

ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος αποτελεί σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως, με τον επιπολασμό του να έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία 50 έτη. Επειδή οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο παρουσιάζουν αυξημένα ποσοστά επιβίωσης ως αποτέλεσμα της έγκαιρης διάγνωσης και της προόδου στην αντινεοπλασματική θεραπεία, ο αριθμός των ογκολογικών ασθενών στα οδοντιατρεία αυξάνεται σημαντικά, όπως και οι οδοντιατρικές τους ανάγκες σε όλα τα στάδια της αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής είναι ζωτικής σημασίας για τον περιορισμό τοπικών και συστηματικών επιπλοκών που σχετίζονται με όλα τα είδη της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Επομένως, ο οδοντίατρος θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της ομάδας υγειονομικής περίθαλψης του ογκολογικού ασθενούς τόσο για την διατήρηση της βέλτιστης στοματικής υγείας όσο και για την αντιμετώπιση οδοντιατρικών προβλημάτων και στοματικών επιπλοκών από την αντινεοπλασματική θεραπεία.

Παθοφυσιολογία

Ο καρκίνος χαρακτηρίζεται από ανεξέλεγκτη ανάπτυξη ανώμαλων νεοπλασματικών κυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα σκοτώνουν μέσω της καταστροφικής εισβολής τους στους ιστούς (έμμεση επέκταση και εξάπλωση σε απομακρυσμένες περιοχές με μετάσταση μέσω αίματος ή λεμφαδένων).

Τα νεοπλασματικά κύτταρα προκύπτουν από κύτταρα που έχουν γενετικές ή/και επιγενετικές αλλοιώσεις όπως γονιδιακές μεταλλάξεις (κληρονομικές ή επίκτητες), χρωμοσωμικές μετατοπίσεις και υπερεκφράσεις παραγόντων (ογκογονίδια, υποδοχείς αυξητικών παραγόντων, μετατροπείς σημάτων, παράγοντες μεταγραφής) που προκαλούν απώλεια της ικανότητας των κυττάρων να ρυθμίζουν τη σύνθεση του DNA και τον κυτταρικό κύκλο. Οι κυτταρικές ανωμαλίες της κακοήθειας έχουν ως αποτέλεσμα τρία κοινά χαρακτηριστικά: Ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό, νεοαγγειογένεση και ικανότητα εξάπλωσης. Υπάρχουν αρκετά σύνδρομα με προδιάθεση για ανάπτυξη κακοήθειας. Η καρκινογένεση είναι μία πολύπλοκη διαδικασία, η οποία περιλαμβάνει τη συσσώρευση μεταλλάξεων και την απώλεια ρυθμιστικού ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης, της διαφοροποίησης, της απόπτωσης και της πρόσφυσης. Απαιτούνται τουλάχιστον 3 έως 6 μεταλλάξεις για τη μετατροπή ενός φυσιολογικού κυττάρου σε νεοπλασματικό. Μεταλλάξεις μπορεί να προκύψουν από την έκθεση σε επικίνδυνες χημικές ουσίες και παθογόνους παράγοντες που οδηγούν σε ενεργοποίηση ογκογονιδίων, αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Η συσσώρευση αυτών των ανωμαλιών οδηγεί σε ένα κύτταρο λειτουργικά ανεξάρτητο και συχνά επιθετικό.

Ο ογκολογικός ασθενής περιλαμβάνει τον ασθενή με κακοήθεια στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου, ο οποίος υποβάλλεται σε χημειο-ακτινοθεραπεία και τον ασθενή με συμπαγή νεοπλάσματα που λαμβάνει χημειοθεραπεία, στοχεύουσες θεραπείες, ανοσοθεραπεία, αντιοστεολυτική αγωγή.

