



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ-ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ»
ΕΠΙΣΤ. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ: Δ. ΔΑΜΙΓΟΣ, ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Στοματική βλεννογονίτιδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μετά από χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία

Σπουδαστής:

Μπαρίκας Στέργιος, Ιατρός (Α.Μ. 135)

Επιβλέπων καθηγητής:

Δημολιάτης Ιωάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης:

Δαμίγος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Ψυχολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων

Ευαγγέλου Άγγελος, Ομότιμος Καθηγητής Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Καλφακάκου Βασιλική, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ιωάννινα, 2011

Πρόλογος

Η παρακάτω εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών Αντιμετώπιση του Πόνου της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων του τμήματος Ιατρικής Ψυχολογίας με επιβλέποντα τον Καθηγητή κ. Δημολιάτη Ιωάννη.

Βασίστηκε κυρίως στη βιβλιογραφική έρευνα και αναζήτηση. Για την εκπόνηση της μάλιστα, μελετήθηκαν σύγχρονα συγγράμματα και πρόσφατα άρθρα από το διεθνή ιατρικό τύπο, με γνώμονα την έρευνα και την επιστημονική εγκυρότητα. Στην κατεύθυνση αυτή υπήρξε αρωγός ο επιβλέπωντας της διπλωματικής εργασίας μου κ. Δημολιάτης, τον οποίο και ευχαριστώ θερμά.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους συμφοιτητές μου σε αυτό το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών για το όμορφο «ταξίδι» που κάναμε αυτά τα χρόνια και την άψογη συνεργασία.

Πίνακας περιεχομένων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Εισαγωγή	4
--------------------	---

1.2 Επιδημιολογία.....	6
1.3 Παράγοντες κινδύνου	8
1.4 Παθοφυσιολογία.....	10
1.4.1 Αρχικό στάδιο	12
1.4.2 Φάση ρύθμισης και παραγωγής διαβιβαστικών παραγόντων.....	12
1.4.3 Φάση ενίσχυσης διαβιβαστικών παραγόντων	13
1.4.4 Φάση φλεγμονής και εξέλκωσης	14
1.4.5 Φάση επούλωσης.....	14
1.5 Κλινική εμφάνιση-εξέλιξη.....	15
1.6 Κλινική εικόνα-ποιότητα ζωής	17
1.7 Ταξινόμηση της βλεννογονίτιδας.....	20
1.7.1 Ταξινόμηση κατά WHO.....	20
1.7.2 Ταξινόμηση κατά NCI-CTC	22
1.7.3 Ταξινόμηση κατά RTOG	22
1.7.4 Ταξινόμηση κατά OMAS	23
1.7.5 Ταξινόμηση κατά ECOG	24
1.8 Οικονομικό κόστος	24

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

2.1 Αντιμετώπιση του πόνου.....	27
2.2 Υποστήριξη της θρέψης.....	29
2.3 Διατήρηση υγιεινής της στοματικής κοιλότητας	32
2.3.1 Χλωρεξιδίνη	33
2.3.2 Betadine.....	33
2.3.3 Hydrogen peroxide.....	34
2.3.4 Βενζυδαμίνη	34
2.3.5 Αντιμυκητιασικοί παράγοντες	35
2.3.6 Αντιϊικοί παράγοντες.....	36
2.4 Αντιμετώπιση της ξηροστομίας	37
2.4.1 Αμιφοσίνη	38
2.4.2 Πιλοκαρπίνη.....	38
2.4.3 Προπανθελίνη	38
2.5 Έλεγχος της αιμορραγίας.....	39

2.6 Θεραπευτικές παρεμβάσεις	39
2.6.1 Κρυοθεραπεία.....	40
2.6.2 Low-Laser Therapy	41
2.6.3 Αντιοξειδωτικοί παράγοντες	42
2.6.4 Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες	43
2.6.5 Saforis	43
2.6.6 GM-CSF,G-CSF	44
2.6.7 IL-11	46
2.6.8 TGF-β	46
2.6.9 EGF.....	47
2.6.10 Παλιφερμίνη	48
2.7 Επιπλέον παράγοντες αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας	50
2.7.1 Αλλοπουρινόλη	50
2.7.2 Ουριδίνη	50
2.7.3 Προσταγλανδίνη.....	51
2.7.4 Χαμομήλι.....	51
2.7.5 Αζελαστίνη	52
2.7.6 GELCLAIR	52
2.7.7 Βιταμίνη Α.....	52
2.7.8 Βιταμίνη Ε	53
2.7.9 Νιτρικός Άργυρος	53
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3	
3.1 Συμπέρασμα-οδηγίες για μελλοντική έρευνα.....	54
3.2 Περίληψη.....	56
3.3 Abstract	57
 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	58

1.1 Εισαγωγή

Αναμφισβήτητα, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία αποτελούν πολύ χρήσιμα και ευρέως διαδεδομένα μέσα για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Αυξάνουν την επιβίωση του ασθενούς και σε κάποιες περιπτώσεις δρουν ευεργετικά στην ποιότητα της ζωής του. Παρ' όλα αυτά, έχουν αρκετές επιπλοκές και συχνά βλάπτουν και υγιείς ιστούς¹. Συχνές επιπλοκές της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολίας αποτελούν η ουδετεροπενία και κατ' επέκταση οι λοιμώξεις, η αναιμία, η ναυτία και ο έμετος. Μια ιδιαίτερη και επώδυνη επιπλοκή, κυρίως σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου αποτελεί και η στοματική βλεννογονίτιδα. Η επιπλοκή αυτή είχε υποτιμηθεί στο παρελθόν και δεν είχε μελετηθεί επαρκώς. Όμως τα τελευταία χρόνια, καθώς αυξάνει η συχνότητα της στους ογκολογικούς ασθενείς, αποτελεί σημαντικό πεδίο επιστημονικής έρευνας με πληθώρα δημοσιευμένων άρθρων στο διεθνή ιατρικό τύπο.

Η στοματική βλεννογονίτιδα λοιπόν, αναφέρεται σε ερυθματώδεις και ελκωτικές βλάβες του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας ιδιαίτερα επώδυνες και αρκετά συχνές σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε χημειοθεραπευτικούς κύκλους και προγράμματα ακτινοβολίας. Η πάθηση αυτή αποτελεί μια ιδιαίτερα σοβαρή επιπλοκή και δε σχετίζεται άμεσα με το αιμοποιητικό σύστημα. Επηρεάζει πάνω από τους μισούς ογκολογικούς ασθενείς που ακολουθούν ισχυρά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα αλλά και εκείνους που υποβάλλονται σε εντατικό πρόγραμμα ακτινοβολιών στη στοματική κοιλότητα. Φαίνεται μάλιστα να αποτελεί μια δοσοεξαρτώμενη επιπλοκή της αντικαρκινικής θεραπείας². Επιπλέον, η βλεννογονίτιδα είναι μια ιδιαίτερα συχνή και αρκετά σοβαρή επιπλοκή σε ασθενείς που λαμβάνουν ισχυρά μυελοκατασταλτικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα και υφίστανται μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για αιματολογικές κακοήθειες^{3,4}.

Πιο συγκεκριμένα, οι βλάβες της στοματικής βλεννογονίτιδας είναι αρκετά συχνά επώδυνες και εμποδίζουν την πρόσληψη τροφής και υγρών, καθώς προκαλούν οδυνοφαγία και δυσφαγία. Επιδεινώνουν έτσι, την κλινική εικόνα των ογκολογικών ασθενών και δυσχεραίνουν την ανάρρωσή τους. Από την άλλη, βλάπτουν την υγιεινή της στοματικής κοιλότητας και βοηθούν στην εγκατάσταση παθογόνων μικροοργανισμών, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο την πιθανότητα φλεγμονής της στοματικής κοιλότητας και τη δημιουργία ευκαιριακών λοιμώξεων. Επιπλέον, ιδιαίτερα σε ουδετεροπενικούς και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, εγκυμονεί ο κίνδυνος συστηματικών λοιμώξεων και γενικευμένης σήψης, γεγονότα που επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του αρρώστου, επιβαρύνουν την πρόγνωση και αυξάνουν τη θνητότητα και τη θνησιμότητα⁵.

Άλλες επιπλοκές της εκλυόμενης από την αντινεοπλασματική θεραπεία βλεννογονίτιδας εκτός του πόνου είναι η ξηροστομία, η αφυδάτωση, η δυσκαταποσία, οι διαταραχές της γεύσης, η ναυτία και ο έμετος. Σε πολλές περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η συστηματική χορήγηση ισχυρών αναλγητικών καθώς και οπιοειδών, όπως επίσης και λήψη παρεντερικής διατροφής. Οι παραπάνω επιπλοκές μάλιστα, καθιστούν αρκετά συχνά αναγκαία τη διακοπή της αντικαρκινικής αγωγής είτε πρόκειται για χημειοθεραπεία είτε για ακτινοβολία. Το γεγονός αυτό, επιβραδύνει την ανάρρωση του ασθενούς, επιδεινώνει συχνά την πρόγνωση της νόσου και ελαττώνει το προσδόκιμο ζωής. Από την άλλη, αυξάνεται δραματικά ο χρόνος νοσηλείας, με όλους τους κινδύνους που αυτό εγκυμονεί, όπως επίσης και το συνολικό κόστος νοσηλείας που επιβαρύνει οικονομικά τον ασθενή και την πολιτεία⁶. Όλα τα παραπάνω επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του καρκινοπαθούς, όπως επίσης του οικογενειακού ή φιλικού του περιβάλλοντος.

Στο σημείο αυτό, καλό θα ήταν να αναφερθεί πως η βλεννογονίτιδα μπορεί να εμφανιστεί και σε άλλα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα, όπως στον οισοφάγο, το στομάχι, το λεπτό και το παχύ έντερο. Στην περίπτωση αυτή, εμφανίζεται συχνά με διάρροιες, κωλικοειδή άλγη και άλλα γαστρεντερολογικά ενοχλήματα⁷.

Ο όρος στοματική βλεννογονίτιδα δημιουργήθηκε στα τέλη της δεκαετίας του ογδόντα για να περιγράψει και να καλύψει τις επιπλοκές της εκλυόμενης από τη χημειοθεραπεία ή και την ακτινοθεραπεία, φλεγμονής του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας. Έτσι, καθίσταται σαφές πως η βλεννογονίτιδα αυτή αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα με ιδιαίτερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό και δεν θα πρέπει να συγχέεται άμεσα με άλλες βλάβες ή φλεγμονές της στοματικής κοιλότητας, όπως η στοματίτιδα^{1,8}. Γι αυτό, ο εκάστοτε θεράπωντας ιατρός θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός στην κλινική εξέταση, στη λήψη ιστορικού και κατ' επέκταση στη διαφοροδιάγνωση της εν λόγω πάθησης.

Η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας που προκαλείται από την αντικαρκινική θεραπεία προσβάλλει πάνω από 400.000 ογκολογικούς ασθενείς ετησίως. Παρουσιάζεται πιο συχνά στη μαλακή υπερώα, τα χείλη, τις παρειές, το φάρυγγα και το έδαφος της στοματικής κοιλότητας⁹. Η βλεννογονίτιδα μάλιστα που εκλύεται από την χημειοθεραπευτική αγωγή είναι συνήθως πιο ήπιας μορφής, διαρκεί λιγότερες ημέρες και επουλώνεται ταχύτερα από την αντίστοιχη φλεγμονή που προκαλείται μετά την ακτινοβολία.

Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές έχουν μελετήσει αρκετά τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό της στοματικής βλεννογονίτιδας, γεγονός που συντελεί στην καλύτερη κατανόηση αυτής της πάθησης, καθώς και στην ανακάλυψη νέων και πιο αποτελεσματικών τρόπων πρόληψης και θεραπείας. Σε συνδυασμό με τα ήδη υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα και με βάση τη βιβλιογραφική έρευνα, θα γίνει μια προσπάθεια για αναφορά των παραγόντων κινδύνου της βλεννογονίτιδας, της παθοφυσιολογίας και των επιπλοκών της, της κλίμακας με την οποία μετράται και κυρίως του τρόπου με τον οποίο αντιμετωπίζεται. Η τελευταία παράμετρος έχει μελετηθεί ιδιαίτερα από την επιστημονική κοινότητα και αποτελεί σημαντικό πεδίο έρευνας με μοναδικό κίνητρο την πρόληψη της βλεννογονίτιδας, την αντιμετώπιση των επιπλοκών της και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ογκολογικού αρρώστου

1.2 Επιδημιολογία

Τα περισσότερα δεδομένα που αφορούν την επιδημιολογία της βλεννογονίτιδας που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοβολία σε ογκολογικούς ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, προέρχονται από κλινικές μελέτες των επιπλοκών της αντινεοπλασματικής αγωγής στις οποίες η βλεννογονίτιδα αποτελεί δευτερεύον στοιχείο παρατήρησης¹⁰. Παρ' όλα αυτά, είναι διαπιστωμένο πως κάθε χρόνο αναφέρονται παγκοσμίως περίπου 400.000 περιστατικά ασθενών με βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας που οφείλεται στη χημειοθεραπεία, στην πρόσληψη θεραπευτικής ακτινοβολίας ή στο συνδυασμό τους^{1,11}. Η σοβαρότητα και η κλινική εικόνα αυτής της πάθησης ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή, χαρακτηρίζεται από ήπια έως πολύ σοβαρή και σχετίζεται κυρίως με τη θεραπεία που ακολουθείται για την αντιμετώπιση του καρκίνου.

Εκτιμάται πως περίπου το 40% των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που ακολουθούν ισχυρή χημειοθεραπευτική αγωγή, αναπτύσσουν στοματική βλεννογονίτιδα¹. Σε μια μελέτη αναφέρθηκε πως 303 από τους 599 ασθενείς (51%) που έλαβαν χημειοθεραπευτική αγωγή για συμπαγείς όγκους ή λέμφωμα ανέπτυξαν στοματική ή και γαστρο-εντερική βγλεννογονίτιδα. Πιο συγκεκριμένα, βλεννογονίτιδα στη

στοματική κοιλότητα εμφανίστηκε στο 22% των 1236 χημειοθεραπευτικών κύκλων, βλεννογονίτιδα στον υπόλοιπο γαστρεντερικό σωλήνα στο 7%, ενώ συνδυασμός των παραπάνω εμφανίστηκε σε ένα ποσοστό της τάξης του 8%. Από την άλλη, σοβαρής μορφής στοματική βλεννογονίτιδα παρουσιάστηκε στο 11% των παραπάνω χημειοθεραπευτικών κύκλων^{5,12}. Βέβαια, ο κίνδυνος τραυματισμού και φλεγμονής του στοματικού βλεννογόνου αυξάνεται με τους χημειοθεραπευτικούς κύκλους και σχετίζεται άμεσα με προηγούμενα επεισόδια βλεννογονίτιδας. Στο σημείο αυτό χρειάζεται να αναφερθεί πως ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό (75%- 80%) ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για όγκους του αιμοποιητικού συστήματος και λαμβάνουν ισχυρή χημειοθεραπευτική αγωγή, εμφανίζουν βλεννογονίτιδα με βαριά κλινική εικόνα¹³.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου λαμβάνουν συνήθως μια καθορισμένη δόση (200 cGy) ακτινοβολίας καθημερινά για πέντε ημέρες την εβδομάδα για χρονικό διάστημα πέντε έως έξι εβδομάδων¹. Σημαντικό ποσοστό εξ' αυτών θα αναπτύξουν κάποιου βαθμού στοματική βλεννογονίτιδα. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως το 30%-66% όλων των ασθενών που ακτινοβολούνται στη στοματική κοιλότητα θα αναπτύξουν μέτριου έως προχωρημένου βαθμού βλεννογονίτιδα. Τυπικά, όσοι λαμβάνουν συνολική ακτινοβολία πάνω από 5000 cGy θα εμφανίσουν ήπια έως σοβαρή φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου⁶.

Από την άλλη, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια αυξανόμενη τάση συνδυασμού χημειοθεραπευτικών μέσων και ακτινοβολίας για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Πιστεύεται πως η συνδυασμένη αυτή και ταυτόχρονα επιθετική αγωγή θα δράσει καλύτερα αντιμετωπίζοντας πιο αποτελεσματικά τον καρκίνο. Μια από τις σημαντικές όμως επιπλοκές αυτής της θεραπείας είναι και η ανάπτυξη στοματικής βλεννογονίτιδας με βαριά κλινική εικόνα, σε ποσοστό που μπορεί να φτάσει ακόμη και το 98%⁶.

Συμπερασματικά, το ποσοστό ανάπτυξης στοματικής βλεννογονίτιδας είναι ιδιαίτερα υψηλό σε ασθενείς με πρωτοπαθή όγκο στη στοματική κοιλότητα, σε ασθενείς που ακολουθούν συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία καθώς επίσης και σε αυτούς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ακτινοβολίας για την αντιμετώπιση του καρκίνου⁵.

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Οι παράγοντες κινδύνου που αφορούν τη στοματική βλεννογονίτιδα σε ογκολογικούς ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου μπορούν να χωριστούν σε δύο βασικές κατηγορίες : σε αυτούς που σχετίζονται με τον ασθενή και σε αυτούς που σχετίζονται άμεσα με την αντινεοπλασματική αγωγή, στη συγκεκριμένη περίπτωση δηλαδή, τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία¹⁰.

Σε γενικές γραμμές οι νεότεροι από τη μία, και οι πιο ηλικιωμένοι από την άλλη, φαίνεται να είναι πιο ευάλωτοι στην ανάπτυξη στοματικής βλεννογονίτιδας. Πιο συγκεκριμένα, οι νεότεροι και κυρίως τα παιδιά, παρουσιάζουν ταχεία μιτωτική δραστηριότητα του επιθηλίου και είναι περισσότερο ευάλωτοι στην ανάπτυξη αιματολογικών καρκίνων, στοιχεία που ευνοούν την ανάπτυξη της βλεννογονίτιδας. Την ίδια προδιάθεση εμφανίζουν και οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς, γεγονός που στηρίζεται στην εκάστοτε οργανική ανεπάρκεια και το ανοσολογικό τους προφίλ¹⁴. Επιπλέον, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν πως ο γυναικείος πληθυσμός διατρέχει υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης βλεννογονίτιδας σε σχέση με τον αντίστοιχο ανδρικό, χωρίς να υπάρχουν όμως επαρκή επιστημονικά δεδομένα για τη στήριξη της παραπάνω διαπίστωσης¹.

