η θεραπευτική αγωγή της οστεοακτινονέκρωσης είναι δύσκολη, μακροχρόνια και εξαρ-

τάται από τη βαρύτητά της. Όταν αναπτυχθεί οστεοακτινόνεκρωση αρχικά αντιμετωπίζεται με συντηρητική αγωγή, δηλαδή αποτελεσματική στοματική υγιεινή, χρήση αντισηπτικών στοματοπλυμάτων και χορήγηση αντιβιοτικών τοπικά και με τη συστηματική οδό. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις χρησιμοποιείται θάλαμος υπερβαρικού οξυγόνου, οπότε ο ασθενής είναι δυνατόν να εμφανίσει βελτίωση και να θεραπευτεί. Σε περίπτωση όμως που δεν εμφανίσει βελτίωση, συνιστάται η χειρουργική αφαίρεση του νεκρωμένου οστού σε συνδυασμό με υπερβαρικό οξυγόνο.

Στοματικές επιπλοκές σε ασθενείς με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ) ή όπως παλαιότερα ονομαζόταν μεταμόσχευση μυελού των οστών, εφαρμόζεται για να αποκαταστήσει την αιμοποίηση σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε εντατικοποιημένα χημειοθεραπευτικά σχήματα, με ή χωρίς ακτινοβολία, για την αντιμετώπιση κακοήθων αιματολογικών νοσημάτων και συμπαγών όγκων.

Η αρχή στην οποία στηρίζεται η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι η καταστροφή του πάσχοντος μυελού των οστών με τη χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας, με ή χωρίς ακτινοβολία, και η αντικατάστασή του με τη χορήγηση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, τα οποία προέρχονται από το μυελό, το περιφερικό αίμα ή από αίμα του ομφάλιου λώρου. Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί θεραπεία εκλογής σε συγγενείς με επίκτητες δυσλειτουργίες και σοβαρά νοσήματα του μυελού των οστών και του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ το εύρος των θε-

ραπειτικών δυνατοτήτων συνεχώς αυξάνεται. Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση μυελού των οστών έγινε το 1959 και παρά τις δυσκολίες που παρουσιάστηκαν, οι συνεχείς έρευνες επέφεραν εξαιρετικά σημαντικές βελτιώσεις με αποτέλεσμα σήμερα 30.000-40.000 ασθενείς κάθε χρόνο σε διεθνές επίπεδο να υποβάλλονται σε μεταμόσχευση του μυελού των οστών.

Για την επιτυχή μεταμόσχευση απαιτείται ιστοσυμβατότητα ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου HLA (Human Leucocyte Antigen). Το μόσχευμα μπορεί να προέρχεται από το μυελό των οστών ή από κύτταρα του περιφερικού αίματος του ίδιου του ασθενή οπότε η μεταμόσχευση ονομάζεται αυτόλογη, μπορεί όμως να προέρχεται και από μονογενή αδελφό, οπότε η μεταμόσχευση ονομάζεται συγγενής. Μόσχευμα επίσης μπορεί να λαμβάνεται και από άλλους συγγενείς ή από τράπεζες αίματος ομφάλιου λώρου ή από εθελοντή δότη, οπότε η μεταμόσχευση ονομάζεται αλλογενής. Στην αυτόλογη ή τη συγγενή μεταμόσχευση η θνησιμότητα ανέρχεται περίπου στο 2%, ενώ στην αλλογενή για άτομα που λαμβάνουν μόσχευμα από συγγενείς, η θνησιμότητα ανέρχεται σε 25% περίπου και από ξένους δότες στο 40-60% περίπου.

Όπως ήδη αναφέρθηκε απαιτούνται υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών, με ή χωρίς ακτινοβολία, για την πλήρη καταστροφή του πάσχοντος μυελού των οστών. Αν το μόσχευμα είναι αλλογενές, θα πρέπει να καταστραφούν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος του δέκτη για να μην αποβληθεί το μόσχευμα. Επίσης, στην περίπτωση του αλλογενούς μοσχεύματος, θα πρέπει να παρεμποδιστούν τα Τ λεμφοκύτταρα του δότη να προκαλέσουν τραυματισμό και βλάβη των κυττάρων του δέκτη-ξενιστή. Η τοξική επίδραση των Τ λεμφοκυττάρων του δότη, σε περίπτωση μη πλήρους ιστοσυμβατότητας του ασθενή με

το δότη, έχει ως αποτέλεσμα την οξεία και τη χρόνια νόσο του μοσχεύματος κατά ξενιστή.