Αντινεοπλασματική θεραπεία

Η θεραπεία των κακοηθών νεοπλασμάτων βασίζεται στην εξάλειψη των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων καρκινικών κυττάρων και διακρίνεται σε τοπικοπεριοχική, η οποία περιλαμβάνει τη χειρουργική και την ακτινοθεραπεία και σε συστηματική, η οποία περιλαμβάνει τη χημειοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία, τους βιολογικούς παράγοντες και την ορμονοθεραπεία.

1. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χειρουργική επέμβαση χρησιμοποιείται όταν το επιτρέπει η ανατομία της περιοχής ή εάν η κακοήθεια είναι περιορισμένη σε μέγεθος. Ειδικά στην περίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, οι περισσότερες πρώιμες βλάβες είναι χειρουργήσιμες. Τα νεοπλάσματα σταδίου III ή IV, καθώς και εκείνα που περιλαμβάνουν οστικές και αγγειακές δομές και πολλαπλούς λεμφαδένες αντιμετωπίζονται συνήθως με συνδυαστική θεραπεία (χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία). Ο λεμφαδενικός καθαρισμός πραγματοποιείται για να ελαχιστοποιηθεί η ανάπτυξη μεταστάσεων μετά τη θεραπεία του πρωτοπαθούς όγκου.

2. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοθεραπεία (συντά σε δόσεις >50Gy) σκοτώνει τα κύτταρα καταστρέφοντας το DNA των καρκινικών κυττάρων και τα χρωμοσώματα που απαιτούνται για την αναπαραγωγή των κυττάρων και εφαρμόζεται όταν η χειρουργική επέμβαση από μόνη της δεν είναι επαρκής ή αντενδείκνυται ή σε νεοπλάσματα που είναι ακτινοευαίσθητα. Η ακτινοθεραπεία πραγματοποιείται συνήθως εντός 6 εβδομάδων από τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Σε περιπτώσεις πτωχής πρόγνωσης, πραγματοποιείται συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας (σισπλατίνη, 5-φθοριουρακίλη, ταξάνες).

3. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χημειοθεραπεία είναι η συστηματική χρήση φαρμάκων για τη θεραπεία καρκίνου και είναι πιο αποτελεσματική έναντι ταχέως αναπτυσσόμενων όγκων επηρεάζοντας αρνητικά τη σύνθεση του DNA ή την πρωτεϊνική σύνθεση νεοπλασματικών κυττάρων. Πατέρας της χημειοθεραπείας θεωρείται ο Paul Ehrlich (1854-1915), ο οποίος έλαβε και το βραβείο Nobel το 1908 για τη χρήση του salvarsan στη θεραπεία της σύφιλης. Το 1945 χρησιμοποιήθηκαν οι παράγοντες “nitrogen mustards” στη θεραπεία Hodgkin και non-Hodgkin λεμφωμάτων, μετά από τυχαία παρατήρηση ότι προκαλούν σοβαρή υποπλασία μυελού και το 1960 ξεκίνησε να χρησιμοποιείται ο συνδυασμός χημειοθεραπειών σε παιδιατρικούς ασθενείς με λευχαιμία και λεμφώματα Hodgkin.

Ο στόχος χορήγησης της χημειοθεραπείας είναι βασικά: 1) Θεραπευτικός, 2) Παρηγορητικός (ανακούφιση, βελτίωση ποιότητας ζωής). Η θεραπευτική χημειοθεραπεία περιλαμβάνει: α. επαγωγική (δίνεται με σκοπό την πλήρη ύφεση της νόσου), β. χημειοθεραπεία ενοποίησης (επανάληψη της επαγωγικής χημειοθεραπείας σε ασθενή που έχει επιτύχει πλήρη ύφεση) και γ. συντήρησης (μακροχρόνια, χαμηλής δόσης, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα είδη χημειοθεραπείας, σε ασθενή που έχει επιτύχει πλήρη ύφεση για πρόληψη υποτροπής). Οι μορφές της χημειοθεραπείας περιλαμβάνουν: Επικουρική (Adjuvant), Νεοεπικουρική (Neoadjuvant) και Γενικευμένης νόσου.