Η κακή υγιεινή της στοματικής κοιλότητας αποτελεί αναμφισβήτητα έναν ιδιαίτερα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη βλεννογονίτιδας στους ογκολογικούς ασθενείς. Όπως είναι γνωστό, στη στοματική κοιλότητα υπάρχει μια πληθώρα μικροοργανισμών που σε υγιείς πληθυσμούς δεν προκαλούν καμία απολύτως βλάβη. Όμως, σε άτομα με κακή υγιεινή του στόματος και ήδη υπάρχουσες βλάβες που ακολουθούν αντινεοπλασματική αγωγή, αναπτύσσονται αρκετοί παθογόνοι μικροοργανισμοί προκαλώντας εντοπισμένες φλεγμονές και τοπικές ή συστηματικές λοιμώξεις. Διαφαίνεται επομένως, πόσο σημαντική είναι η ακεραιότητα του επιθηλίου του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, όπως επίσης και η αντιμετώπιση των ήδη υπαρχόντων προβλημάτων υγιεινής της περιοχής.

Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς με σοβαρές οδοντιατρικές παθήσεις και ήδη υπάρχουσες φλεγμονές, αναπτύσσουν σε μεγαλύτερο ποσοστό σοβαρού βαθμού βλεννογονίτιδα. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις όπως προαναφέρθηκε, ευνοείται η εγκατάσταση διαφόρων μικροοργανισμών : Gram (-), Gram (+) βακτηριδίων, μυκήτων και ιών (όπως του HSV), που επιδεινώνουν την κλινική εικόνα, δημιουργούν σοβαρές λοιμώξεις και

καθιστούν προβληματική την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, θέτοντας παράλληλα σε κίνδυνο τη ζωή του αρρώστου¹⁵.

Σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της υπό μελέτης πάθησης είναι και η ξηροστομία. Είναι γνωστό πως το σάλιο δημιουργεί ένα προστατευτικό στρώμα στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και περιέχει πληθώρα αντιμικροβιακών παραγόντων, όπως η λυσοζύμη, που εμποδίζουν την εγκατάσταση παθογόνων μικροοργανισμών και αποτρέπουν την εμφάνιση ευκαιριακών ή συστηματικών λοιμώξεων. Έτσι, ασθενείς με χαμηλή παραγωγή σιέλου είναι πιο ευάλωτοι στην ανάπτυξη προχωρημένου βαθμού και μεγαλύτερης διάρκειας βλεννογονίτιδας, καθώς στην περίπτωση αυτή επιβραδύνεται η ανάπλαση του επιθηλίου, βλάπτεται η ακεραιότητα του στοματικού βλεννογόνου και ευοδώνεται η δημιουργία άλλοτε άλλου βαθμού λοιμώξεων^{7,14}. Αντίστοιχη κλινική εικόνα παρουσιάζουν και οι ογκολογικοί ασθενείς με εκσεσημασμένη ουδετεροπενία.

Επιπλέον, σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη βλεννογονίτιδας είναι και η υποθρεψία που επιβραδύνει την ανάπλαση του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου. Στην ίδια κατεύθυνση οδηγούν η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα. Καλό θα ήταν να αναφερθεί πως η συχνότητα και η βαρύτητα της βλεννογονίτιδας αυξάνονται σε ασθενείς που παρουσιάζουν προηγούμενα επεισόδια της εν λόγω πάθησης στο ιστορικό τους^{2,8,15}. Επιπλέον, αναφέρεται πως ίσως υπάρχει γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση βλεννογονίτιδας, γεγονός που σχετίζεται κυρίως με τη δυνατότητα μεταβολισμού διαφόρων φαρμάκων και κατ' επέκταση την τοξικότητα που αυτά παρουσιάζουν σε κάθε ασθενή.

Η βλεννογονίτιδα που προκαλείται μετά τη λήψη χημειοθεραπευτικών παραγόντων είναι πιο συχνή στους όγκους του αιμοποιητικού συστήματος, καθώς στις περιπτώσεις αυτές η αγωγή είναι πιο επιθετική και προκαλεί μυελοκαταστολή και ουδετεροπενία¹. Σχετίζεται άμεσα με το είδος της αντικαρκινικής θεραπείας, τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που ακολουθούνται και τον κύκλο των χημειοθεραπειών^{11,19}. Πιο συγκεκριμένα, χημειοθεραπευτικοί παράγοντες όπως η 5-φλουορακίλη, η μεθοτρεξάτη, η ετοποσίδη, η σισπλατίνη και η χλωραμβουκίλη φαίνεται να προκαλούν σοβαρού βαθμού βλεννογονίτιδα⁸.

Από την άλλη, η εκλυόμενη από την θεραπευτική ακτινοθεραπεία βλεννογονίτιδα παρουσιάζεται πιο συχνά σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, λόγω της άμεσης ακτινοβόλησης της στοματικής κοιλότητας¹⁹. Στην περίπτωση αυτή, παράγοντες κινδύνου αποτελούν: το είδος της και η αθροιστική δόση της ακτινοβολίας, η επαναληψιμότητα των θεραπειών καθώς και το πεδίο ακτινοβόλησης¹⁶.

Σε γενικές γραμμές, σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που ακολουθούν ισχυρή χημειοθεραπευτική αγωγή ή και ακτινοθεραπεία, ο κίνδυνος ανάπτυξης βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα είναι σε ποσοστό πάνω από 50%, ποσοστό που αυξάνεται όταν συνδυάζονται οι παραπάνω θεραπείες. Επιπλέον, όταν ο ασθενής ακολουθεί πρόγραμμα ακτινοθεραπείας με καθημερινή δόση ακτινοβολίας περίπου 200 cGy, παρουσιάζει βλάβες στο στοματικό βλεννογόνο συνήθως την πρώτη εβδομάδα της αγωγής¹¹.

1.4 Παθοφυσιολογία

Μέχρι πρότινος, υπήρχε η άποψη πως η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας που εκλύεται από την αντικαρκινική θεραπεία, ήταν μια διαδικασία που αφορά αποκλειστικά τον επιθηλιακό ιστό. Είναι ξεκάθαρο πλέον πως η βλεννογονίτιδα αυτή δεν είναι μόνο το άμεσο αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας ή και της ακτινοθεραπείας, αλλά εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων που επηρεάζουν ολόκληρο το βλεννογόνο¹⁰.

Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός της βλεννογονίτιδας δεν είναι πλήρως γνωστός και κατανοητός και αποτελεί ταυτόχρονα σημαντικό πεδίο επιστημονικής έρευνας και κλινικών μελετών. Παρ' όλα αυτά, πιστεύεται πως υπάρχει ο άμεσος και ο έμμεσος τρόπος με τον οποίο προκαλείται η βλεννογονίτιδα στους ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτική αγωγή ή και ακτινοβολία για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.

Είναι γνωστό λοιπόν, πως τα επιθηλιακά κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου χαρακτηρίζονται από ταχύ κυτταρικό πολλαπλασιασμό (κάθε 7-14 ημέρες), γεγονός που τα καθιστά εύαλωτα στην άμεση επίδραση της αντινεοπλασματικής αγωγής. Με βάση τα παραπάνω, η χημειοθεραπεία και η ακτινοβολία μπορούν να επηρεάσουν τον

πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου και να προκαλέσουν κυτταρικό θάνατο και καταστροφή υγιών ιστών, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη στοματικής βλεννογονίτιδας.

Πιο συγκεκριμένα, η αντικαρκινική θεραπεία καταστρέφει τα βασικά κύτταρα της επιθηλιακής στιβάδας του στοματικού βλεννογόνου, εμποδίζοντας ταυτόχρονα την αναπλαστική ικανότητα του επιθηλίου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη λέπτυνση του επιθηλιακού ιστού, καθώς από τη μία δεν παράγονται νέα κύτταρα, ενώ από την άλλη τα ήδη υπάρχοντα καταστρέφονται. Όσο πιο πολλά κύτταρα χάνονται, τόσο πιο λεπτό και εύθραυστο καθίσταται το επιθήλιο του βλεννογόνου, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται σταδιακά ερυθριματώδεις και ελκωτικές βλάβες. Η ακτινοθεραπεία επηρεάζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των βασικών επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου, εμποδίζοντας τη σύνθεση του γενετικού υλικού (DNA), ενώ η χημειοθεραπευτική αγωγή δρα όταν το φάρμακο φθάσει στα επιθηλιακά κύτταρα μέσω των αιμοφόρων αγγείων του υποβλεννογόνιου συνδετικού ιστού⁶.

Από την άλλη, η στοματική βλεννογονίτιδα μπορεί να προκληθεί έμμεσα με την εγκατάσταση παθογόνων μικροοργανισμών, κυρίως Gram (-) βακτηριδίων και μυκήτων, φαινόμενο συχνό σε ουδετεροπενικούς ασθενείς¹. Στην κατεύθυνση αυτή συμβάλλουν η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, η ήδη υπάρχουσα επιθηλιακή βλάβη και η χαμηλή έκκριση σιέλου⁸.

Είναι ξεκάθαρο λοιπόν πως η ανάπτυξη της βλεννογονίτιδας αποτελεί μια δυναμική διαδικασία με ιδιαίτερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Για την καλύτερη κατανόηση αυτού του ιδιαίτερου μηχανισμού η παθογένεση της βλεννογονίτιδας χωρίζεται στα πέντε παρακάτω στάδια²⁰.

- Αρχικό στάδιο (φάση έναρξης της βλεννογονίτιδας)
- Ρύθμιση και παραγωγή διαβιβαστικών παραγόντων
- Επέκταση της βλεννογονίτιδας και ενίσχυση των διαβιβαστικών παραγόντων
- Φλεγμονή και εξέλκωση

- Επούλωση

1.4.1 Έναρξη της βλεννογονίτιδας

Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία προκαλούν καταστροφή των βασικών κυττάρων της επιθηλιακής στιβάδας του στοματικού βλεννογόνου και επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Στην κατεύθυνση αυτή σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου από την αντινεοπλασματική αγωγή που ακολουθείται. Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν σημαντικά βιοενεργά μόρια που δύναται να προκαλέσουν βλάβη στα κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου, τα αιμοφόρα αγγεία και τους γύρω ιστούς. Έτσι, η ενεργοποίηση τους, διεγείρει την παραγωγή και άλλων παραγόντων που έχουν βασικό ρόλο στην άμεση αντίδραση των ιστών στην κυτταροτοξική αντικαρκινική θεραπεία, βοηθώντας έτσι στην εγκατάσταση της στοματικής βλεννογονίτιδας⁵.

1.4.2 Φάση ρύθμισης και παραγωγής διαβιβαστικών παραγόντων

Σε αυτή τη φάση λαμβάνουν χώρα πολλαπλά γεγονότα που διαδραματίζουν σημαντικό παθοφυσιολογικό ρόλο και βοηθούν στην εγκατάσταση της στοματικής βλεννογονίτιδας. Όπως αναφέρθηκε, η παραγωγή ελεύθερων ριζών προκαλεί βλάβη του γενετικού υλικού (DNA) με αποτέλεσμα την καταστροφή των κυττάρων της βασικής στιβάδας. Παράλληλα, εκλύονται διάφοροι διαβιβαστικοί παράγοντες, εκ των οποίων ο πυρηνικός παράγοντας NF-kb φαίνεται να αποτελεί στοιχείο κλειδί στην παθογένεση της βλεννογονίτιδας. Ο παράγοντας αυτός μάλιστα, ενεργοποιείται τόσο από τη χημειοθεραπευτική αγωγή, όσο και από την ακτινοθεραπεία¹¹. Πιο αναλυτικά, η παραγωγή του NF-kb οδηγεί στην ενεργοποίηση πολλών γονιδίων, κάποια από τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως είναι ο TNF-a, η IL-

1, IL-2 και IL-6¹⁰. Η διαδικασία αυτή διευκολύνει τον τραυματισμό των ιστών και οδηγεί στην απόπτωση των κυττάρων, βοηθώντας έτσι στην εγκατάσταση της βλεννογονίτιδας.

Βέβαια, θα ήταν αφελές να πιστεύεται πως η ενεργοποίηση του NF-kb αποτελεί το μοναδικό παθοφυσιολογικό μονοπάτι που οδηγεί στην εκλυόμενη από την αντινεοπλασματική αγωγή βλεννογονίτιδα.

Με άλλα λόγια, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία, καθώς προκαλούν υδρόλυση της κυτταρικής μεμβράνης, ενεργοποιούν διάφορα ένζυμα όπως η σφιγγομυελινάση και η κεραμιδική συνθετάση. Τα ένζυμα αυτά με τη σειρά τους ενεργοποιούν μια αλληλουχία γεγονότων που έχουν ως αποτέλεσμα την απόπτωση των υποβλεννογόνιων ενδοθηλιακών κυττάρων και την καταστροφή των ινοβλαστών. Η καταστροφή αυτή των ινοβλαστών με τη σειρά της οδηγεί από τη μία στην παραγωγή φιμπρονεκτίνης που είναι υπεύθυνη για την κυτταρική βλάβη του συνδετικού ιστού, και από την άλλη στην απελευθέρωση μακροφάγων και μεταλλοπρωτεϊνών που ευθύνονται για την περαιτέρω απόπτωση του επιθηλίου. Στο σημείο αυτό χρειάζεται να αναφερθεί πως ο στοματικός βλεννογόνο σε αυτή τη φάση δεν παρουσιάζει τις χαρακτηριστικές βλάβες της βλεννογονίτιδας, ενώ παράλληλα η κλινική εικόνα του ογκολογικού ασθενή παραμένει ανεπηρέαστη²¹.

1.4.3 Φάση επέκτασης και ενίσχυσης των διαβιβαστικών παραγόντων

Στη φάση αυτή η απελευθέρωση ενδιάμεσων παραγόντων από τον αρχικό επιθηλιακό τραυματισμό ενισχύει την ιστική βλάβη έσω του μηχανισμού θετικής ανάδρασης. Έτσι, παράγεται ο παράγοντας TNF-a που οδηγεί στην ενεργοποίηση του NF-kb και της σφιγγομυελινάσης, επιδεινώνοντας με αυτόν τον τρόπο την ήδη υπάρχουσα κυτταρική απόπτωση¹⁰. Χαρακτηριστικό στοιχείο αυτής της φάσης αποτελεί το γεγονός πως ενώ ο στοματικός βλεννογόνο έχει αλλοιωθεί σε βιολογικό επίπεδο και έχει υποστεί κάποιου βαθμού απόπτωση, είναι δυνατόν να φαίνεται κλινικά ως ακέραιος και φυσιολογικός²².

1.4.4 Φάση της φλεγμονής και της εξέλκωσης

Όλη η προηγούμενη μεταβολική δραστηριότητα οδηγεί τελικά στην εξέλκωση του στοματικού βλεννογόνου, που αποτελεί και το πιο βασικό στοιχείο για τον ασθενή με

καρκίνο κεφαλής κα τραχήλου, καθώς σταδιακά εγκαθίσταται η κλινική εικόνα της βλεννογονίτιδας με προεξάρχον σύμπτωμα τον πόνο. Πιο συγκεκριμένα, στη φάση αυτή εδραιώνεται η ιστική βλάβη του στοματικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα ο τελευταίος να παρουσιάζει ερυθματώδεις και επώδυνες ελκωτικές περιοχές που καλύπτονται από μια ινώδη ψευδομεμβράνη που περιέχει πληθώρα παθογόνων μικροοργανισμών. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με την ουδετεροπενία που εμφανίζει συνήθως ο ογκολογικός ασθενής, οδηγεί στην εγκατάσταση Gram (+), Gram (-) βακτηριδίων καθώς και αναερόβιων μικροοργανισμών ή μυκήτων. Αναμφίβολα, κάτι τέτοιο ευοδώνει τη δημιουργία τοπικής φλεγμονής ή ακόμη και γενικευμένης λοίμωξης ή σηψαιμίας, που είναι συχνά απειλητική για τη ζωή του αρρώστου και σαφώς επιδεινώνει την κλινική του εικόνα και την πρόγνωση της νόσου⁵. Επιπλέον, καθώς ο βλεννογόνος παρουσιάζει πλέον και ελκωτικές βλάβες, παθογόνοι μικροοργανισμοί βρίσκουν την ευκαιρία να αποικίσουν τον υποβλεννογόνο ιστό. Με αυτόν τον τρόπο, ενεργοποιούνται τα μακροφάγα και παράγονται κυτταροκίνες και άλλα ένζυμα που επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα ιστική βλάβη^{21,22}.

1.4.5 Φάση της επούλωσης

Η φάση αυτή λαμβάνει χώρα μετά από 2-3 εβδομάδες σε μη μυελοκατεσταλμένους ασθενείς που δε λαμβάνουν πλέον αντικαρκινική θεραπεία. Βέβαια, πιο εκτεταμένα έλκη του στοματικού βλεννογόνου χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να επούλωθούν. Στην τελευταία αυτή φάση λοιπόν, με αφετηρία τον εξωκυττάριο ιστό, λαμβάνουν χώρα ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων, καθώς και η διαφοροποίηση των κυττάρων και των ιστών, στοιχεία που συμβάλλουν στην ανάκτηση της ακεραιότητας του επιθηλιακού ιστού και κατ' επέκταση στην επούλωση των βλαβών. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων συνεχίζεται μέχρι να αποκατασταθεί το φυσιολογικό πάχος του βλεννογόνου, ενώ στην κατεύθυνση αυτή συνεισφέρει και η άνοδος των λευκών αιμοσφαιρίων στα φυσιολογικά για τον ασθενή επίπεδα. Όμως, παρά το γεγονός πως ο βλεννογόνος της στοματικής κοιλότητας φαίνεται ακέραιος, δύσκολα επανέρχεται στην πρότερη φυσιολογική του κατάσταση, ενώ ταυτόχρονα παραμένει ευάλωτος. Υπάρχουν λοιπόν κάποια κατάλοιπα αγγειογένεσης στο βλεννογόνο, που σε συνδυασμό με την

κλινική εικόνα του αρρώστου και την όποια αντινεοπλασματική αγωγή αυτός ακολουθεί, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε υποτροπή της βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα.