Η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (Graft-Versus-Host Disease - GVHD) αποτελεί μία από τις κυριότερες επιπλοκές της αλλογενούς μεταμόσχευσης, μαζί με τις λοιμώξεις και την απόρριψη του μοσχεύματος. Το ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, που έχει προέλθει από το δότη, είναι ταυτόχρονα αυτό που προκαλεί την εμφάνιση της νόσου GVH αλλά και ο αποδέκτης της τοξικής επίδρασης από τη ανάπτυξη της νόσου GVH. Η οξεία νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή εμφανίζεται μετά από ημέρες έως εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, με συχνότητα 50-80%. Τα κύρια όργανα-στόχοι είναι το ανοσοποιητικό σύστημα, το δέρμα και το στόμα, το ήπαρ και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Η χρόνια νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή εμφανίζεται συνήθως 3 έως 15 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, με συχνότητα 20-60%. Τα παιδιά εμφανίζουν πολύ χαμηλό ποσοστό χρόνιας νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), ακόμη και με μη συγγενείς δότες, όπως φαίνεται και από τις σχετικές μελέτες. Τα κύρια όργανα-στόχοι είναι το ανοσοποιητικό σύστημα, το δέρμα, το ήπαρ, οι βλεννογόνοι και οι εξωκρινείς αδένες, ενώ μπορεί να προσβληθούν και άλλα όργανα.

Κλινική εικόνα

Η προσβολή του δέρματος και του στόματος αποτελεί την πλέον συνήθη κλινική εκδήλωση της χρόνιας νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή. Η προσβολή του δέρματος χαρακτηρίζεται από δυσχρωμασία του δέρματος, βλάβες των ονύχων και των τριχών, ξηροδερμία, με καταστροφή των ιδρωτοποιών αδένων, ληχεινοειδείς βλάβες, απολέπιση, σκληροδερμία. Προοδευτική ίνωση οδηγεί σε δυσκαμψία



Εικ. 1.6. Λειχηνοειδής αντίδραση, με τη μορφή βλατίδων που σχηματίζουν δίκτυα, στο κάτω χείλος, σε κορίτσι 13 ετών, 8 μήνες μετά την αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για τη θεραπεία οξείας μυελογενούς λευχαιμίας.

και αρθρίτιδες, με αποτέλεσμα αναπηρία του ασθενή. Το στόμα, στη χρόνια νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή, προσβάλλεται σε ποσοστό 80-100%. Ο πόνος στο στόμα ή η ξηροστομία μπορεί να είναι το πρώτο σύμπτωμα για το οποίο θα παραπονεθεί ο ασθενής. Το καλυπτικό επιθήλιο του στόματος και οι σιαλογόνοι αδένες, μείζονες και ελάσσονες, προσβάλλονται νωρίς κατά την πορεία εξέλιξης της νόσου. Οι λευκές βλατίδες που εναλλάσσονται με ατροφικές ερυθρές περιοχές και σχηματίζουν δίκτυα, όπως και στο λειχίνα του στόματος, αποτελούν τις πλέον χαρακτηριστικές εκδηλώσεις από το στόμα (Εικ. 1.6). Οι βλατίδες μπορεί να “συρρέουν” και να σχηματίζουν πλάκες. Οποιαδήποτε περιοχή του βλεννογόνου μπορεί να αποτελεί τη θέση εκδήλωσης της λειχηνοειδούς αντίδρασης. Στο περιόδοντιο, οποιαδήποτε φλεγμονώδης βλάβη επιβαρύνεται από την ύπαρξη τοπικού παράγοντα και ιδιαίτερα της μικροβιακής πλάκας.

Σε βαρύτερης μορφής χρόνιας νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή μπορεί να παρατηρηθούν και επώδυνες ελκώσεις. Ακόμη, ο βλεννογόνος, επειδή είναι ατροφικός και ξηρός, λόγω της προσβολής των σιαλογόνων αδένων, καθίσταται ιδιαίτερα ευαίσθητος στις εξελκώσεις από οποιονδήποτε τραυματογόνο παράγοντα στο στόμα. Οι επιφανειακές βλεννώδεις κύστεις του βλεννογόνου του στόματος είναι ένα άλλο εύρημα, στο πλαίσιο της προσβολής των σιαλογόνων αδένων από τη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή. Εμφανίζονται σε πρώιμα στάδια της νόσου και είναι ασυμπτωματικές. Οι επιφανειακές βλεννώδεις κύστεις θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από φυσαλίδες ιογενούς αιτιολογίας, ενώ οι λειχηνοειδείς βλάβες του στόματος από λοιμώξεις, όπως καντιντίαση και ερπητική λοίμωξη, καθώς και από αντιδράσεις σε φάρμακα.