Υπάρχουν διάφορες κατηγορίες χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, τα οποία δρουν σε διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού κύκλου: G0 (gap 0 ή resting phase), G1 (σύνθεση πρωτεϊνών, κυτταρικών οργανιδίων, RNA), S (σύνθεση-διπλασιασμός DNA), G2 (σύνθεση πρωτεϊνών, RNA, μιτωτικής ατράκτου), M (κυτταρική διαίρεση). Οι κακοήθειες αποτελούνται από κύτταρα 3 τύπων:

1. Ενεργά διαιρούμενα κύτταρα (Actively dividing cells): αποτελούν το μικρότερο συστατικό στους περισσότερους όγκους και το πιο φαρμακοευαίσθητο. Σύμφωνα με το Gompertzian μοντέλο, όσο μεγαλύτερος είναι ο όγκος τόσο μικρότερο το ποσοστό των κυττάρων του που είναι ενεργά

- διαιρούμενα. Οι μεγαλύτεροι όγκοι είναι ανθεκτικοί σε φάρμακα που κατευθύνονται σε διαιρούμενα κύτταρα σε σχέση με τους μικρότερους όγκους.
2. Κύτταρα σε φάση ηρεμίας χωρίς δυναμική διαίρεσης (Resting cells with potential to divide): είναι πιο χημειοανθεκτικά
 3. Μη διαιρούμενα κύτταρα χωρίς δυναμική μελλοντικής αντιγραφής (Non-dividing cells without potential for future replication): διαφοροποιημένα νεοπλασματικά κύτταρα, αποτελούν το μεγαλύτερο συστατικό του όγκου, δεν στοχεύονται από τη χημειοθεραπεία

Η ταξινόμηση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων με βάση το μηχανισμό δράσης τους έχει ως εξής:

- Μη ειδικά του κύκλου (μη διαιρούμενα κύτταρα- G0): στεροειδή, αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά
- Ειδικά κύκλου-μη ειδικά φάσης (γραμμική συσχέτιση δόσης-αποτελέσματος): αλκυλιωτικοί παράγοντες
- Ειδικά κύκλου-Ειδικά φάσης (μη γραμμική συσχέτιση δόσης-αποτελέσματος, μετά από ένα μέγιστο αποτελεσματικότητας):
 - G0: γλυκοκορτικοειδή
 - G1: L-ασπαραγινάση
 - S: αντιμεταβολίτες, προκαρμαζίνη
 - G2: μπλεομυκίνη, φυτικά αλκαλοειδή, ταξάνες, αναστολείς τοποισομεράσης
 - M: φυτικά αλκαλοειδή, ταξάνες, αναστολείς τοποισομεράσης

Για τα ειδικά κύκλου-ειδικά φάσης φάρμακα, δεν είναι γραμμική η συσχέτιση δόσης-αποτελέσματος. Συγκεκριμένα, μετά από ένα μέγιστο αποτελεσματικότητας, η περαιτέρω αύξηση της δόσης οδηγεί μόνο σε αύξηση τοξικότητας, ενώ η διατήρηση κυτταροτοξικής συγκέντρωσης του φαρμάκου για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα οδηγεί σε καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Βασικές αρχές χορήγησης χημειοθεραπείας:

- Ο συνδυασμός φαρμάκων πρέπει να έχει τη μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα με κλινικά παραδεκτή τοξικότητα
- Η θεραπεία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά την αποδρομή των τοξικών φαινομένων (1-3 εβδομάδες)
- Το μεσοδιάστημα των θεραπειών πρέπει να είναι μικρότερο από το χρόνο διπλασιασμού των κυττάρων του όγκου
- Σχεδόν όλα τα κυτταροστατικά φάρμακα δρουν επηρεάζοντας τη σύνθεση του DNA και δεν σκοτώνουν κύτταρα σε ηρεμία.
- Ο κυριότερος λόγος αποτυχίας της χημειοθεραπείας είναι η ανάπτυξη φαρμακευτικής αντοχής. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι αντοχή σε ένα φάρμακο δεν σημαίνει αντοχή σε όλα τα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας.