1.5 Κλινική εμφάνιση-εξέλιξη

Τα πρώιμα συμπτώματα της στοματικής βλεννογονίτιδας που οφείλεται στη χημειοθεραπευτική αγωγή ή και στην ακτινοθεραπεία περιλαμβάνουν ένα εκτεταμένο ερύθημα και ένα αρχόμενο οίδημα στη στοματική κοιλότητα. Παράλληλα, ο ασθενής παραπονιέται για αίσθημα καύσου στην περιοχή και παρουσιάζει μια έντονη ευαισθησία στην πρόσληψη τροφής με χαρακτηριστική δυσανεξία στα ζεστά και όξινα ή πικάντικα φαγητά. Το πιο βασικό σημείο στο στάδιο αυτό είναι η έναρξη του πόνου που ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή και επηρεάζει την κλινική του εικόνα και τις καθημερινές του δραστηριότητες⁵. Οι ερυθηματώδεις περιοχές που εμφανίζονται στη στοματική κοιλότητα καλύπτονται συνήθως από μια λευκή ινώδη ψευδομεμβράνη και εξελίσσονται σε επώδυνα έλκη ποικίλης μορφολογίας, ανάλογα με την ακολουθούμενη θεραπεία και τα ιδιαίτερα κλινικά χαρακτηριστικά του αρρώστου. Οι βλάβες αυτές εμφανίζονται συνήθως μια εβδομάδα μετά την έναρξη της αντικαρκινικής αγωγής. Αναπτύσσονται μάλιστα στον μη κερατινοποιημένο στοματικό βλεννογόνο και κυρίως στη μαλακή υπερώα, τη γλώσσα, το τοίχωμα του φάρυγγα, τα χείλη, τις παρειές και το έδαφος της στοματικής κοιλότητας. Χαρακτηριστικό ενδιαφέρον επίσης παρουσιάζει το γεγονός πως σε ενδεχόμενη υποτροπή της βλεννογονίτιδας οι χαρακτηριστικές της αλλοιώσεις εμφανίζονται συχνά στο ίδιο σημείο που είχαν αναπτυχθεί αρχικά^{23,24}.

Στο σημείο αυτό χρειάζεται να αναφερθεί πως οι τυπικές ερυθηματώδεις και ελκωτικές βλάβες της βλεννογονίτιδας συχνά προκαλούν ποικίλου βαθμού αιμορραγία, ιδιαίτερα μετά από μικροτραυματισμούς, και επιβαρύνουν την κλινική εικόνα του ασθενή. Οι παραπάνω βλάβες συνήθως επουλώνονται σε χρονικό διάστημα 2-4 εβδομάδων μετά την τελευταία δόση χημειοθεραπείας ή την τελευταία συνεδρία ακτινοθεραπείας και συνήθως εξαφανίζονται χωρίς να αφήσουν κάποια ουλή στο στοματικό βλεννογόνο. Δε συμβαίνει

όμως το ίδιο σε περιπτώσεις που η βλεννογονίτιδα επιπλέκεται με δευτερογενείς λοιμώξεις και εκσεσημασμένη ξηροστομία²⁵, ιδιαίτερα σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, σε αυτούς που παρουσιάζουν σοβαρή μυελοκαταστολή και υφίστανται μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπως και σε αυτούς που λαμβάνουν αθροιστικά πολύ υψηλές δόσεις ακτινοβολίας. Επιπλέον, συχνά παραμένουν κάποιες ιστολογικές βλάβες, όπως επιθηλιακή δυσπλασία και υπερπλασία, όπως και διαφοροποίηση του αδενικού και του συνδετικού ιστού.

Η παθολογία λοιπόν της στοματικής βλεννογονίτιδας ξεκινά από ερύθημα και οίδημα του βλεννογόνου που καταλήγει σε ένα επιφανειακό έλκος, γεγονός που είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων της βασικής μεμβράνης^{2,9}. Στην περίπτωση αυτή, αντιδραστικά ξεκινά η διαδικασία επούλωσης με αποτέλεσμα να δημιουργείται στην περιοχή μια ινώδης ψευδομεμβράνη, ανάλογη της εσχάρας που εμφανίζεται στα τραύματα του δέρματος. Η μεμβράνη αυτή έχει συνήθως λευκό χρώμα και γίνεται διαφανής όταν εμπλουτίζεται με σάλιο ή παράγωγα του. Σε κάποιες περιπτώσεις το χρώμα της παραπάνω μεμβράνης διαφοροποιείται σε κίτρινο ή πρασινωπό, ιδιαίτερα όταν εγκαθίστανται μικροβιακές, μυκητιασικές λοιμώξεις ή βαθιές ελκωτικές βλάβες. Αυτονόητη βέβαια, θεωρείται η διαφοροδιάγνωση της βλεννογονίτιδας από τις προαναφερθείσες λοιμώξεις με βάση το ιστορικό του αρρώστου και την ενδελεχή κλινική εξέταση. Επιπλέον, κάποιος ήπιος τραυματισμός μπορεί να μετατοπίσει την ινώδη ψευδομεμβράνη και προκαλέσει αιμορραγία ή να επιδεινώσει τα ήδη υπάρχοντα έλκη της στοματικής κοιλότητας. Ακόμη, χρειάζεται να αναφερθεί πως η ανεπαρκής παραγωγή κυττάρων, που θα συμβάλλουν στην επουλωτική διαδικασία, προκαλεί ατροφία του επιθηλίου και σημαντική ελάττωση του πάχους του στοματικού βλεννογόνου, φαινόμενα συχνά σε ασθενείς με υποθρεψία και βαριά κλινική εικόνα²³.

Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, αναπτύσσουν ένα ερύθημα 1-2 εβδομάδες μετά την έναρξη των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών. Η σοβαρότητα της βλάβης μάλιστα, σχετίζεται άμεσα με το είδος και τη δόση της ακτινοβολίας. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν αθροιστική δόση ακτινοβολίας πάνω από 5000 cGy αναπτύσσουν προχωρημένου βαθμού ελκωτική βλεννογονίτιδα⁵. Οι βλάβες αναπτύσσονται συνήθως στη μη κερατινοποιημένη περιοχή του στοματικού βλεννογόνου και επιμένουν για 2-4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση ακτινοβολίας.

Αντίστοιχη πορεία ακολουθείται και στην περίπτωση της βλεννογονίτιδας που εκλύεται από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις δηλαδή, αναπτύσσονται με την ίδια αλληλουχία και βλάπτουν αντίστοιχες περιοχές της στοματικής κοιλότητας με τη διαφορά όμως ότι επουλώνονται σε μικρότερο χρονικό διάστημα²³.

Χρειάζεται ακόμη να αναφερθεί πως η κλινική εικόνα της βλεννογονίτιδας μπορεί να επιπλεχθεί από τοπικές λοιμώξεις ποικίλης φύσεως και βαρύτητας, κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ιδιαίτερες συχνές είναι οι ιογενείς λοιμώξεις (πχ. HSV) και οι μυκητιάσεις της στοματικής κοιλότητας, στοιχεία που καθιστούν δύσκολη τη διαφοροδιάγνωση της πάθησης και επιδεινώνουν την κλινική εικόνα του αρρώστου, απειλώντας συχνά με γενικευμένη σηψαιμία την ίδια του τη ζωή²⁶. Ειδικότερα, η ερπητική ουλοστοματίτιδα μπορεί να επιπλέξει αρκετά τη διάγνωση καθώς και την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας⁵.

1.6 Κλινική εικόνα- Ποιότητα ζωής

Η στοματική βλεννογονίτιδα που οφείλεται στην αντικαρκινική αγωγή είναι μια ιδιαίτερα σοβαρή πάθηση με αρκετές επιπλοκές. Κατ' αρχήν, προκαλεί αρκετά επώδυνες ελκωτικές βλάβες και μπορεί να επηρεάσει τη δυνατότητα πρόσληψης τροφής και υγρών, την ακεραιότητα και την υγιεινή της στοματικής κοιλότητας και κατ' επέκταση την ποιότητα ζωής τόσο του ίδιου του ογκολογικού αρρώστου, όσο και του φιλικού ή οικογενειακού του περιβάλλοντος^{5,27}.

Ειδικότερα, η βλεννογονίτιδα αποτελεί συχνό και σοβαρό πρόβλημα για ασθενείς που ακολουθούν ισχυρά χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα προκειμένου να υποβληθούν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για αιματολογικές κακοήθειες. Στην περίπτωση αυτή, αναπτύσσεται προχωρημένου βαθμού βλεννογονίτιδα που επιβαρύνει ιδιαίτερα τον άρρωστο. Πιο αναλυτικά, ο ασθενής αδυνατεί, λόγω της οδυνοφαγίας, της δυσφαγίας και της δυσκαταποσίας που τον ταλανίζει, να προσλάβει την απαιτούμενη τροφή ή και νερό, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις δυσκολεύεται ακόμη και να επικοινωνήσει

λεκτικά με το περιβάλλον του³. Από την άλλη, το αίσθημα του πόνου είναι αρκετά έντονο και συχνά δεν υποχωρεί με ήπια αναλγητική αγωγή. Έτσι, απαιτούνται ισχυρά αναλγητικά φάρμακα, όπως τα οπιοειδή, που χορηγούνται με ποικίλους τρόπους, ακόμη και με αντλία (PCA) που ρυθμίζεται από τον ίδιο τον ασθενή⁴. Επιπλέον, με την καταστροφή του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου και την εγκατάσταση παθογόνων μικροοργανισμών στη στοματική κοιλότητα, εγκυμονεί ο κίνδυνος ευκαιριακών και συστηματικών λοιμώξεων. Οι λοιμώξεις αυτές μπορεί να είναι μικροβιακές, μυκητιασικές ή να οφείλονται σε ιούς. Ανεξάρτητα όμως από την προέλευση τους, επιδεινώνουν την κλινική εικόνα του αρρώστου και την πρόγνωση της νόσου. Ιδιαίτερα σοβαρό και απειλητικό μάλιστα, είναι το ενδεχόμενο γενικευμένης λοίμωξης και σηψαιμίας, γεγονός που αυξάνει τη θνητότητα και τη θνησιμότητα του ασθενή. Με βάση τα παραπάνω εξάγεται το συμπέρασμα, πως σε αυτόν τον ογκολογικό πληθυσμό αυξάνεται η χορήγηση αντιβιοτικών, αντιπυρετικών, αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, καθώς και ισχυρών αναλγητικών παραγόντων, όπως τα οπιοειδή. Συχνά μάλιστα χορηγείται παρεντερική διατροφή, ενώ παράλληλα είναι ιδιαίτερα επιμυημένος ο χρόνος νοσηλείας στα κατάλληλα θεραπευτικά κέντρα⁵. Όλα αυτά επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες και την ποιότητα ζωής του αρρώστου και του περιβάλλοντος του, ενώ ταυτόχρονα επιβαρύνουν την πρόγνωση και δυσχεραίνουν την προσπάθεια για την αντιμετώπιση της βασικής του ασθένειας, τον καρκίνο²⁸.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτική αγωγή για όγκους κεφαλής και τραχήλου, η συχνότητα των λοιμώξεων είναι διπλάσια στις περιπτώσεις που αναπτύσσεται στοματική βλεννογονίτιδα και σχετίζεται μάλιστα άμεσα με τη σοβαρότητα και την έκταση της⁵. Αναλυτικότερα, η βλάβη στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας μπορεί, σε συνδυασμό με την καταστροφή του επιθηλίου και τον εποικισμό του από παθογόνα μικρόβια, να οδηγήσει στην εμφάνιση τοπικών ή συστηματικών λοιμώξεων. Στην κατεύθυνση αυτή, συμβάλλει και η δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων. Με αυτόν τον τρόπο, ελαττώνεται η παραγωγή σάλιου, ενώ παράλληλα αλλοιώνεται η σύνθεση του και η περιεκτικότητά του σε αντιμικροβιακούς, όπως η λυσοζύμη, και άλλους προστατευτικούς παράγοντες για το στοματικό βλεννογόνο²³.

Οι παραπάνω λοιμώξεις, ανεξάρτητα με τη φύση τους, επιβαρύνουν σημαντικά τον ασθενή, καθυστερούν την ανάρρωση, ενώ συχνά επιβάλλουν τη διακοπή της χημειοθεραπευτικής αγωγής ή τη χορήγηση υποθεραπευτικών δόσεων. Το γεγονός αυτό, οδηγεί στη λήψη αναποτελεσματικών για τον καρκίνο μέτρων και λειτουργεί απειλητικά

για τη ζωή του αρρώστου. Συχνή είναι επίσης η εμφάνιση φαινομένων δυσκαταποσίας, αδυναμίας σίτισης, ξηροστομίας και γαστρεντερολογικών ενοχλημάτων, όπως η ναυτία και ο έμετος³. Στην περίπτωση αυτή, ο άρρωστος δεν τρέφεται σωστά και αδυνατεί να ακολουθήσει το απαιτούμενο διαιτολόγιο, ενώ συχνά είναι δύσκολη και η πρόσληψη νερού και υγρών. Όλα αυτά, επιβαρύνουν τον ασθενή και επιβάλλουν την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, καθώς και την παρεντερική σίτιση, επιμηκύνοντας έτσι την περίοδο νοσηλείας. Από την άλλη, η υποθρεψία δε βοηθά στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα να επιμένουν οι βλάβες της βλεννογονίτιδας και να καθυστερεί σημαντικά η epούλωσή τους⁶.

Τέλος, η βλεννογονίτιδα που σχετίζεται με την ακτινοθεραπεία, προκαλεί επίσης διαταραχές κατάποσης και πρόσληψης τροφής, δυσγευσία, σοβαρή ξηροστομία και απώλεια της όρεξης, κόπωση, εξάντληση και γαστρεντερολογικά ενοχλήματα⁹. Πολύ συχνά είναι επιβεβλημένη η χορήγηση παρεντερικής σίτισης και διατροφικών συμπληρωμάτων²⁸. Αξιοσημείωτο μάλιστα είναι το γεγονός πως αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν ιδιαίτερα έντονο πόνο και σημαντική απώλεια του σωματικού τους βάρους. Σε μια μελέτη περίπου το 16% των ασθενών που έλαβαν ακτινοβολία για την αντιμετώπιση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, νοσηλεύτηκαν εξαιτίας της βλεννογονίτιδας που τους παρουσιάστηκε, ενώ στο 11% των ασθενών αυτών διακόπηκε το ακολουθούμενο πρόγραμμα ακτινοβολίας, λόγω της ιδιαίτερα σοβαρής μορφής βλεννογονίτιδας που εμφάνισαν⁵.

Συμπερασματικά λοιπόν, με βάση την κλινική της εικόνα αλλά και τα προβλήματα που δημιουργεί, η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας ανήκει στις πιο σοβαρές και άμεσες επιπλοκές της αντινεοπλασματικής αγωγής για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, είτε πρόκειται για χημειοθεραπεία είτε για ακτινοβολία^{29,30}.

1.7 Ταξινόμηση της βλεννογονίτιδας

Δεν υπάρχει χρυσός κανόνας για τη διάγνωση ή ακόμη και τη σταδιοποίηση της βλεννογονίτιδας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Υπάρχουν δεκάδες βιβλιογραφικές αναφορές σε διάφορες κλίμακες ταξινόμησης της βλεννογονίτιδας, αλλά ελάχιστες από αυτές παρουσιάζουν αξιολογικά και επιστημονικά τεκμηριωμένα στοιχεία. Έτσι, καταγράφονται κάποιοι τρόποι αξιολόγησης της υπό μελέτης πάθησης σε κλινικό, πρακτικό αλλά και επιστημονικό επίπεδο. Στις περιπτώσεις αυτές δίνεται έμφαση στα αντικειμενικά ευρήματα του παρατηρητή-ερευνητή που αφορούν στη στοματική φλεγμονή και εξέλκωση ή στην υποκειμενική περιγραφή του αρρώστου που αφορά κυρίως στο αίσθημα του πόνου που τον ταλαιπωρεί, όπως επίσης και στα υπόλοιπα κλινικά προβλήματα που αντιμετωπίζει³¹. Βέβαια, σε κάποιες περιπτώσεις το συμπέρασμα προέρχεται από το συνδυασμό της αντικειμενικής παρατήρησης και της υποκειμενικής αίσθησης^{32,33}.

Επομένως, με βάση τα παραπάνω, έχουν περιγραφεί κάποιες κλίμακες ταξινόμησης και σταδιοποίησης της βλεννογονίτιδας που την κατατάσσουν από ήπιας έως πολύ σοβαρής μορφής. Κάποιες από τις κλίμακες ταξινόμησης της περιγράφονται παρακάτω.

1.7.1 Κλίμακα ταξινόμησης κατά WHO (World Health Organization)

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας προτείνει έναν απλό, εύχρηστο τρόπο αξιολόγησης της βλεννογονίτιδας που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τον επαγγελματία υγείας καθημερινά στην κλινική πράξη και συνδυάζει τόσο αντικειμενικά όσο και υποκειμενικά κριτήρια^{1,8,10}.