Πρόληψη - Θεραπεία

Η συνεχής εγρήγορση και παρακολούθηση των ασθενών που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι αναγκαία, τόσο για τον έλεγχο της πορείας της μεταμόσχευσης, όσο και για τον έλεγχο τυχόν ανάπτυξης άλλων βλαβών. Η τήρηση των κανόνων πρόληψης των νόσων του στόματος, δηλαδή η αποτελεσματική στοματική υγιεινή, η χρήση φθοριούχων και η επίσκεψη στον οδοντίατρο, συμβάλλουν στη διατήρηση της στοματικής υγείας του ασθενή. Αντίθετα, η μη αποτελεσματική στοματική υγιεινή και οι τερηδόνες προάγουν την εμφάνιση ελκώσεων στο στόμα ασθενών με νόσο GVH. Η αντιμετώπιση των ενδοστοματικών ελκώσεων και η λειχηνοειδής αντίδραση αντιμετωπίζονται με συστηματική ανοσοκατασταλτική αγωγή, ή με τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδών. Επίσης τοπικά χρησιμοποιείται και η κυκλοσπορίνη σε έκδοχο που προσκολλάται στο βλεννογόνο.

Στοματικές επιπλοκές σε σχέση με τη χειρουργική θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου

Κατά τη χειρουργική αφαίρεση όγκων κεφαλής και τραχήλου είναι δυνατόν να δημιουργηθούν επιπλοκές που έχουν σχέση με τις λειτουργίες του στόματος και την αισθητική του προσώπου. Το είδος και η βαρύτητα αυτών των επιπλοκών εξαρτάται από το είδος, το στάδιο και την εντόπιση του καρκίνου, ενώ συνήθεις επιπλοκές αφορούν τη λειτουργία της μάσησης, της κατάποσης, της ομιλίας, της όσφρησης, της ακοής, της όρασης και στη λειτουργία των σιαλογόνων αδένων.

Πρόληψη - Θεραπευτική αποκατάσταση

Οι χειρουργοί καταβάλλουν κάθε προσπάθεια για τον περιορισμό των επιπλοκών της χειρουργικής θεραπείας των όγκων της περιοχής κεφαλής και τραχήλου και τη δημιουργία προϋποθέσεων αποκατάστασης. Η αποκατάσταση γίνεται με κατάλληλες επεμβάσεις πλαστικής χειρουργικής ή και με προσθετικές αποκαταστάσεις με βάση τις αρχές της γναθοπροσωπικής προσθετικής, οπότε αποκαθίστανται σε ποικίλο βαθμό οι λειτουργικές και οι αισθητικές συνέπειες της χειρουργικής αφαίρεσης αυτών των όγκων.

Βιβλιογραφία

- Αγγελόπουλος Α, Παπανικολάου Σ, Αγγελοπούλου Ε:** Σύγχρονη στοματογναθική και γναθοπροσωπική παθολογία, 3η έκδ. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2000.
- Aguirre JM, Nicolatou-Galitis O:** Oral candidiasis. In: Oral Medicine Handbook, on line. EAOM 2004_www.eastman.ucl.ac.uk/~eaom.
- Avritscher EBC, Cooksley CD, Elting LS:** Scope and epidemiology of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. Sem Oncol Nurs 2004; 20: 3-10.