Συνήθως χρησιμοποιούνται συνδυασμοί των προαναφερόμενων παραγόντων. Οι κλασικές ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας περιλαμβάνουν: ναυτία-έμετο, αλωπεκία, κόπωση, μυελοτοξικότητα (με τις χαμηλότερες τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων να εμφανίζονται 7-14 ημέρες μετά τη χορήγηση της θεραπείας), γαστρεντερική τοξικότητα, νευροτοξικότητα.

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι κατηγορίες χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και η ταξινόμησή τους ανάλογα με τη φάση του κυτταρικού κύκλου στην οποία δρουν.

Πίνακας 1: Κατανομή χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ανάλογα με τη δράση τους στον κυτταρικό κύκλο

	Κατηγορία ΧΜΘ		Κατηγορία ΧΜΘ
Ειδικά κύκλου-ειδικά φάσης			
G0	Γλυκοκορτικοειδή	Ειδικά κύκλου-Μη ειδικά φάσης	Αλκυλιωτικοί παράγοντες <ul style="list-style-type: none"> • Κυκλοφωσφαμίδη • Χλωραμβουκίλη • Μελφαλάνη
G1	Ορμονικοί παράγοντες (ταμοξιφαίνη)		
S	Αντιμεταβολίτες <ul style="list-style-type: none"> • Μεθοτρεξάτη • Φθοριουρακίλη • Κυταραμπίνη 	Μη ειδικά κύκλου	Αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά <ul style="list-style-type: none"> • Ανθρακυκλίνες • Μπλεομυκίνη
G2	<ul style="list-style-type: none"> • Αναστολείς τοποισομεράσης • Φυτικά αλκαλοειδή • Ταξάνες 		Παράγοντες πλατίνας
M	<ul style="list-style-type: none"> • Φυτικά αλκαλοειδή (Vinca) • Ταξάνες • Αναστολείς τοποισομεράσης 		

Όλα τα είδη αντινεοπλασματικής θεραπείας παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες και επιπλοκές από το στοματικό βλεννογόνο, με αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών (μεγαλύτερη νοσηρότητα, αύξηση του κόστους θεραπείας), ενώ μπορεί να θέσουν ακόμα και σε κίνδυνο το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

B. ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Η συμβολή του οδοντίατρου στην διαχείριση των ογκολογικών ασθενών είναι πολύ σημαντική και ουσιαστική σε όλα τα στάδια της αντινεοπλασματικής θεραπείας.