Βαθμός	
0	χωρίς πόνο, ερύθημα και έλκη, ικανότητα πρόσληψης υγρής και στερεάς τροφής, έστω και με δυσκολία
1	πόνος ήπιου βαθμού και ερύθημα ήπιο ή μέτριο
2	ερύθημα ήπιου ή μεγαλύτερου βαθμού, στοματικά έλκη ήπιου ή μεγαλύτερου βαθμού, δυνατότητα πρόσληψης στερεάς τροφής
3	στοματικά έλκη ποικίλου βαθμού, ανικανότητα λήψης στερεάς τροφής, αλλά ικανότητα λήψης υγρών
4	αδυναμία πρόσληψης στερεάς τροφής και υγρών

1.7.2 Κλίμακα ταξινόμησης κατά NCI-CTC (National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria) ⁵

Βαθμός	
0	καμία βλάβη
1	διάχυτο ερύθημα, ήπιος πόνος, δυνατότητα πρόσληψης στερεάς τροφής
2	ερύθημα με μικρές εξελκώσεις, μέτριος πόνος δυνατότητα πρόσληψης στερεάς τροφής με δυσκολία
3	ερύθημα, εξελκώσεις που καλύπτονται από ψευδομεμβράνες σε περισσότερο από το μισό βλεννογόνο, έντονος πόνος, ικανότητα πρόσληψης υγρών
4	νεκρώσεις, έλκη, αιμορραγία, έντονος πόνος, παρεντερική σίτιση

1.7.3 Κλίμακα ταξινόμησης κατά RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)

Η κλίμακα αυτή διαχωρίζεται σε έναν αδρό τρόπο εκτίμησης από τους ερευνητές και τους κλινικούς γιατρούς, ενώ ταυτόχρονα κάποιον ρόλο διαδραματίζει και η υποκειμενική αξιολόγηση από τον ίδιο τον ασθενή.

Βαθμός	
0	φυσιολογικός βλεννογόνος
1	ήπια φλεγμονή, ήπιος πόνος που δε χρειάζεται αναλγητικά
2	ελκωτική βλεννογονίδα με αιμορραγικό και φλεγμονώδες έκκριμα, πόνος που χρειάζεται αναλγητικά
3	διάχυτη ινώδης βλεννογονίτιδα με σοβαρό πόνο που ανακουφίζεται με οπιοειδή
4	νεκρωτικά έλκη και αιμορραγία

1.7.4 Κλίμακα ταξινόμησης OMAS (Oral Mucositis Assessment Scale)⁵

Η κλίμακα αυτή είναι ένας αντικειμενικός τρόπος αξιολόγησης της βλεννογονίτιδας που χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς και στηρίζεται στην εκτίμηση του ερυθρήματος και των εξελκώσεων που αναπτύσσονται σε συγκεκριμένα σημεία στη στοματική κοιλότητα. Η κλίμακα αυτή έχει αξιολογηθεί από μια πολυκεντρική μελέτη στην οποία κυριαρχούν η παρατήρηση και η αντικειμενικότητα του ερευνητή που συσχετίζονται με την κλινική εικόνα και τα συμπτώματα του αρρώστου.

1.7.5 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) common toxicity criteria¹.

Επιπλέον, τα κριτήρια ταξινόμησης του ECOG χρησιμοποιήθηκαν σε διάφορες μελέτες για να καταδείξουν τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας που εκλύεται από τη χημειοθεραπεία ή και την ακτινοβολία σε ογκολογικούς ασθενείς.

Οι πιο αξιόπιστες και αξιόλογες κλίμακες διαβάθμισης της στοματικής βλεννογονίτιδας που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη και αντιμετώπιση της φαίνεται να είναι αυτές που περιγράφονται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, καθώς επίσης και από το National Cancer Institute. Οι παραπάνω κλίμακες συνδυάζουν τόσο την αντικειμενική παρατήρηση όσο και την υποκειμενική εκτίμηση του αρρώστου. Κατ' επέκταση, δε στηρίζονται μόνο στην παρατήρηση της νόσου, αλλά λαμβάνουν υπόψη κλινικές δυσλειτουργίες και συμπτώματα, γεγονός που συμβάλλει στην καλύτερη αξιολόγηση της πάθησης και στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της. Ανάλυση μάλιστα 400 περίπου μελετών έδειξε πως σε συντριπτικό ποσοστό, 43% και 38% , χρησιμοποιούνται αντίστοιχα οι κλίμακες ταξινόμησης κατά NCI-CTC και WHO, ενώ η κλίμακα ταξινόμησης κατά RTOG χρησιμοποιείται στο 5% . Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ολοφάνερα πως οι παραπάνω κλίμακες είναι ιδιαίτερα αξιόπιστες και θα παραμείνουν τα βασικά κριτήρια ταξινόμησης της βλεννογονίτιδας και στο άμεσο μέλλον¹⁰.

1.8 Οικονομικό κόστος

Η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας που οφείλεται στην αντineοπλασματική αγωγή, είτε πρόκειται για εντατικά προγράμματα χημειοθεραπείας είτε για ακτινοθεραπευτικούς κύκλους, δεν είναι άμοιρη σοβαρών οικονομικών επιβαρύνσεων.

Πιο συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια χημειοθεραπευτικών κύκλων σε ασθενείς με βλεννογονίτιδα παρατείνεται ο συνολικός χρόνος νοσηλείας. Σε κάποιες περιπτώσεις

μάλιστα, προκαλείται αναγκαστική και μη προγραμματισμένη διακοπή στην αντικαρκινική θεραπεία, επιβαρύνοντας έτσι την πρόγνωση της νόσου και απειλώντας τη ζωή του αρρώστου. Σε σοβαρού βαθμού βλεννογονίτιδας συχνά απαιτείται η χορήγηση παρεντερικής σίτισης, καθώς λόγω των πολλαπλών εξελκώσεων, της οδυνοφαγίας και της δυσκαταποσίας είναι αδύνατη η πρόσληψη τροφής από τον ασθενή. Ταυτόχρονα, είναι συχνή η χρήση ισχυρών αναλγητικών σε καθημερινή βάση, ακόμη και οπιοειδών. Από την άλλη, λόγω των δευτερογενών λοιμώξεων που αναπτύσσονται, επιβάλλεται η χρήση αντιβιοτικών, αντιμυκητιασικών, αλλά και αντιϊκών φαρμάκων. Όλα τα παραπάνω προστίθενται στο οικονομικό κόστος που δημιουργείται από τη βλεννογονίτιδα, επιβαρύνοντας είτε ιδιωτικά τον κάθε ασθενή είτε την πολιτεία και το ασφαλιστικό του ταμείο^{10,12}.

Για παράδειγμα έχει αναφερθεί σε μια μελέτη ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπευτική αγωγή για συμπαγή όγκο ή λέμφωμα πως το συνολικό κόστος υπολογίστηκε στα \$ 3.839 για κάθε χημειοθεραπευτικό κύκλο χωρίς βλεννογονίτιδα, στα \$6.277 με συνοδό βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα και στα \$9.160 με συνυπάρχουσα βλεννογονίτιδα και σε άλλα τμήματα του γαστρεντερικού σωλήνα⁵. Σε μια άλλη μελέτη ασθενών με βλεννογονίτιδα, που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και ισχυρή χημειοθεραπευτική αγωγή, αναφέρθηκε πως το συνολικό κόστος νοσηλείας, μετά την εμφάνιση της βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα, αυξήθηκε περίπου κατά \$25.000³.

Επιπλέον, και η βλεννογονίτιδα που σχετίζεται με την θεραπευτική ακτινοβολία της στοματικής κοιλότητας έχει σημαντικό κόστος. Με άλλα λόγια, και σε αυτήν την περίπτωση και ιδιαίτερα όταν η φλεγμονή είναι εκτεταμένη απαιτείται η χρήση αναλγητικών, αντιμικροβιακών φαρμάκων, ειδικών συμπληρωμάτων διατροφής και παρεντερικής σίτισης, στοιχεία που αυξάνουν κατακόρυφα το κόστος νοσηλείας και επιβαρύνουν οικονομικά τον ασθενή και το κράτος. Μάλιστα, σε μια μελέτη ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που ακολουθούσαν πρόγραμμα ακτινοθεραπείας, υπολογίστηκε πως το επιπλέον κόστος θεραπείας μετά την εμφάνιση βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα ήταν από \$1.600 μέχρι \$6.000, ανάλογα με τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας και την κλινική εικόνα του αρρώστου.

Κρίνεται επιτακτική, με βάση τα παραπάνω, η έγκαιρη διάγνωση, η σωστή αξιολόγηση, η πρόληψη αλλά και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, καθώς εκτός

των υπολοίπων κινδύνων που εγκυμονεί, επιβαρύνει οικονομικά τόσο τον ασθενή όσο και το σύστημα υγείας και την πολιτεία⁵.

Αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας

Η αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία ή και στη χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου αποτελεί ένα ιδιαίτερο στοίχημα για την επιστημονική κοινότητα. Μέχρις στιγμής, δεν υπάρχουν ολοκληρωμένα πρωτόκολλα, βασισμένα στην έρευνα και τις κλινικές μελέτες, που να προλαμβάνουν εγκαίρως ή να αντιμετωπίζουν πλήρως τη βλεννογονίτιδα. Βέβαια, έχει πραγματοποιηθεί σειρά μελετών προς αυτή την κατεύθυνση με κάποια ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Στις περισσότερες περιπτώσεις όμως, η αντιμετώπιση της νόσου γίνεται με συμπτωματική θεραπεία.

Για το λόγο αυτό, μια διεθνής διεπιστημονική ομάδα μελέτης της ογκολογίας της στοματικής κοιλότητας και κατ' επέκταση της βλεννογονίτιδας, the Mucositis Study Group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer and the International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), ανέπτυξε και κατηγοριοποίησε κάποιες σημαντικές οδηγίες για τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας⁵. Με βάση το διεθνές αυτό οργανισμό, η αντιμετώπιση της σχετιζόμενης με την αντινεοπλασματική θεραπεία βλεννογονίτιδας της στοματικής κοιλότητας διαχωρίζεται στους παρακάτω τομείς^{34,35,36}.

- **Αντιμετώπιση του πόνου**
- **Υποστήριξη της θρέψης**
- **Διατήρηση καλής υγιεινής της στοματικής κοιλότητας**
- **Αντιμετώπιση της ξηροστομίας**
- **Έλεγχος της αιμορραγίας**

- **Θεραπευτικές παρεμβάσεις**

Κατ' επέκταση, με βάση τη βιβλιογραφική έρευνα, θα γίνει μια εκτενής αναφορά και περιγραφή των μεθόδων και των τρόπων πρόληψης και αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας των ογκολογικών ασθενών, σύμφωνα με την παραπάνω κατηγοριοποίηση⁵.

2.1 Αντιμετώπιση του πόνου

Το πρωταρχικό σύμπτωμα της βλεννογονίτιδας είναι ο πόνος. Μπορεί να συνυπάρχει με τα υπόλοιπα συμπτώματα της πάθησης και παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που εμφανίζουν βλεννογονίτιδα, με την έκθεση της βασικής κυτταρικής στιβάδας και των γύρω ιστών στους αντικαρκινικούς παράγοντες. Προκαλεί δυσκολία στη μάσηση, την κατάποση, ακόμη και την ομιλία, περιορίζοντας τις καθημερινές δραστηριότητες του ογκολογικού ασθενή. Σχετίζεται μάλιστα με τον ουδό του πόνου, αλλά και την ένταση ή τη διάρκεια της βλεννογονίτιδας, ενώ αναμφίβολα επιβαρύνει την κλινική εικόνα και την πρόγνωση. Από όλα τα παραπάνω, διαφαίνεται πόσο πρωταρχικής σημασίας είναι η αντιμετώπιση και ο έλεγχος του πόνου σε αυτή την κατηγορία ασθενών, με σκοπό την εξασφάλιση των ζωτικών λειτουργιών, αλλά και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Πιο συγκεκριμένα, πολλά κέντρα χρησιμοποιούν ειδικά στοματικά διαλύματα, πάγο και τοπικά αναισθητικά ποικίλης περιεκτικότητας για την προσωρινή ανακούφιση από τον πόνο⁵. Τα παραπάνω στοματικά διαλύματα βέβαια δε συμβάλλουν στην προστασία των επιθηλιακών κυττάρων ή την αποκατάσταση της ακεραιότητας του επιθηλίου. Παρ' όλα αυτά, καθώς περιέχουν διάφορα τοπικά αναισθητικά, όπως **ξυλοκαΐνη**, **λιδοκαΐνη** ή **διφενυδραμίνη**, επιτυγχάνουν ήπια αναλγησία⁸. Όμως, οι αναφερθείσες αυτές ουσίες είναι

δυνατόν να επηρεάσουν τη γευστική αντίληψη ακόμη και τη διαδικασία της θρέψης και για το λόγο αυτό η χρήση τους πρέπει να γίνεται με φειδώ.

Ένα ακόμη τοπικό αναισθητικό που χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του πόνου της βλεννογονίτιδας μετά από χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία είναι η **καψαϊκίνη**. Έτσι, σε μια μελέτη που χρησιμοποιήθηκε το εν λόγω τοπικό αναισθητικό βγήκαν θετικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητά του. Πιο συγκεκριμένα, η καψαϊκίνη φάνηκε να περιορίζει δραστικά το νευροπαθητικό άλγος και να ελαττώνει σημαντικά τη δυσφορία και τη δυσανεξία ογκολογικών ασθενών με βλεννογονίτιδα μετά από αντικαρκινική θεραπεία⁸.

Επιπλέον, καθώς τα τοπικά αναισθητικά επιτυγχάνουν ήπιο και προσωρινό αναλγητικό αποτέλεσμα, συχνά είναι επιβεβλημένη η χορήγηση πιο ισχυρών αναλγητικών, ακόμη και οπιοειδών. Έτσι, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού βλεννογονίτιδα χορηγούνται συστηματικά ισχυρά αναλγητικά, όπως η **πεθιδίνη** και η **μορφίνη**²⁹. Ιδιαίτερα συχνή είναι και διαδερμική χρήση της **φεντανύλης**, κυρίως σε ασθενείς με μυελοκαταστολή που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων για όγκους του αιμοποιητικού συστήματος^{9,37}. Στην παραπάνω κατηγορία ογκολογικών περιστατικών το MASCC/ISOO συνιστά ακόμη και τη χρησιμοποίηση ελεγχόμενης από τον ασθενή αντλίας με μορφίνη (**Patient Controlled Analgesia with morphine-PCA**) για την ανακούφιση του πόνου⁵. Βέβαια, ο εκάστοτε θεράποντας ιατρός χρειάζεται να είναι ιδιαίτερα προσεκτικός στη χορήγηση ισχυρών αναλγητικών και οπιοειδών, οφείλει να εξατομικεύει τη δόση αυτών των φαρμάκων και να δίνει οδηγίες στον ασθενή, προκειμένου να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών, όπως η εξάρτηση και η δυσκοιλιότητα.

Θα ήταν παράλειψη να μην αναφερθεί πως χρησιμοποιούνται και άλλοι ενεργοί παράγοντες τοπικά σε συνδυασμό με τα τοπικά αναισθητικά, καθώς τα παραπάνω έχουν βραχυχρόνια αναλγητικό αποτέλεσμα^{4,35}. Οι παράγοντες αυτοί δεν περιέχουν αναλγητικές ουσίες, αλλά ελαττώνουν το αίσθημα του πόνου, καθώς δημιουργούν ένα προστατευτικό στρώμα πάνω από τον εξελκωμένο στοματικό βλεννογόνο⁵. Από αυτή την κατηγορία φαρμάκων, η **σουκραλφάτη** έχει μελετηθεί περισσότερο³⁸. Πιο συγκεκριμένα η σουκραλφάτη είναι ένα άλας του αλουμινίου της σουκρόζης και χρησιμοποιείται θεραπευτικά σε ασθενείς με πεπτικό έλκος. Μόλις έρθει σε επαφή με το στοματικό βλεννογόνο η παραπάνω ουσία δημιουργεί ένα προστατευτικό στρώμα με βάση τη διαμόρφωση και τους ιοντικούς δεσμούς των πρωτεϊνών. Επιπλέον, συμβάλλει στην

παραγωγή προσταγλανδίνης (PG E2) που δρα ως κυτταροπροστατευτικός παράγοντας που διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα ελέγχει τις αιμορραγίες στο στοματικό βλεννογόνο.

Οι οδηγίες του MASCC/ISOO δεν προβλέπουν τη χρησιμοποίηση της σουκραλφάτης στη βλεννογονίτιδα μετά από ακτινοθεραπεία, λόγω περιορισμένης αποτελεσματικότητας, ενώ το ίδιο ισχύει και για την περίπτωση βλεννογονίτιδας μετά από ισχυρή χημειοθεραπευτική αγωγή, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα προς αυτή την κατεύθυνση^{5,35}. Συμπερασματικά λοιπόν, η σουκραλφάτη φαίνεται να έχει μικρή, αν όχι καθόλου, αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, ιδιαίτερα όταν συγκρίνεται με τη διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής και την υπόλοιπη συμπτωματική θεραπεία.

Ένας άλλος καλυπτικός παράγοντας του βλεννογόνου, ο **Hydroxypropyl cellulose (MGI 209)**, φαίνεται να δημιουργεί ένα προστατευτικό στρώμα πάνω από τις εξελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου, περιορίζοντας προσωρινά το αίσθημα του πόνου. Ο παράγοντας αυτός παρουσιάζει βιο-συγκολλητικές ιδιότητες και βοηθά στην επούλωση των επιθηλιακών βλαβών. Σε μια μελέτη μάλιστα, οι ερευνητές συμπέραναν πως ο MGI 209 απαλύνει τον πόνο και περιορίζει την προκαλούμενη από τις εξελκώσεις δυσανεξία τουλάχιστον για τρεις ώρες μετά την εφαρμογή του, ακόμη και αν ο ασθενής καταναλώσει όξινες και ερεθιστικές για το βλεννογόνο τροφές ή αλκοόλ¹.

2.2 Υποστήριξη της θρέψης

Η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας, εκτός από έντονο πόνο, προκαλεί συχνά δυσφαγία και δυσκαταποσία, καθιστώντας αδύνατη την πρόσληψη στερεάς ή ακόμη και υδρικής τροφής. Όπως είναι λογικό, η κατάσταση αυτή επιβαρύνει την κλινική εικόνα του ασθενούς και επιδεινώνει την πρόγνωση της νόσου, περιορίζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής. Σε κάποιες περιπτώσεις μάλιστα, καθίσταται απειλητική για την ίδια τη ζωή του αρρώστου, προκαλώντας σημαντικές μεταβολικές διαταραχές, υποθρεψία και αφυδάτωση. Η κακή θρέψη επιπλέον, δε βοηθά στην αποκατάσταση της ακεραιότητας του στοματικού βλεννογόνου και της επούλωσης των ελκωτικών βλαβών.