- Bagan JV, Murrilo J, Jimenez V, et al:** A vascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: a series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 120.
- Berck LB, Shivnani AT, Small W Jr:** Pathophysiology and management of radiation-induced xerostomia. *Supportive Oncology* 2005; 3: 191-200.
- Γραφάκος Στ, Περιστερή Ι, Κίτρα Β, και συν:** Μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων σε παιδιά. Η ελληνική εμπειρία. *Παιδιατρική* 1997; 60: 279-283.
- Cooper JS, Fu K, Marks J, et al:** Late effects of radiation therapy in the head and neck region. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31:1141-1164.
- 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 Radiation Oncology Biol Phys* 1995; 31:1341-1346.
- Curtis JW, Caughman GB:** An apparent unusual relationship between rampant caries and the oral mucosal manifestations of chronic graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 267-272.
- Epstein JB, Schubert MM:** Managing pain in mucositis. *Sem Oncol Nurs* 2004; 20: 30-37. Expert panel recommendation for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw. Professional education material. Novartis, March 2005.
- Ferrara JLM, Deeg HJ, Burakoff SJ:** Graft-vs-host disease, 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1997.
- Καθβαδία Κ, Νικολάτου-Γαλίτη Ο, Κίτρα-Ρούσσου Β:** Οδοντιατρική αντιμετώπιση παιδιών με μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. *Παιδοδοντία* 2001; 15: 173-181.
- Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL:** Oral Cancer. In: Dental management of the medically compromised patient. 5th ed. Mosby 1997, 516-545.
- Marx RE:** Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws; A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-1118.
- Meraw SJ, Reeve CM:** Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 201-205.
- Meropol NJ, Somer RA, Gutheil J, et al:** Randomized phase I trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: Potential role as mucosal protectant. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1452-1458.
- Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DI, Sene-da LM:** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104: 83-89.
- National Cancer Institute P.D.Q.:** Oral Complications of Chemotherapy and head and neck radiation. Supportive Care Health Professionals, 2003.
- Νικολάτου Ο, Περιστερή Ι, Καθβαδία Κ, και συν:** Στοματικές εκδηλώσεις χρόνιας αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή. Παρουσίαση περιπτώσεως. *Παιδοδοντία* 1997; 11: 148-152.
- Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J et al:** A pilot study of the effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during X-radiation therapy : A preliminary report. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 42: 551-556.
- Νικολάτου-Γαλίτη Ο:** Οι βλάβες του στόματος στον ογκολογικό ασθενή. Εκδόσεις Μ. Μπονισέλ, Αθήνα 2001.
- Nicolatou-Galitis O, Dardoufas K, Markoulatos P, et al:** Oral pseudomembranous candidiasis, herpes simplex virus-1 infection and oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy and granulocyte colony stimulating factor (GrM-CSF) mouthwash. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 471-480.
- Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Constantinidou C, et al:** The oral manifestations of chronic graft-versus-host disease (cGVHD) in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 148-153.
- Νικολάτου-Γαλίτη Ο, Πάικος Σ, Κοκόρη Σ, και συν:** Η καντιντίαση του στόματος σε ασθενείς με κακοήγη αιματολογικά νοσήματα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2003; 20: 58-65.

- Nicolatou-Galitis O, Sotiropoulou-Lontou A, Velegraki A, et al:** Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy, with amifostine cytoprotection. *Oral Oncol* 2003; 39: 397-401.
- Nicolatou-Galitis O, Spijkervet FKL:** Mucositis. In: *Oral Medicine Handbook*, on line. EAOM, 2004 www.eastman.ucl.ac.uk/~eaom.
- Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, et al:** Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer* on line 2006.
- Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulis V, et al:** Herpes simplex virus- 1 (HSV-1) infection in radiation-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* on line 2006.
- Ξανθινάκη Α, Νικολάτου-Γαλίτη Ο, Δοντά Α, Τσιχλάκης Κ, Παπανικολάου Σ:** Οστοενέκρωση των γνάθων σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά. Το περιοδικό του Ο.Σ.Α. 2006; 70: 23-33.
- Ohrn KEO, 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: 247-257
- Rankin KV, Jones DL, Redding SW:** eds. *Oral health in cancer therapy. A guide for health care professionals*. 2nd ed. Dental Oncology Education Programs. Texas Cancer Council, Academy of General Dentistry, 2003.
- Rudat V, Meyer J, Momm F et al :** Protective effect of amifostine on dental health after radiotherapy of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000; 48: 1339-1343.
- Ruggiero SL, Mebrota B, Rosenberg TJ, et al:** Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphate: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac. Surg* 2004; 62: 527-534.
- Schubert MM, Sullivan KM:** Recognition, incidence, and management of oral graft-versus-host disease. *Nat Cancer Inst Monogr* 1990; 9: 135-143.
- Scully C, Epstein JB:** Oral health care for the cancer patient. *Oral Oncol* 1996; 32: 281-286.
- Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S:** Oral complications of cancer therapies: Prevention *Clinical Oncol* 1996; 8: 15-24.
- Sonis ST:** A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004; 2: 21-36.
- Thomas ED, Blume KG, Forman SJ:** *Hematopoietic cell transplantation*, 2nd ed. London: Blackwell Science, Inc., 1999.
- Toth B, Chambers M, Fleming T:** Prevention and management of oral complications associated with cancer therapies: Radiation, chemotherapy. *Texas Dental Journal* 1996; 113: 23-29.
- Trotti A, Bellm LA, Epstein JB 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. *Radiotherapy & Oncology* 2003; 66: 253-262.
- U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Services.** Consensus development conference on oral complications of cancer therapies: Diagnosis Prevention and Treatment. *National Cancer Institute Monographs* 1990: No 9.
- Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP:** Oral sequence of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003; 14: 199-212.
- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA:** Osteonecrosis of jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1104-1107.