Επομένως, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη της παρακολούθησης της πρόσληψης τροφής και υγρών από τον ασθενή, καθώς και ο έλεγχος του σωματικού του βάρους από κάποιον διαιτολόγο ή άλλον επαγγελματία υγείας. Στην κατεύθυνση αυτή, οφείλουν να είναι αρωγοί οι συγγενείς και το φιλικό περιβάλλον του ογκολογικού ασθενούς.

Ειδικότερα, επιβάλλεται η εφαρμογή ενός ήπιου διαιτολογίου με υδαρείς και μαλακές τροφές που είναι πιο καλά ανεκτές από τον άρρωστο που πάσχει από βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα¹. Επιπλέον, σε ασθενή με ιστορικό βλεννογονίτιδας, σημαντική απώλεια βάρους και μεγάλο πρωτοπαθή όγκο που υποβάλλεται σε υψηλή δόση ακτινοβολίας, τοποθετείται συνήθως ειδικός σωλήνας για την υποστήριξη της θρέψης^{25,35}. Αυτό βέβαια ποικίλει από κέντρο σε κέντρο και εξαρτάται και από τα ιατρικά πρωτόκολλα που ακολουθούνται. Σε ασθενείς μάλιστα με προχωρημένου βαθμού βλεννογονίτιδα, χορηγείται και παρεντερική διατροφή. Παρ' όλα αυτά, βασική θεωρείται η πρόσληψη από τον παθόντα ακόμη και μικρής ποσότητας υγρών, ώστε να διατηρήσει ακέραιο το μηχανισμό της κατάποσης. Στην περίπτωση αυτή λοιπόν, θεωρείται αναγκαία και η συνδρομή των κατάλληλων θεραπειών που θα εκπαιδεύσουν τον ασθενή.

Πιο αναλυτικά, ο ογκολογικός άρρωστος με βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα, που οφείλεται στην αντικαρκινική θεραπεία που λαμβάνει, χρειάζεται να ακολουθεί πιστά κάποιες οδηγίες. Η τήρηση αυτών των ιατρικών συμβουλών θα βελτιώσουν αισθητά την κλινική του εικόνα, την ποιότητα ζωής του και θα απομακρύνουν το ενδεχόμενο απειλητικών για την επιβίωση του επιπλοκών. Κάποιες από αυτές περιγράφονται παρακάτω.

- Ο ασθενής δε χρειάζεται να παραμένει συνέχεια ξαπλωμένος. Καλό θα ήταν να κάθεται σε ορθή γωνία και να μετακινεί προσεκτικά και με αργές κινήσεις την κεφαλή και τον κορμό του.
- Χρειάζεται να τρώει αργά μικρές ποσότητες τροφής τις οποίες θα μασάει σχολαστικά.
- Προτιμώνται ελαφρά γεύματα ανά τακτά χρονικά διαστήματα.
- Αποφεύγονται οι ζεστές και πικάντικες τροφές, όπως και αυτές που δύναται να προκαλέσουν τραυματισμούς στο στοματικό βλεννογόνο.

- Βλαβερές είναι επίσης και οι όξινες τροφές, όπως επίσης η κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών.
- Απαγορεύεται αυστηρά το κάπνισμα
- Ο ασθενής μπορεί να καταναλώνει μαλακές τροφές, λαχανικά, ακόμη και παιδικές τροφές που είναι ιδιαίτερα θρεπτικές.
- Καλό θα ήταν να μη μιλάει ενώ τρώει και να πίνει έστω και μικρή ποσότητα νερού πριν και μετά την πρόσληψη τροφής.

Ο ασθενής λοιπόν που έχει ενημερωθεί πλήρως από το θεράποντα ιατρό του και ακολουθεί πιστά τις παραπάνω οδηγίες έχει καλύτερη πρόγνωση. Τρέφεται πιο σωστά απομακρύνοντας έτσι τον κίνδυνο υποθρεψίας και είναι σε θέση να αντεπεξέλθει καλύτερα στις καθημερινές του δραστηριότητες. Ελαχιστοποιείται ο πόνος, ιδιαίτερα στην αρχόμενη βλεννογονίτιδα και είναι πιο καλά ανεκτή η αντινεοπλασματική αγωγή είτε πρόκειται για χημειοθεραπεία είτε για ακτινοθεραπεία. Με αυτόν τον τρόπο, αποφεύγεται η απρογραμμάτιστη διακοπή της αντικαρκινικής θεραπείας, γεγονός που είναι ιδιαίτερα ευνοϊκό για την πρόγνωση του καρκίνου και την επιβίωση του αρρώστου.

2.3 Διατήρηση καλής υγιεινής της στοματικής κοιλότητας

Η βασική φροντίδα της στοματικής υγιεινής και η απολύμανση της στοματικής κοιλότητας συμβάλλουν αναμφισβήτητα στην πρόληψη της βλεννογονίτιδας και στη διακοπή της εξέλιξης της όταν παρουσιαστεί σε ογκολογικό ασθενή. Η παραπάνω διαπίστωση έχει εδραιωθεί από τα αποτελέσματα αρκετών κλινικών ερευνών και μελετών⁵.

Έτσι, η καλή στοματική υγιεινή απομακρύνει τον κίνδυνο εγκατάστασης παθογόνων μικροοργανισμών στη στοματική κοιλότητα, περιορίζοντας τη δημιουργία τοπικών λοιμώξεων και επιπλεγμένων φλεγμονών, καθώς επίσης και την πιθανότητα γενικευμένης λοίμωξης ή σηψαιμίας. Το παραπάνω ενδεχόμενο απαντάται αρκετά συχνά σε ουδετεροπενικούς και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς που ακολουθούν εντατικά προγράμματα χημειοθεραπευτικών κύκλων και θέτει σε σοβαρό κίνδυνο την επιβίωση τους. Οι ασθενείς από τη άλλη, που λαμβάνουν υψηλές δόσεις ακτινοβολίας για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο γενικευμένης λοίμωξης. Αντιμετωπίζουν όμως άλλου είδους προβλήματα όπως η ξηροστομία, οι διαταραχές κατάποσης και μάσησης, η ουλίτιδα και πιο σπάνια η οστεοραδιονέκρωση⁹.

Πιο αναλυτικά, ο ασθενής που υποβάλλεται σε χημειοθεραπεία ή και σε ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, οφείλει να ακολουθεί ένα εντατικό πρωτόκολλο φροντίδας της στοματικής υγιεινής. Αυτό περιλαμβάνει καθημερινό και προσεκτικό καθαρισμό των δοντιών με μαλακή, ατραυματική οδοντόβουρτσα και συχνή χρήση ειδικών στοματικών, μη αλκοολούχων διαλυμάτων¹. Απαραίτητη θεωρείται επιπλέον η χρήση ειδικών ενυδατικών παραγόντων για το στόμα και τα χείλη, όπως και επίσης και προϊόντων φθορίου που έχουν αντιμικροβιακή και κυτταροπροστατευτική δράση¹⁰. Ο ασθενής χρειάζεται να είναι σε στενή συνεργασία με τον επαγγελματία υγείας που τον παρακολουθεί και να ακολουθεί πιστά τις οδηγίες που του δίνονται. Βασικής σημασίας θεωρείται η προσεκτική εξέταση του ασθενούς, πριν από την έναρξη της αντινεοπλασματικής αγωγής, από εξειδικευμένο οδοντίατρο για την αντιμετώπιση οποιονδήποτε προβλημάτων σχετίζονται με την υγιεινή της στοματικής κοιλότητας και των δοντιών, όπως για παράδειγμα της πλάκας και της τερηδόνας. Επιπλέον, καλό θα ήταν ο άρρωστος να μη φορά τεχνητή οδοντοστοιχία ή προθέσεις δοντιών κατά τη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας και να αποφεύγει το κάπνισμα, το αλκοόλ και τις ερεθιστικές

για το βλεννογόνο τροφές και ουσίες⁸. Με αυτόν τον τρόπο, και σε συνεργασία με τον κατάλληλο επαγγελματία υγείας, επιτυγχάνεται η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής που δρα αποτρεπτικά στην εγκατάσταση σοβαρού βαθμού βλεννογονίτιδας.

Διάφοροι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την απολύμανση της στοματικής κοιλότητας και τη διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής περιγράφονται παρακάτω

2.3.1 Χλωρεξιδίνη

Ένα προϊόν που χρησιμοποιείται για τη διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής είναι η χλωρεξιδίνη, ένας αντιμικροβιακός παράγοντας για τον έλεγχο της οδοντικής πλάκας⁶. Κατά την αντινεοπλασματική θεραπεία και όταν ο μηχανικός καθαρισμός δεν είναι εφικτός λόγω των επιπλοκών του, η χλωρεξιδίνη είναι ο πιο κατάλληλος παράγοντας για τη ρύθμιση της μικροβιακής πλάκας των δοντιών. Η χρήση της είναι συχνή και η ασφάλεια της έχει διαπιστωθεί σε αρκετές μελέτες, αν και έχει κάποιες παρενέργειες, όπως η χρώση των δοντιών, οι διαταραχές στην αίσθηση της γεύσης και η δυσανεξία από τον ασθενή¹¹. Έχει φανεί πως η χλωρεξιδίνη είναι ικανή να προλάβει επιπλοκές όπως οι χρόνιες ή οι ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Παρ' όλα αυτά, οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για τη διαπίστωση της αποτελεσματικότητας της στο να περιορίσει τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας, έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι, το MASCC/ISOO δεν τάσσεται υπέρ της χρήσης στοματικών διαλυμάτων με χλωρεξιδίνη για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας σε ογκολογικούς ασθενείς⁵.

2.3.2 Betadine

Η ιωδιούχος ποβιδόνη (Betadine) έχει ευρείες αντισηπτικές ιδιότητες και είναι αποτελεσματική στην καταπολέμηση των ιογενών, μυκητιασικών και άλλων μικροβιακών

λοιμώξεων. Επιπλέον, ο παράγοντας αυτός είναι καλά ανεκτός από τον ασθενή, που σε συνδυασμό με τις παραπάνω αντιμικροβιακές του ιδιότητες, εξηγεί την ευρεία εφαρμογή του παγκοσμίως. Χρησιμοποιείται εμπειρικά για την πρόληψη, αλλά και την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας που οφείλεται στη χημειοθεραπεία ή και στην ακτινοθεραπεία. Σε μια μελέτη 40 ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που χρησιμοποιήθηκε εμπειρικά διάλυμα Betadine, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην επίπτωση, τη σοβαρότητα, αλλά και τη διάρκεια της βλεννογονίτιδας. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να αποδεικνύουν και να κατοχυρώνουν την αποτελεσματικότητα αυτού του διαλύματος, ως ξεχωριστού παράγοντα πρόληψης και θεραπείας της βλεννογονίτιδας⁹.

2.3.3 Hydrogen Peroxide

Ένα άλλο στοματικό διάλυμα που χρησιμοποιείται συχνά είναι το υπεροξείδιο του αργύρου σε περιεκτικότητα της τάξης του 1%. Το παραπάνω διάλυμα φαίνεται να είναι αναποτελεσματικό στην πρόληψη και τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα ογκολογικών ασθενών και για το λόγο αυτό δε συστήνεται η εφαρμογή του⁹. Από την άλλη, παρουσιάζει αρκετές επιπλοκές που κυμαίνονται από ήπια δυσανεξία από τον ασθενή μέχρι γλωσσοδυνία.

2.3.4 Βενζυδαμίνη

Η υδροχλωρική βενζυδαμίνη είναι ένας μη στεροειδής παράγοντας με αναισθητική, αντιμικροβιακή και αντιφλεγμονώδη δράση⁶. Φαίνεται μάλιστα να έχει και κυτταροπροστατευτικό ρόλο. Ο μηχανισμός δράσης της είναι μέσω της ελάτωσης της παραγωγής των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Έχει φανεί μάλιστα αποτελεσματική στην ελάττωση της βαρύτητας της σχετιζόμενης με την ακτινοθεραπεία βλεννογονίτιδας, όπως επίσης και στην αντιμετώπιση του εκλυόμενου πόνου¹⁰. Αποτελεί λοιπόν έναν ασφαλή παράγοντα χωρίς σοβαρές παρενέργειες, αλλά η αποτελεσματικότητά του στην

πρόληψη και τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας που οφείλεται στη χημειοθεραπεία, είναι ακόμη υπό διερεύνηση¹¹.

Ο στοματικός βλεννογόνος του ογκολογικού αρρώστου εποικίζεται συχνά από παθογόνους μικροοργανισμούς, κυρίως Gram (+) και Gram (-) βακτηρίων, αλλά και μυκήτων. Η απώλεια της ακεραιότητας του επιθηλίου του βλεννογόνου, η ουδετεροπενία, οι ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές στην παραγωγή σιέλου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με οδοντιατρικές παθήσεις, ευνοούν τη δημιουργία ευκαιριακών λοιμώξεων. Για το λόγο αυτό, θεωρείται επιβεβλημένη η χρησιμοποίηση κατάλληλων αντιμικροβιακών, αντιμυκητιασικών αλλά και αντιϊκών παραγόντων^{8,35}.

2.3.5 Αντιμυκητιασικοί παράγοντες

Παρά το γεγονός πως οι μύκητες δεν εμπλέκονται πρωτοπαθώς στην ανάπτυξη της βλεννογονίτιδας, φαίνεται να δημιουργούν συχνά λοιμώξεις, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η πιο διαδεδομένη μυκητίαση, η Candidiasis, χαρακτηρίζεται από λευκές πλάκες ή ερυθρηματώδεις βλάβες στη γωνία του στόματος και στη μαλακή υπερώα ή τη γλώσσα. Η ασπεργίλωση και η μουκορμύκωση χαρακτηρίζονται από αρκετά επώδυνες εξελκώσεις και απαντώνται λιγότερο συχνά. Βέβαια, απαραίτητη θεωρείται η διαφοροδιάγνωση από τη βλεννογονίτιδα ή η διαπίστωση της επιμόλυνσης από μύκητες. Όμως, καθώς η προκαλούμενη από μύκητες θανατηφόρος σηψαιμία δεν είναι σπάνια, επιβάλλεται η χρήση ποικίλων αντιμυκητιασικών παραγόντων.

Το διάλυμα **νυστατίνης** λοιπόν, αν και ευρέως διαδεδομένο και πολυχρησιμοποιούμενο, φάνηκε αναποτελεσματικό σε πολλές κλινικές μελέτες, σε αντίθεση με άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα, όπως η φλουконаζόλη και η **κλοτριμαζόλη**^{5,8}.

Επιλέον, πολυπαραγοντικά στοματικά διαλύματα που περιέχουν και **αμφοτερικίνη Β** φάνηκε να δρουν αποτελεσματικά στην απολύμανση της στοματικής κοιλότητας και στον έλεγχο των μυκητιασικών λοιμώξεων. Δεν είναι ξεκάθαρη όμως η επίδραση της αμφοτερικίνης στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας.

Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για τη **φλουκοναζόλη**. Σε μια μελέτη λοιπόν, αποδείχθηκε πως η συστηματική της χρήση δρα αποτελεσματικά στον περιορισμό των μυκητιασικών λοιμώξεων, αλλά και στην ελάττωση της σοβαρότητας της στοματικής βλεννογονίτιδας μετά από ακτινοθεραπεία, αποτελώντας με αυτόν τον τρόπο το αντιμυκητιασικό φάρμακο εκλογής⁵.

2.3.6 Αντιϊικοί παράγοντες

Σημαντικοί παράγοντες για την πρόληψη και την αντιμετώπιση ιογενών λοιμώξεων στους ογκολογικούς ασθενείς είναι τα αντιϊκά φάρμακα, όπως η **ακυκλοβίρη** και η **βαλακυκλοβίρη**. Η τοπική ή συστηματική χρήση αυτών των παραγόντων είναι πολύ σημαντική για την καταπολέμηση των ιογενών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, και περιορίζει αισθητά την επίπτωση τους και την εξάπλωση τους. Όμως, δε φαίνεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας που οφείλεται στην αντικαρκινική θεραπεία^{5,8}.

Επιπλέον, βασική θεωρείται η χρησιμοποίηση και άλλων κατάλληλων αντιμικροβιακών παραγόντων για την προφύλαξη ή την αντιμετώπιση των δευτερογενών λοιμώξεων που δημιουργούνται στους ογκολογικούς ασθενείς με βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα μετά από χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία. Τα αντιβιοτικά αυτά περιορίζουν τον κίνδυνο ευκαιριακών ή γενικευμένων λοιμώξεων, καταπολεμώντας κατά περίπτωση τον εκάστοτε παθογόνο μικροοργανισμό που εγκαθίσταται. Συμβάλλουν έτσι στη βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς, χωρίς όμως να προλαμβάνουν ή να αντιμετωπίζουν τη βλεννογονίτιδα.

2.4 Αντιμετώπιση της ξηροστομίας

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αντινεοπλασματική αγωγή, συχνά παρουσιάζουν μειωμένη παραγωγή σιέλου και ποικίλου βαθμού ξηροστομία. Η μείωση στην ποσότητα του σάλιου, καθώς και οι ποσοτικές διαταραχές στη σύνθεση του, αυξάνουν την πιθανότητα για ευκαιριακές λοιμώξεις και επιβαρύνουν την κλινική εικόνα της βλεννογονίτιδας. Αρκετοί ασθενείς από την άλλη, παραπονιούνται για ύπαρξη πυκνόρρευστων εκκρίσεων, καθώς ελαττώνονται το ορώδη συστατικά του σάλιου.

Κάποια βασικά μέτρα για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας περιγράφονται παρακάτω⁵.

- Κατανάλωση άφθονου νερού.
- Χρησιμοποίηση υποστηρικτικών προϊόντων που περιέχουν υποκατάστατο σάλιου.
- Κατανάλωση μαστίχας χωρίς ζάχαρη για την ενεργοποίηση των σιελογόνων αδένων
- Χρησιμοποίηση κατάλληλων χολινεργικών παραγόντων.
- Αποφυγή κατανάλωσης αλκοολούχων
- Αποφυγή καπνίσματος

Επιπλέον, οι παρακάτω φαρμακευτικοί παράγοντες συμβάλλουν ενεργά στην αντιμετώπιση της ξηροστομίας

2.4.1 Αμιφοστίνη

Η αμιφοστίνη αποτελεί έναν αντιοξειδωτικό, κυτταροπροστατευτικό παράγοντα εγκεκριμένο από το FDA για την άμβλυνση τόσο της παροδικής, όσο και της χρόνιας ξηροστομίας. Επιπλέον, ο παράγοντας αυτός βοηθά στην αντιμετώπιση της νεφρικής τοξικότητας που δημιουργείται μετά τη χημειοθεραπευτική αγωγή με σισπλατίνη. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις και επαρκή δεδομένα, που να βασίζονται στην κλινική έρευνα και να συνυγορούν υπέρ της χρησιμοποίησης της αμιφοστίνης για την πρόληψη και τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας^{5,6}. Οι παρενέργειες της τέλος περιορίζονται στη ναυτία, την υποκαλιαιμία, την υπόταση και τη μεταλλική γεύση και παρουσιάζονται σε υπερδοσολογία και σε ενδοφλέβια χορήγηση⁸.

2.4.2 Προπανθελίνη

Η προπανθελίνη αποτελεί έναν αντιχολινεργικό παράγοντα που φαίνεται να ελαττώνει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα σε ογκολογικούς ασθενείς που ακολουθούν χημειοθεραπευτικούς κύκλους με ετοποσίδη^{1,6}. Διεγείρει την εκκριτική δραστηριότητα των σιελογόνων αδένων και βοηθά στην αύξηση της παραγωγής σιέλου, περιορίζοντας την ξηροστομία. Η διαδικασία βοηθά στην επιτάχυνση της επούλωσης του βλεννογόνου, καθώς το σάλιο περιέχει εκτός των αντιμικροβικών ουσιών και Epidermal Growth Factor (EGF), γεγονός που συμβάλλει ενεργά προς αυτή την κατεύθυνση.

2.4.3 Πιλοκαρπίνη

Η πιλοκαρπίνη αποτελεί μια παρασυμπαθητικομιμητική ουσία που βοηθά στην αύξηση της παραγωγής σιέλου. Η δράση της οφείλεται στο λειτουργικό ερεθισμό των σιελογόνων αδένων και τη μείωση της ακτινοτοξικότητας, ελαττώνοντας ταυτόχρονα τους τοξικούς μεταβολίτες που προέρχονται από τον κυτταρικό θάνατο. Η αύξηση στην έκκριση σιέλου προκαλεί εφύγρανση του βλεννογόνου, περιορισμό της ξηροστομίας και ανακούφιση από τα συμπτώματα της βλεννογονίτιδας. Ειδικότερα η πιλοκαρπίνη φαίνεται να δρα

ευεργετικά μόνο στην περίπτωση της βλεννογονίτιδας που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία, χωρίς όμως να υπάρχουν προς το παρόν επαρκή επιστημονικά και ερευνητικά δεδομένα, για την υποστήριξη αυτής της άποψης^{1,9}.

2.5 Έλεγχος της αιμορραγίας

Μια συχνή επιπλοκή της βλεννογονίτιδας στους ογκολογικούς ασθενείς είναι και η αιμορραγία, περιορισμένης συνήθως έκτασης και σοβαρότητας. Το φαινόμενο αυτό είναι ιδιαίτερα συνηθισμένο σε άτομα με θρομβοπενία που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η αιμορραγία προέρχεται από τις εξελκώσεις του βλεννογόνου και επιδεινώνεται με τους μικροτραυματισμούς της στοματικής κοιλότητας από αιχμηρά αντικείμενα και ερεθιστικές τροφές. Η περιορισμένης έντασης αιμορραγία συνήθως υποχωρεί αυτόματα και ελέγχεται με τη βοήθεια ειδικών αιμοστατικών παραγόντων με τη μορφή ταινίας, σπόγγου ή κόλλας⁵. Από την άλλη, σε ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία, χαμηλά αιμοπετάλια και σοβαρές διαταραχές πήξης, γίνεται μετάγγιση ερυθρών και αιμοπεταλίων. Έτσι, αποφεύγεται η απώλεια μεγάλης ποσότητας αίματος και απομακρύνεται ο κίνδυνος εσωτερικής αιμορραγίας και εγκεφαλικών επεισοδίων.

2.6 Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Αρκετοί παράγοντες και διάφορες μέθοδοι φαίνεται να είναι αποτελεσματικοί στην πρόληψη ή και στην ελάττωση της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας. Όλα αυτά τα μέσα θα αναφερθούν εκτενώς παρακάτω στις θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα ογκολογικών ασθενών μετά από χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία.

2.6.1 Κρυοθεραπεία

Η κρυοθεραπεία αποτελεί έναν ιδιαίτερα απλοϊκό τρόπο αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας. Συνίσταται, στην τοποθέτηση πάγου στη στοματική κοιλότητα για 30 λεπτά κατά τη διάρκεια του χημειοθεραπευτικού κύκλου¹¹. Ο πάγος αυτός τοποθετείται συνήθως 5 λεπτά πριν από την έναρξη της θεραπείας και ανανεώνεται αν χρειαστεί. Η παραπάνω διαδικασία προκαλεί τοπικά αγγειοσύσπαση και κατ' επέκταση μειώνει την πίεση του αίματος στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας. Μ ε αυτόν τον τρόπο, επιτυγχάνεται μειωμένη συγκέντρωση αλλά και απορρόφηση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα στο στοματικό βλεννογόνο⁶. Φυσικά επακόλουθα είναι η ελάττωση της τοξικότητας του αντικαρκινικού φαρμάκου και η πρόληψη της βλεννογονίτιδας ή έστω ο περιορισμός της σε ήπιο έως μέτριο βαθμό, προς όφελος του αρρώστου. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει πως η κρυοθεραπεία περιορίζει τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας σε ασθενείς που λαμβάνουν εφάπαξ εγχύσεις χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Για το λόγο αυτό, το MASCC/ISOO συνιστά τη χρήση της στην περίπτωση εφάπαξ χορηγήσεων 5-φθοριουρακίλης και εδατρεξάτης⁵. Σε μια μελέτη μάλιστα 95 ασθενών που έλαβαν για πρώτη φορά χημειοθεραπευτικό σχήμα βασισμένο στην 5-φθοριουρακίλη, διαπιστώθηκε πως η κρυοθεραπεία περιορίζει στο 50% τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας¹.

Βέβαια, χρειάζεται να σημειωθεί πως η κρυοθεραπεία δεν έχει αντίστοιχα αποτελέσματα σε περιπτώσεις όπου εφαρμόζονται συνεχείς εγχύσεις χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως σε πρωτόκολλα που περιέχουν ανθρακυκλίνη, καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής αυτών των φαρμάκων είναι ιδιαίτερα παρατεταμένος¹¹. Σε γενικές γραμμές όμως, η μέθοδος αυτή, όταν εφαρμόζεται προσεκτικά, δεν έχει επιπλοκές και δεν είναι τοξική για τον ασθενή³⁹. Επιπλέον έχει ιδιαίτερα χαμηλό κόστος και είναι εύχρηστη και απλή στην εφαρμογή της.

2.6.2 Low-laser therapy (χαμηλής έντασης laser)

Η εφαρμογή χαμηλής ισχύος laser αποτελεί ένα σημαντικό κομμάτι στη στρατηγική για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως η χρησιμοποίηση της παραπάνω μεθόδου μπορεί να περιορίσει τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας, που δημιουργείται κυρίως μετά από εντατικά χημειοθεραπευτικά προγράμματα, παρά το γεγονός πως ο μηχανισμός δράσης του laser δεν είναι πλήρως κατανοητός⁴⁰. Με άλλα λόγια, υπάρχουν κάποιες αδιευκρίνιστες και σημαντικές ταυτόχρονα λεπτομέρειες που αφορούν στην πηγή του φωτός, το μήκος κύματος, την ένταση και την ποσότητα της ακτινοβολίας που εφαρμόζεται. Παρ' όλα αυτά, φαίνεται πως η θεραπεία με laser μειώνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και των ενεργών ριζών οξυγόνου που εμπλέκονται στην παθογένεια της βλεννογονίτιδας⁴¹. Έτσι, αποκτά αναλγητικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες ενώ συντελεί στην επούλωση των ιστών και τη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου⁹. Από την άλλη, δε φαίνεται να παρουσιάζει τοξικότητα για τον ασθενή και δεν προκαλεί βλάβες ή τραυματισμούς, αρκεί να χρησιμοποιείται από άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό. Κάτι τέτοιο βέβαια συμβαίνει σε εξειδικευμένα κέντρα που υποστηρίζουν την ανάλογη τεχνολογία. Εύκολα λοιπόν εξάγεται το συμπέρασμα πως η εφαρμογή του laser για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας δεν αποτελεί μια προσιτή σε όλους μέθοδο, ενώ έχει υψηλό κόστος και απαιτεί το σχεδιασμό και άλλων μελετών, προκειμένου να εδραιώσουν και να αναπτύξουν την αποτελεσματικότητά του.

Με βάση τα παραπάνω, το MASCC/ISOO συνιστά την εφαρμογή αυτής της θεραπείας στην περίπτωση βλεννογονίτιδας που προκαλείται μετά τη χημειοθεραπευτική αγωγή και μόνο σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα με καταρτισμένους επαγγελματίες υγείας και κατάλληλο τεχνολογικό εξοπλισμό⁵.

2.6.3 Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Αμιφοστίνη

Η αμιφοστίνη αποτελεί έναν ισχυρό αντιοξειδωτικό παράγοντα που βοηθά στην απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου, καθώς και στην ελάττωση του επιπέδου των προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Με αυτόν τον τρόπο, πιστεύεται πως δρα στην πρόληψη ή την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας μετά από αντικαρκινική αγωγή. Παρ' όλα αυτά, δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να βασίζονται στην κλινική έρευνα και να κατοχυρώνουν την παραπάνω τοποθέτηση⁵. Σε μια μελέτη μάλιστα, φάνηκε πως η αμιφοστίνη συμβάλλει στη μείωση της ξηροστομίας, αλλά όχι στον περιορισμό της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας μετά από ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου¹¹. Για το λόγο αυτό, ο συγκεκριμένος παράγοντας δε συστήνεται για την αντιμετώπιση αυτής καθεαυτής της βλεννογονίτιδας. Από την άλλη όμως, χρησιμοποιείται ευρύτατα για την πρόληψη της οισοφαγίτιδας σε ασθενείς που ακολουθούν αντινεοπλασματική αγωγή για μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, καθώς επίσης και στις περιπτώσεις ξηροστομίας μετά από ακτινοβολία⁴¹.

N-ακετυλοκυστεΐνη

Ένας άλλος αντιοξειδωτικός παράγοντας που χρησιμοποιείται ως συστατικό διαλύματος που χρησιμοποιείται στη στοματική κοιλότητα, είναι η N-ακετυλοκυστεΐνη. Σε μια κλινική μελέτη με ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου φάνηκε πως ο παράγοντας αυτός περιορίζει άμεσα την επίπτωση και τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας μετά από ακτινοθεραπεία⁵. Όμως, απαιτείται ο σχεδιασμός και άλλων μελετών που θα επιβεβαιώσουν ή όχι την αποτελεσματικότητα του στην πρόληψη και κυρίως την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας.

2.6.4 Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

Βενζυδαμίνη

Η βενζυδαμίνη αποτελεί, όπως προαναφέρθηκε, έναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη παράγοντα που συμβάλλει στην ελάττωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως του TNF-α. Εφαρμόζεται τοπικά στη στοματική κοιλότητα και έχει κυτταροπροστατευτική, αναλγητική και αντιμικροβιακή δράση. Σε μια μελέτη ογκολογικών ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, το στοματικό διάλυμα με βενζυδαμίνη φάνηκε να περιορίζει τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας μετά από ακτινοθεραπεία⁵.

2.6.5 Saforis

Το Saforis αποτελεί μια φαρμακευτική σύνθεση που συμβάλλει στην καλύτερη και ταχύτερη απορρόφηση γλουταμίνης από τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου⁹. Η γλουταμίνη από την άλλη, είναι ένα αμινοξύ πλούσιο σε άζωτο που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό μεταβολισμό του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου. Φαίνεται να περιορίζει την παραγωγή κυτταροκινών και να συμβάλλει στη σύνθεση κολλαγόνου και ελαστίνης. Με αυτόν τον τρόπο, βοηθά στην επούλωση των βλαβών της βλεννογονίτιδας και περιορίζει τον τραυματισμό του στοματικού βλεννογόνου³⁶.

Σε πειράματα με ζώα που λάμβαναν χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, φάνηκε να μειώνει την επίπτωση και τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας⁶. Από την άλλη, οι μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ανθρώπους δεν έχουν καταλήξει σε σαφή συμπεράσματα. Όμως, σε μια έρευνα ο αντιφλεγμονώδης αυτός παράγοντας φάνηκε να περιορίζει τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας μετά από χημειοθεραπευτική αγωγή, σε σύγκριση με το placebo⁵.

2.6.6 GM-CSF, G-CSF

Το τελευταίο χρονικό διάστημα η χρησιμοποίηση διαφόρων αυξητικών παραγόντων αποτελεί το πιο συναρπαστικό και ελπιδοφόρο ταυτόχρονα πεδίο έρευνας στην προσπάθεια για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας ογκολογικών ασθενών μετά από χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.

Έτσι, δύο αυξητικοί παράγοντες του αιμοποιητικού συστήματος οι GM-CSF και G-CSF, φαίνεται να ελαττώνουν έμμεσα τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας⁶. Αυτοί οι παράγοντες λοιπόν, ενεργοποιούν την παραγωγή ουδετερόφιλων κυττάρων. Κατ' επέκταση, περιορίζεται σημαντικά η ουδετεροπενία που προκαλείται από ισχυρές χημειοθεραπευτικές αγωγές και μαζί με αυτήν ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος τοπικών ή συστηματικών λοιμώξεων, γεγονός ιδιαίτερα συχνό σε ανοσοκατεσταλμένους και ουδετεροπενικούς ασθενείς. Με αυτόν τον τρόπο, αποφεύγονται οι επιπλοκές αλλά και η επιμόλυνση σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα και δεν επιδεινώνεται η κλινική εικόνα του αρρώστου.

Ειδικότερα, σε ασθενείς με βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα, η πρόωμη παραγωγή ουδετερόφιλων και η αναστροφή της ουδετεροπενίας, λόγω των GM-CSF και G-CSF, φάνηκε να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Με τη χορήγηση αυτών των παραγόντων προκαλείται, μέσω χημειοτακτικών μηχανισμών, φαγοκυττάρωση, καθώς και αυξημένος ενδοκυττάριος μεταβολισμός με αποτέλεσμα την ελάττωση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Με άλλα λόγια, αυτή η δυνατότητα φαγοκυττάρωσης, καθώς και η αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων μετά από ισχυρή και μυελοκατασταλτική χημειοθεραπευτική αγωγή συμβάλλει στο περιορισμό της διάρκειας αλλά και της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας².

Οι παράγοντες GM-CSF και G-CSF ανήκουν σε μια κατηγορία αυξητικών παραγόντων και είναι γλυκοπρωτεϊνικής σύνθεσης. Αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των ουδετερόφιλων λευκών αιμοσφαιρίων και ενεργοποιούν τη δραστηριότητα των μαστοκυττάρων και των μακροφάγων². Ο παράγοντας GM-CSF επηρεάζει την αναπαραγωγή και την διαφοροποίηση των βασικών κυττάρων και ρυθμίζει πολλές λειτουργίες στα ώριμα λευκοκύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα της υποβλεννογόνιας στιβάδας. Επιπλέον, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και διευκολύνει την κερατινοποίηση, αποκτώντας με αυτό τον τρόπο επουλωτικές

ιδιότητες¹⁴. Έτσι φαίνεται να συμβάλλει στον περιορισμό της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας και στην επούλωση των βλαβών που η ίδια προκαλεί στο στοματικό βλεννογόνο, χωρίς όμως να είναι ιδιαίτερα μελετημένος και κατανοητός ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται αυτό το αποτέλεσμα.

Έτσι, στοματικά διαλύματα με τον παράγοντα GM-CSF φάνηκε να περιορίζουν τη σοβαρότητα της ήδη υπάρχουσας βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα, με βάση τον παραπάνω μηχανισμό δράσης και κυρίως την αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων.

Σε μια μη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη μάλιστα αναφέρθηκε πως ο παραπάνω παράγοντας περιορίζει έως και 75% τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας που προκαλείται μετά από εντατική χημειοθεραπευτική αγωγή με σχήμα M-VAC (μεθοτρεξόπη, βινβλαστίνη, δοσυραβίνη και σισπλαστίνη), χωρίς όμως κάτι τέτοιο να μπορεί να αξιολογηθεί περαιτέρω¹.

Βέβαια, άλλες μελέτες απορρίπτουν σθεναρά την παραπάνω άποψη, με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν ακόμη σαφή επιστημονικά δεδομένα και οδηγίες για την αξιολόγηση των αυξητικών παραγόντων του ανοσοποιητικού συστήματος.

Επιπλέον, η τοπική εφαρμογή του GM-CSF δεν φαίνεται να έχει προφυλακτική δράση στην εγκατάσταση της βλεννογονίτιδας, χωρίς όμως να ισχύει το ίδιο και για την χρησιμοποίηση του G-CSF¹⁴. Παρ' όλα αυτά ο παράγοντας GM-CSF συμβάλλει ενεργά στην επούλωση βλαβών και επιμολυσμένων τραυματισμών, γεγονός βασισμένο σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στο ζωικό πληθυσμό. Από την άλλη η συστηματική ενδοφλέβια χορήγηση αυτών των αυξητικών παραγόντων ίσως βοηθά στην προσπάθεια αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας, όταν παρέχεται προφυλακτικά πριν την εγκατάσταση της νόσου¹³.

Ακόμη, ως επιπλοκές έχουν αναφερθεί η καθυστερημένη αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων, κάποια συμπτώματα γριπώδους συνδρομής και μυαλγίας. Ένα άλλο σημαντικό μειονέκτημα των παραπάνω αυξητικών παραγόντων είναι ο κίνδυνος ενεργοποίησης της κυτταρικής διαίρεσης των καρκινικών κυττάρων, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω έρευνα⁶.

Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες ιατρικές οδηγίες και πρωτόκολλα που να βασίζονται στην κλινική έρευνα και σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες και να συνιστούν τη χρήση αυτών των παραγόντων σε ογκολογικές ασθένειες με βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα. Το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στην αδυναμία κατανόησης του μηχανισμού με τον οποίον δρουν οι παράγοντες αυτοί και κυρίως του τρόπου με τον

οποίο εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της βλεννογονίτιδας. Για το λόγο αυτό απαιτείται σχεδιασμός νέων μελετών προς αυτή την κατεύθυνση

2.6.7 Ιντερλευκίνη-11

Η ιντερλευκίνη-11 ενεργοποιεί την απελευθέρωση προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η ιντερλευκίνη-12, η ιντερφερόνη-γ και ο TNF-α. Επιπλέον, παίζει σημαντικό ρόλο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση των κυττάρων, καθώς και στην διαδικασία της απόπτωσης. Η χρησιμοποίηση της μάλιστα σε πειράματα με ζώα πριν και μετά την ακτινοθεραπεία ή και την χημειοθεραπεία, φάνηκε να μειώνει σημαντικά την επίπτωση και την σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα¹⁴.

Πιο συγκεκριμένα η συστηματική χορήγηση IL-11 σε ποντίκια μετά από χημειοθεραπευτική αγωγή, έκθεση σε ακτινοβολία ή συνδυασμένη αντικαρκινική θεραπεία, αύξησε δραστικά την επιβίωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και συνέβαλε ενεργά στην ταχεία ανάπλαση του βλεννογόνου του λεπτού εντέρου και της στοματικής κοιλότητας^{2,13,14}. Για το λόγο αυτό επιβάλλεται ο σχεδιασμός τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών που θα αποδεικνύουν ή όχι εάν η ιντερλευκίνη-11 αποτελεί έναν επιπλέον παράγοντα που συμβάλλει στην πρόληψη και την θεραπεία της βλεννογονίτιδας. Κι αυτό γιατί μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να βασίζονται στην κλινική έρευνα και να αξιολογούν το αποτέλεσμα της ιντερλευκίνης στη στοματική βλεννογονίτιδα μετά από ακτινοπλασματική θεραπεία στο ανθρώπινο είδος.

2.6.8 Transforming growth factor beta (TGF-b)

Τα μέλη της παραπάνω κατηγορίας παραγόντων ανάπτυξης και ιδιαίτερα TGF-b1 και 3, φαίνεται να εμπλέκονται στη διαδικασία της επούλωσης τραυμάτων και ιστών και έτσι να διαδραματίζουν έναν ισχυρό κυτταροπροστατευτικό ρόλο². Πιο αναλυτικά συμβάλλουν στη σύνθεση και την αποθήκευση εξωκυττάριου συνθετικού ιστού, διεγείροντας την

κολλογονοσύνθεση και ενεργοποιώντας τους ινοβλάστες¹⁴. Παράλληλα, προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την κυτταρική διαφοροποίηση, ευνοώντας έτσι την επούλωση των ιστών. Για το λόγο αυτό οι διαταραχές στην παραγωγή και την ανάπτυξη του TGF- β , οδηγούν συχνά στην ίνωση και την δημιουργία ουλών.

Έτσι η τοπική εφαρμογή παραγόντων της ομάδας TGF-B σε βλάβες του δέρματος είχε ευεργετικά αποτελέσματα, ευνοώντας την ταχύτατη επούλωση τους. Επιπλέον η χρήση TGF-B σε πειράματα με ινδικά χοιρίδια ελάττωσε αισθητά τη συχνότητα, τη σοβαρότητα και την διάρκεια της βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα μετά από χημειοθεραπευτική αγωγή¹⁴, καθώς ο παράγοντας TGF-B3 επεμβαίνει στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαδικασία της απόπτωσης. Εκτός από αυτά μάλιστα, βοήθησε στην ελάττωση της θνησιμότητας και θνητότητας των πειραματόζωνων περιορίζοντας ταυτόχρονα την μείωση του σωματικού τους βάρους και τις επιπλοκές που προκαλεί η υποθρεψία^{1,2}.

Στο ανθρώπινο είδος οι μελέτες είναι ακόμη σε πρώιμο στάδιο. Επομένως είναι λογικό να μην υπάρχει κάποιο ξεκάθαρο πόρισμα για την αποτελεσματικότητα αυτού του ογκολογικού παράγοντα στη στοματική βλεννογονίτιδα ασθενών που δημιουργείται από την αντινεοπλασματική αγωγή.

2.6.9 Epidermal growth factor (EGF)

Ο παράγοντας αυτός αποτελεί έναν ιδιαίτερα σημαντικό συστατικό του σάλιου. Διαδραματίζει μάλιστα, ένα βασικό ρόλο στον έλεγχο και την διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου, έχοντας κυτταροπροστατευτικές ιδιότητες¹⁴. Επιπλέον, συμβάλλει ενεργά στην επούλωση των ιστών μετά από τραυματισμούς. Φαίνεται επομένως πως υπάρχει έντονη συσχέτιση ανάμεσα στη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας και τα επίπεδα EGF που ανιχνεύονται στο σάλιο.

Παρ' όλα αυτά, οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής με σημείο αναφοράς τον παράγοντα αυτό και αφορούν στην τοπική ή συστηματική του χορήγηση,

δεν αποδεικνύουν κάποιο αποτελεσματικότητα στην μείωση της βαρύτητας και την διάρκεια της βλεννογονίτιδας.

2.6.10 Fibroblast growth factors (FGFs)-Palifermin

Οι ινοβλαστικοί αυξητικοί παράγοντες (Fibroblast growth factors, FGFs), παρουσιάζονται ως οι πιο ελπιδοφόροι από τους παράγοντες αύξησης. Οι keratonocyte growth factors (KGFS) πιο συγκεκριμένα είναι οι πιο καλά μελετημένοι από αυτούς. Ο παράγοντας KGF ή αλλιώς παλιφερμίνη φάνηκε να ελαττώνει τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας ογκολογικών ασθενών που υφίστανται HSCT και λαμβάνουν ισχυρή χημειοθεραπευτική αγωγή και έχει πάρει και έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA)⁴².

Ειδικότερα, η παλιφερμίνη περιόρισε την βαρύτητα της βλεννογονίτιδας ακόμη και προχωρημένου σταδίου, ελάττωσε τη διάρκεια της και το αίσθημα του πόνου, ενώ ταυτόχρονα συνέβαλλε στη μείωση των ισχυρών αναλγητικών, αλλά και της παρεντερικής διατροφής που απαιτείται στην περίπτωση αυτή⁶. Οι παράγοντες KGF παράγονται από τους ινοβλάστες και τα μικρά αγγεία των ενδοθηλίων κυττάρων διαφόρων οργάνων, όπως οι πνεύμονες, το δέρμα, το στομάχι και η κύστη. Η έκφραση αυτών των παραγόντων επηρεάζεται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες¹¹, όπως ο TNF-α και η IL-11 και η IL-6. Από την άλλη τα γλυκοκορτικοειδή φαίνεται να ελαττώνουν την παραγωγή αυτών των παραγόντων, ενώ τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη αυξάνουν την έκκριση τους στο μαζικό αδένα και το ενδομήτριο¹¹.

Πιο συγκεκριμένα, η παλιφερμίνη (KGF) ενεργοποιεί το επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου και ενδεχομένως αυξάνει την ικανότητα να ανθίσταται στην τοξικότητα της χημειοθεραπευτικής αγωγής, ενώ ταυτόχρονα ευνοεί την ενεργοποίηση αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών, αλλά όχι προφλεγμονωδών κυτταροκινών^{5,6}. Έτσι η παλιφερμίνη βοηθά στην υπερέκφραση του παράγοντα Nrf-2 στα κερατινοκύτταρα που με την σειρά του οδηγεί στην έκφραση γονιδίων και ενζύμων που καταπολεμούν τις ιδιαίτερα τοξικές ελεύθερες ρίζες⁴⁴. Επιπλέον ενεργοποιεί την παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-3 που περιορίζει τον παράγοντα TNF-α ο οποίος διαδραματίζει βασικό ρόλο

στην παθογένεια της βλεννογονίτιδας¹⁴. Φαίνεται επομένως πως η παλιφερμίνη έχει αντιαποπρωτικές ιδιότητες και ελαττώνει την αγγειογένεση⁴⁴.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της παλιφερμίνης έχουν ελεγχθεί σε υγιείς εθελοντές καθώς και σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Έτσι, σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη αποδείχθηκε πως οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε παλιφερμίνη ανέπτυξαν περιορισμένης βαρύτητας βλεννογονίτιδα σε σχέση με εκείνους που έλαβαν placebo¹¹. Επιπλέον, σε μια άλλη μελέτη φάνηκε πως η παλιφερμίνη ελαττώνει τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας, ενώ παράλληλα περιορίζει τη χορήγηση οπιοειδών αναλγητικών και παρεντερικής διατροφής σε ασθενείς με καρκίνους του αιμοποιητικού συστήματος^{11,44}.

Στο σημείο αυτό καλό θα ήταν να αναφερθεί πως ένας άλλος παράγοντας αυτής της κατηγορίας KGF-2 ή αλλιώς ρεπιφερμίνη φάνηκε αναποτελεσματικός στην πρόληψη αλλά και τον περιορισμό της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας στην στοματική κοιλότητα ογκολογικών ασθενών μετά από αντικαρκινική αγωγή. Δύο άλλοι παράγοντες ο FGA-10 και ο FGF-20 έχουν μελετηθεί σε πειράματα με ζώα αλλά δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα για την χρησιμοποίησή τους, αλλά και την αποτελεσματικότητά τους σε ανθρώπους⁶.

Σε ότι αφορά τις επιπλοκές της παλιφερμίνης έχουν αναφερθεί από ήπια έως και μέτρια ερυθρότητα, φαγούρα, εξάνθημα, οίδημα, υπαισθησία, και παραισθησία καθώς και διαταραχές στην γεύση¹¹. Επιπλέον έχει περιγραφεί ασυμπτωματική αύξηση της αμυλάσης και της λιπάσης μετά την χορήγησή της.

Με βάση τα παραπάνω διαφαίνεται πόσο σημαντική είναι η συνδρομή της παλιφερμίνης στην προσπάθεια για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας. Παρ' όλα αυτά, χρειάζεται να σχεδιαστούν επιπλέον μελέτες που θα αφορούν εκτός από την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στη χρησιμοποίησή της, καθώς έχει συσχετιστεί με την καρκινογένεση.

2.7 Επιπλέον παράγοντες αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας

Βέβαια, εκτός από τους παραπάνω τρόπους για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, έχουν αναφερθεί πληθώρα άλλων παραγόντων και φαρμάκων που συμβάλλουν στην κατεύθυνση αυτή, άλλοτε αποτελεσματικά και άλλοτε όχι τόσο. Οι επιπλέον αυτοί παράγοντες για τον περιορισμό της βλεννογονίτιδας σε ογκολογικούς αρρώστους μετά από χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία, θα περιγραφούν παρακάτω.

2.7.1 Αλλοπουρινόλη

Η οξυπουρινόλη, που απαιτεί μεταβολικό προϊόν της αλλοπουρινόλης φαίνεται να αναστέλλει ένα ένζυμο που εμπλέκεται στην ενδοκυτταρική μετατροπή του χημειοθεραπευτικού παράγοντα 5-φθοριοουρακίλη στους τοξικούς μεταβολίτες του⁸. Με αυτόν τον τρόπο λοιπόν, περιορίζει την τοξικότητα του παραπάνω παράγοντα στο βλεννογόνο της στοματικής κοιλότητας και ελαττώνει την επίπτωση, τη σοβαρότητα, αλλά και τη διάρκεια της βλεννογονίτιδας που προκαλείται από αυτόν. Όμως, διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα της αλλοπουρινόλης¹.

2.7.2 Ουριδίνη

Κατά τον ίδιο τρόπο και η συστηματική χορήγηση ενός αντίστοιχου παράγοντα, της ουριδίνης, που φαίνεται να προστατεύει τους ιστούς από την τοξικότητα της 5-φθοριοουρακίλης, απέτυχε να περιορίσει την ένταση και την επέκταση της βλεννογονίτιδας που δημιουργείται από τη συγκεκριμένη αυτή χημειοθεραπευτική αγωγή⁸.

2.7.3 Προσταγλανδίνη E2

Η προσταγλανδίνη E2 (PG E2) αποτελεί έναν ισχυρό κυτταροπροστατευτικό παράγοντα που δρα ευεργετικά στην επούλωση του γαστρικού έλκους. Κάποιες μελέτες έδωσαν ελπιδοφόρα αποτελέσματα για τη χρησιμοποίησή της ως μέσου πρόληψης της βλεννογονίτιδας που δημιουργείται από τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Όμως, σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 60 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ισχυρή χημειοθεραπευτική αγωγή και μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, η σύγκριση της τοπικής εφαρμογής PG E2 σε σχέση με το placebo, απέδειξε την αναποτελεσματικότητα της στο να περιορίσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα του τραυματισμού του βλεννογόνου¹.

2.7.4 Χαμομήλι

Το φυτό του χαμομηλιού χρησιμοποιείται εδώ και αιώνες για ιατρικούς σκοπούς. Περιέχει μάλιστα διάφορα συστατικά με ενεργείς ιδιότητες. Τα πιο βασικά εξ' αυτών έχουν αντιφλεγμονώδεις, αντιμικροβιακές, σπασμολυτικές και αναλγητικές ταυτόχρονα ιδιότητες. Έτσι, καθώς το χαμομήλι αποτελεί ένα φθινό και εύχρηστο προϊόν, αρκετά συχνά χρησιμοποιείται σε στοματικά διαλύματα για τη βλεννογονίτιδα, παρά την έλλειψη επαρκών επιστημονικών δεδομένων που να τεκμηριώνουν την αποτελεσματικότητά του. Πιο συγκεκριμένα, σε μια μελέτη 164 ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπευτική αγωγή με 5-φθοριουρακίλη, η χρησιμοποίηση διαλυμάτων με χαμομήλι, σε σύγκριση με το placebo, αποδείχθηκε αναποτελεσματική για την πρόληψη ή την εξάλειψη της βλεννογονίτιδας⁸. Κάτι αντίστοιχο βέβαια, ισχύει και για άλλα φυτικά εκχυλίσματα που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν.

2.7.5 Αζελαστίνη

Η υδροχλωρική αζελαστίνη είναι ένας αντιφλεγμονώδης, αντιοξειδωτικός και αντιϊσταμινικός παράγοντας, που πιθανόν συμβάλλει στον περιορισμό των προφλεγμονωδών κυτταροκινών⁶. Σε μια μελέτη μάλιστα, αναφέρθηκε πως περιορίζει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας που οφείλεται στην αντικαρκινική θεραπεία. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς που έλαβαν ως αγωγή και αζελαστίνη, εκτός από βιταμίνες E, C και γλουταμίνη, είχαν καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν τον εν λόγω παράγοντα⁸.

2.7.6 Gelclair

Το προϊόν αυτό που εγκρίθηκε από το FDA το 2002, είναι ένα βιο-ενεργό τζελ που δημιουργεί ένα προστατευτικό στρώμα επάνω από τις βλάβες και τις εξελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου. Περιέχει υαλουρονικό, γλυκερινικό οξύ και διάφορες άλλες ουσίες, ενώ διαθέτει παράλληλα επουλωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ανεκτό στην εφαρμογή του από τον ασθενή και ιδιαίτερα εύχρηστο. Επιπλέον, το πιο βασικό είναι πως περιορίζει το αίσθημα του πόνου που προκαλείται στους ογκολογικούς αρρώστους με βλεννογονίτιδα μετά από χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία¹¹.

2.7.7 Βιταμίνη Α

Η βιταμίνη Α και τα παράγωγα της έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και βοηθούν στον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων. Έτσι, συμβάλλουν στη διατήρηση της ακεραιότητας του επιθηλίου του στοματικού βλεννογόνου έχοντας κυτταροπροστατευτική δράση. Η τρετινοΐνη φαίνεται να περιορίζει τις επιπλοκές της βλεννογονίτιδας μετά από λήψη χημειοθεραπευτικής αγωγής, χωρίς όμως να προλαμβάνει την εμφάνιση ή να ελαχιστοποιεί τη βαρύτητα της⁸.

2.7.8 Βιταμίνη Ε

Η χρησιμοποίηση της βιταμίνης Ε και πιο συγκεκριμένα της τοκοφερόλης στην προσπάθεια για την πρόληψη και τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας, βασίστηκε στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που έχει. Επιπλέον, συμβάλλει στη διατήρηση της σταθερότητας των κυτταρικών μεμβρανών και κατ' επέκταση της ακεραιότητας του επιθηλίου. Αυτό επιτυγχάνεται με τον περιορισμό των ελεύθερων ριζών οξυγόνου που δημιουργούνται μετά την αντινεοπλασματική αγωγή και βλάπτουν σοβαρά το στοματικό βλεννογόνο. Διαφαίνεται λοιπόν πως η βιταμίνη αυτή και τα παράγωγα της μπορούν να συμβάλλουν στη διαδικασία αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας, χωρίς όμως να υπάρχουν αρκετές μελέτες που να το τεκμηριώνουν επιστημονικά⁸.

2.7.9 Νιτρικός άργυρος

Ο νιτρικός άργυρος (silver nitrate) αποτελεί έναν ισχυρό αντιμικροβιακό παράγοντα που χρησιμοποιείται συχνά για τον καυτηριασμό και την απολύμανση νεκρωμένων ιστών, συμβάλλοντας έτσι στην επούλωση τραυματισμών. Δημιουργήθηκε μάλιστα η σκέψη πως θα μπορούσε να περιορίσει τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας μετά από ακτινοθεραπευτική αγωγή, διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου και περιορίζοντας τις βλάβες που προκλήθηκαν από την ακτινοβολία. Κάτι τέτοιο όμως δε φάνηκε να ισχύει και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας αυτού του παράγοντα^{1,8}.

3.1 Συμπέρασμα- οδηγίες για μελλοντική έρευνα

Δεν υπάρχει αμφιβολία πως η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας, σε ασθενείς με καρκίνο που ακολουθούν χημειοθεραπευτικούς κύκλους και προγράμματα ακτινοθεραπείας, αποτελεί πλέον ένα σημαντικό πεδίο έρευνας και επιστημονικών μελετών. Είναι, όπως περιγράφηκε εξάλλου, μια κλινική οντότητα που ανακαλύφθηκε σχετικά πρόσφατα και δεν έχει μελετηθεί πλήρως. Παρ' όλα αυτά, έχουν γίνει πολύ σημαντικά βήματα για τη μελέτη και την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της, όπως επίσης ουσιαστικές προσπάθειες για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της. Πιο συγκεκριμένα, ο μηχανισμός παθογένειας της βλεννογονίτιδας δεν είναι πλέον άγνωστος, ενώ ήδη έχουν δημοσιευθεί αρκετές ιατρικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της πάθησης που βασίζονται σε επιστημονικά δεδομένα και είναι στη διάθεση των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας. Όμως, χρειάζεται να γίνει εμπλουτισμός και κατηγοριοποίηση αυτών των πορισμάτων και να αναπτυχθούν ολοκληρωμένα ιατρικά πρωτόκολλα που θα βασίζονται στην κλινική έρευνα¹⁴. Από τη μία, βασική θεωρείται η ενημέρωση και η σωστή εκπαίδευση του αρρώστου. Επιπλέον, από την άλλη, χρειάζεται άρτιος σχεδιασμός ερευνών και μελετών με σκοπό την πληρέστερη καταγραφή των επιδημιολογικών στοιχείων, του κόστους νοσηλείας αυτών των ογκολογικών ασθενών, καθώς επίσης και τη μελέτη της κλινικής εικόνας, με σκοπό την πρόληψη και την αποτελεσματική θεραπεία της νόσου. Με άλλα λόγια, καλό θα ήταν να ανανεώνονται διαρκώς τα επιστημονικά δεδομένα που αφορούν τη βλεννογονίτιδα και να μην υπάρχει εφησυχασμός, ούτως ώστε να περιοριστούν οι επιπλοκές αυτής της κλινικής οντότητας και να δοθεί η δυνατότητα για έγκαιρη πρόληψη και θεραπεία της.

Στο σημείο αυτό χρειάζεται να αναφερθεί πως ίσως υπάρχει μια γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση βλεννογονίτιδας σε ογκολογικούς αρρώστους που ακολουθούν αντικαρκινική θεραπεία⁶. Προξενεί εντύπωση μάλιστα, το γεγονός πως ο ίδιος χημειοθεραπευτικός παράγοντας ή η ίδια δόση ακτινοβολίας επιδρούν διαφορετικά σε κάθε ασθενή. Έτσι, παρουσιάζονται διαφορετικές κάθε φορά επιπλοκές και ποικίλου βαθμού έντασης και σοβαρότητας βλεννογονίτιδα. Για παράδειγμα, ένας ογκολογικός ασθενής μπορεί να χρειαστεί περαιτέρω νοσηλεία και πιο δραστικά μέτρα αντιμετώπισης της βλεννογονίτιδας, ενώ ένας άλλος που έχει ακολουθήσει την ίδια αντινεοπλασματική αγωγή να παρουσιάσει κάποια ήπια συμπτώματα δυσανεξίας και μέτριας βαρύτητα

βλεννογονίτιδα⁴⁵. Κάτι αντίστοιχο έχει διαπιστωθεί σε πειράματα όπου ινδικά χοιρίδια δρουν διαφορετικά, ενώ προσλαμβάνουν την ίδια ποσότητα ακτινοβολίας.

Από την άλλη, τα Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) έχει αποδειχθεί πως προδιαθέτουν έναν ασθενή στο να παρουσιάσει τοξικότητα και κατ' επέκταση διάφορες άλλες επιπλοκές μετά τη λήψη ενός ισχυρού χημειοθεραπευτικού παράγοντα, της μεθοτρεξάτης. Έτσι, ασθενείς με ενεργά SNPs παρουσιάζουν μεγαλύτερης βαρύτητας και διάρκειας βλεννογονίτιδα μετά την αντινεοπλασματική αγωγή, σε σχέση με αυτούς όπου τα SNPs είναι απόντα. Διαφαίνεται επομένως πως ο τομέας της γενετικής και γονιδιακής μελέτης παρουσιάζει εύφορο έδαφος για περαιτέρω έρευνα. Στην περίπτωση λοιπόν που οι ογκολόγοι γνώριζαν ποιοι ασθενείς παρουσιάζουν γενετική προδιάθεση για ανάπτυξη βλεννογονίτιδας, θα μπορούσαν να δράσουν πιο γρήγορα και να σχεδιάσουν εξατομικευμένα και πιο αποτελεσματικά πρωτόκολλα πρόληψης και θεραπείας. Με βάση τα παραπάνω, κρίνεται επιτακτική η ανάγκη για περαιτέρω μελέτη του γονιδιακού προφίλ του αρρώστου, αλλά και της τοξικότητας που εμφανίζουν τα αντικαρκινικά φάρμακα⁶.

Αναμφίβολα, έχουν γίνει συστηματικές προσπάθειες και έχουν ανακαλυφθεί νέοι τρόποι πρόληψης και θεραπείας της βλεννογονίτιδας. Ένα από τα σύγχρονα αυτά φάρμακα, η παλιφερμίνη, έχει αποδειχθεί πως βοηθά στην ελάττωση της σοβαρότητας, αλλά και της διάρκειας της βλεννογονίτιδας σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που λαμβάνουν ισχυρή χημειοθεραπευτική αγωγή⁴⁶. Όμως, το κόστος αυτού του φαρμάκου είναι ιδιαίτερα υψηλό και καλό θα ήταν να δίνεται σε ασθενείς που συγκεντρώνουν αρκετούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση σοβαρού βαθμού βλεννογονίτιδας. Επομένως, διαφαίνεται η αναγκαιότητα για την πρόβλεψη ανάπτυξης βλεννογονίτιδας, όπως και για τη δυνατότητα πρόβλεψης και συνδυασμένης θεραπείας της. Για το λόγο αυτό, καλό θα ήταν να σχεδιαστούν περαιτέρω μελέτες για το αν οι παράγοντες αντιμετώπισης της νόσου που δρουν με διαφορετικό μηχανισμό μπορούν να συνδυαστούν αποτελεσματικά, ούτως ώστε να επιτευχθεί καλύτερο αποτέλεσμα στην προσπάθεια πρόληψης και θεραπείας της βλεννογονίτιδας. Με αυτόν τον τρόπο, θα εξαλειφθούν οι επιπλοκές της και θα σταματήσει το φαινόμενο της απρογραμμάτιστης και αναγκαστικής ταυτόχρονα διακοπής της αντικαρκινικής θεραπείας, με αποτέλεσμα την ελάττωση της θνητότητας και της θνησιμότητας, αλλά και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ογκολογικού αρρώστου.

Περίληψη

Δεν υπάρχει αμφιβολία πως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία αποτελούν πολύ σημαντικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Παρ' όλα αυτά, οι συγκεκριμένες θεραπείες παρουσιάζουν μια πληθώρα επιπλοκών. Μια από αυτές, η στοματική βλεννογονίτιδα σχετίζεται με ερυθματώδεις και ελκωτικές βλάβες του στοματικού βλεννογόνου, που συχνά είναι αρκετά επώδυνες. Οι συνέπειες της βλεννογονίτιδας περιλαμβάνουν την υποθρεψία και την αφυδάτωση, τη δυσφαγία και τον πόνο, όπως και την εγκατάσταση τοπικών ή γενικευμένων λοιμώξεων. Η εν λόγω κλινική οντότητα που προκαλείται από την αντικαρκινική θεραπεία είναι συνήθως δοσοεξαρτώμενη και προσβάλλει ετησίως πάνω από 400.000 ασθενείς. Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν έντονο πόνο, ενώ παρατείνεται σημαντικά ο χρόνος παραμονής τους στα νοσηλευτικά ιδρύματα, αυξάνοντας από τη μία το συνολικό οικονομικό κόστος της νοσηλείας και περιορίζοντας από την άλλη την ποιότητα ζωής των αρρώστων.

Οι βασικές στρατηγικές αντιμετώπισης και περιορισμού της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας περιλαμβάνουν την αντιμετώπιση του πόνου, την υποστήριξη της θρέψης και τη διατήρηση καλής υγιεινής της στοματικής κοιλότητας. Όμως, ελάχιστα μέσα βοηθούν δραστικά στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας και ακόμη λιγότερα είναι αποδεκτά από τη διεθνή επιστημονική κοινότητα. Για το λόγο αυτό, η θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες παρουσιάζεται ελπιδοφόρα. Πιο συγκεκριμένα, η παλιφερμίνη είναι ο μόνος εγκεκριμένος παράγοντας από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) που περιορίζει τη σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας σε ογκολογικούς ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας της και της ασφάλειας στη χορήγηση της. Επιπλέον, υπάρχουν αρκετές προτάσεις για μελλοντική έρευνα που θα οδηγήσουν σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις σε ότι αφορά την πρόληψη και την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας, με μοναδικό κίνητρο την αύξηση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών.

Abstract

Chemotherapy and radiotherapy are the most used interventions for the treatment of cancer. Although, these treatments are associated with a lot of common side effects. One of them oral mucositis refers to erythematous and ulcerative lesions of the oral mucosa who are often very painful. The consequences of mucositis include denutrition, dysphagia, dehydration, weight loss, infections and life threatening sepsis. Oral mucositis is a dose limiting toxicity of cancer therapy and affects annually around 400.000 patients with cancer. In general, the children and the elderly are more vulnerable to this disorder. These patients typically have severe pain and increased hospitalization who impact the cost of care and their quality of life. Strategies to prevent oral mucositis and to manage its symptoms include basic oral care, palliation of dry mouth, nutritional support and pain control. However, a few of them are widely accepted. So, the introduction of therapy with growth factors appears promising. Specifically, human growth factor-1 (Palifermin) is the only agent approved by the FDA who reduces the severity of oral mucositis in patients with cancer after intense chemotherapy and/or radiotherapy. Further studies needed to confirm the effectiveness and the safety of these factors. There are also a lot of suggestions for future research directions who will lead to new approaches for the prevention and management of cancer therapy-related oral mucositis improving patients survival and quality of life.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1.Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer.Neoplasia. 2004 Sep-Oct;6(5):423-31. Review.
2. Karthaus M, Rosenthal C, Ganser A.Prophylaxis and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis-are there new strategies? Bone Marrow Transplant. 1999 Nov;24(10):1095-108. Review
- 3.Lalla RV, Pilbeam CC, Walsh SJ, Sonis ST, Keefe DM, Peterson DE. Role of the cyclooxygenase pathway in chemotherapy induced oral mucositis: a pilot study.Support Care Cancer. 2009 Apr 29.
4. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, Bellm L, Bradford WZ, Edelsberg J, Hayden V, Eilers J, Epstein JB, LeVeque FG, Miller C, Peterson DE, Schubert MM, Spijkervet FK, Horowitz M. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem cell transplantation.J Clin Oncol. 2001 Apr 15;19(8):2201-5.
5. Lalla RV, Sonis ST, Peterson DE.Management of oral mucositis in patients who have cancer.Dent Clin North Am. 2008 Jan;52(1):61-77, viii. Review.
6. Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis. J Dent Educ. 2005 Aug;69(8):919-29.
7. Bowen JM, Keefe DM. New pathways for alimentary mucositis. J Oncol. 2008;2008:907892. Epub 2008 Sep 23
8. Köstler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC.Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: options for prevention and treatment.CA Cancer J Clin. 2001 Sep-Oct;51(5):290-315.

9. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009 Jan;19(1):29-34. Review.

10. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004 May 1;100(9 Suppl):1995-2025. Review.

11. Lionel D, Christophe L, Marc A, Jean-Luc C. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Jun;2(2):159-68.

12. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1531-9.

13. Feller L, Essop R, Wood NH, Khammissa RA, Chikte UM, Meyerov R, Lemmer J. Chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: pathobiology, epidemiology and management. *SADJ*. 2010 Sep;65(8):372-4.

14. Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis-causes and possible treatments *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov 1;18(9):853-74. Review.

15. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006 Jan 15;106(2):329-36.

16. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy induced mucositis and xerostomia in head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 1;52(3):739-47

17. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE, Roth BM. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2002 Nov 15;95(10):2230-6. Erratum in: *Cancer*. 2003 Feb 15;97(4):1137.
18. Dodd MJ, Miaskowski C, Shiba GH, Dibble SL, Greenspan D, MacPhail L, Paul SM, Larson P. Risk factors for chemotherapy induced oral mucositis: dental appliances, oral hygiene, previous oral lesions, and history of smoking. *Cancer Invest*. 1999;17(4):278-84
19. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 15;68(4):1110-20. Epub 2007 Mar 29.
20. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol*. 2007 Oct;5(9 Suppl 4):3-11. Review.
21. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. part 1: pathogenesis and prophylaxis of mucositis. *Head Neck*. 2003 Dec;25(12):1057-70. Review
22. Treister N, Sonis S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Apr;15(2):123-9. Review
23. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007 Jul-Aug;73(4):562-8. Review.
24. Murphy BA. Clinical and economic consequences of mucositis induced by chemotherapy and/or radiation therapy. *J Support Oncol*. 2007 Oct;5(9 Suppl 4):13-21. Review.

25. Harris DJ. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Sep;2(3):251-8.
26. Lalla RV, Peterson DE. Oral mucositis. *Dent Clin North Am*. 2005 Jan;49(1):167-84, ix. Review.
27. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, Cantor SB, Manzullo E, Rubenstein EB. The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer*. 2003 Oct 1;98(7):1531-9.
28. Ps SK, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care*. 2009 Jul;15(2):95-102.
29. Demarosi F, Bez C, Carrassi A. Prevention and treatment of chemo- and radiotherapy-induced oral mucositis. *Minerva Stomatol*. 2002 May;51(5):173-86. Review.
30. Keefe DM. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Ther*. 2006 Apr 1;3(3):154-7.
31. Epstein JB, Beaumont JL, Gwede CK, Murphy B, Garden AS, Meredith R, Le QT, Brizel D, Isitt J, Cella D. Longitudinal evaluation of the oral mucositis weekly questionnaire-head and neck cancer, a patient reported outcomes questionnaire. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1914-22.
32. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, Garden AS, Spijkervet FK, Barasch A, Tishler RB, Canty TP, Kudrimoti MK, Vera-Llonch M; Burden of Illness Head and Neck Writing Committee. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation and impact on quality of life. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10):2704-13.

33. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, LeVeque FG, Liggett WH Jr, Mulagha MT, Peterson DE, Rose AH, Schubert MM, Spijkervet FK, Wittes JP. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer*. 1999 May 15;85(10):2103-13.
34. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006 Jan 15;106(2):329-36.
35. Harris DJ. Cancer treatment induced mucositis pain: strategies for assessment and management. *Ther Clin Risk Manag*. 2006 Sep;2(3):251-8.
36. Cawley MM, Benson LM. Current trends in managing oral mucositis. *Clin J Oncol Nurs*. 2005 Oct;9(5):584-92. Review
37. Saadeh CE. Chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: review of preventive strategies and treatment. *Pharmacotherapy*. 2005 Apr;25(4):540-54. Review
38. Cengiz M, Ozyar E, Oztürk D, Akyol F, Atahan IL, Hayran M. Sucralfate in the prevention of radiation induced oral mucositis. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Jan;28(1):40-3.
39. Baydar M, Dikilitas M, Sevinc A, Aydogdu I. Prevention of oral mucositis due to 5-fluorouracil treatment with oral cryotherapy. *J Natl Med Assoc*. 2005 Aug;97(8):1161-4.
40. Lima AG, Antequera R, Peres MP, Snitcosky IM, Federico MH, Villar RC. Efficacy of low-laser therapy and aluminium hydroxide in patients chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis. *Braz Dent J*. 2010;21(3):186-92
- .

41. Arun Maiya G, Sagar MS, Fernandes D. Effect of low level helium-neon (He-Ne) laser therapy in the prevention & treatment of radiation induced mucositis in head and neck cancer patients. *Indian J Med Res.* 2006 Oct;124(4):399-402.
42. Blijlevens N, Sonis S. Palifermin: a pleiotropic growth factor with multiple biological activities in preventing chemotherapy and radiotherapy-induced mucositis. *Ann Oncol.* 2007 May;18(5):817-26. Epub 2006 Oct 9. Review.
43. Beaven AW, Shea TC. The effect of palifermin on chemotherapy and radiation therapy induced mucositis: a review of the current literature. *Support Cancer Ther.* 2007 Sep 1;4(4):188-97.
44. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, Sonis ST, Epstein JB, Raber-Durlacher JE, Migliorati CA, McGuire DB, Hutchins RD, Peterson DE; Mucositis Study Section of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and the International Society for Oral Oncology. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007 Mar 1;109(5):820-31.
45. Chiappelli F. The molecular immunology of mucositis: implications for evidence-based research in alternative and complementary palliative treatments. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005 Dec;2(4):489-94.
46. Lalla RV, Peterson DE. Treatment of mucositis, including new medications. *Cancer J.* 2006 Sep-Oct;12(5):348-54. Review.