1. Προ έναρξης θεραπείας

Συστήνεται οδοντιατρική εξέταση και αξιολόγηση (κλινική και ακτινογραφική) όλων των ογκολογικών ασθενών πριν την έναρξη της αντινεοπλασματικής θεραπείας (ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας). Ο στόχος είναι η εξάλειψη φλεγμονών από τη στοματική κοιλότητα αλλά και η πρόληψη ανάπτυξης φλεγμονής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Επίσης, δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στη διατήρηση της στοματικής υγιεινής με σκοπό τον περιορισμό των επιπλοκών του στόματος από τη θεραπεία. Επομένως, συστήνεται πλήρης κλινική εξέταση του στοματογναθικού συστήματος: εξωστοματικά (για αξιολόγηση πιθανής λοίμωξης ή πόνου), ενδοστοματικά (εξέταση του στοματικού βλεννογόνου για ύπαρξη ευκαιριακών λοιμώξεων ή άλλης παθολογίας, αποκατάσταση τερηδόνων και έλεγχος εμφράξεων για αποκλεισμό οξείας ή χρόνιας φλεγμονής, έλεγχος των προσθετικών αποκαταστάσεων ώστε να μην προκαλούνται τραυματισμοί του στοματικού βλεννογόνου) και ακτινογραφική εξέταση. Ένας από τους βασικούς στόχους είναι η μείωση του μικροβιακού φορτίου της στοματικής κοιλότητας μέσω αποτρύγωσης ή/και περιοδοντικής θεραπείας (αντιμετώπιση μεγάλων θυλάκων με πυόρροια, φλεγμονή των ούλων και απώλεια πρόσφυσης). Δόντια με πτωχή ή αμφίβολη πρόγνωση είναι προτιμότερο να εξάγονται (αξιολόγηση δοντιών με εκτεταμένες εμφράξεις ή σπασμένα μη αποκαταστάσιμα δόντια ή ύποπτα για πολφικής ή περιακρορριζικής αιτιολογίας φλεγμονή, περιοδοντικοί θύλακοι >6mm, μεγάλη κινητικότητα δοντιών). Στην περίπτωση επεμβατικών οδοντιατρικών εργασιών, είναι απαραίτητη η συνεννόηση με τον θεράποντα ογκολόγο σχετικά με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί έως την έναρξη της θεραπείας κι εάν αυτό είναι επαρκές καθώς η επούλωση των ιστών πριν την έναρξη της θεραπείας είναι απαραίτητη προϋπόθεση (τουλάχιστον 3 εβδομάδες πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας και τουλάχιστον 7 ημέρες πριν την έναρξη χημειοθεραπείας). Προκειμένου για την αξιολόγηση της οδοντικής κατάστασης του ασθενούς και το σχέδιο θεραπείας, έχουν προταθεί πρωτόκολλα οδοντιατρικής αντιμετώπισης Dental clearance protocols, τα οποία περιλαμβάνουν ένα πλήρες και ένα μικρότερο (μερικό) πρωτόκολλο όταν δεν υπάρχει επάρκεια χρόνου για πλήρη αποκατάσταση και περιοριζόμαστε στην αντιμετώπιση μόνο συμπτωματικής νόσου.

Προ έναρξης χημειοθεραπείας- ακτινοθεραπείας

Εκτός από όσα έχουν αναφερθεί παραπάνω, συστήνεται η εξάλειψη πιθανών τραυματισμών του βλεννογόνου (αποκατάσταση οξύαιχμων δοντιών, απομάκρυνση ορθοδοντικών μηχανισμών, σύσταση για χρήση κινητών προσθετικών εργασιών όσο το δυνατόν λιγότερο), σύσταση για μαλακή και υγρή διαίτα, αποφυγή όξινων, μπαχαρικών και ζάχαρης καθώς και η διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ. Η διατήρηση καλής στοματικής υγείας συσχετίζεται με μείωση του κινδύνου και της σοβαρότητας της βλεννογονίτιδας, η οποία αποτελεί την πιο σημαντική οξεία επιπλοκή της χημειο-ακτινοθεραπείας. Για το λόγο αυτό, δίνονται στον ασθενή αναλυτικές οδηγίες στοματικής υγιεινής και συστήνεται ενυδάτωση των χειλέων και της στοματικής κοιλότητας και συχνές στοματοπλύσεις με ουδέτερο διάλυμα χλιαρού χαμομηλιού. Οι ασθενείς τίθενται σε τακτικές επανεξετάσεις 1 φορά/εβδομάδα.

2. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας

Η χημειοθεραπεία δρα στα καρκινικά κύτταρα αλλά επηρεάζει και τα υγιή, ιδιαίτερα εκείνα που διαιρούνται ταχέως όπως τα κύτταρα του μυελού των οστών

(με αποτέλεσμα μυελοκαταστολή και ανοσοκαταστολή), τα κύτταρα της γαστρεντερικής οδού (με αποτέλεσμα βλεννογονίτιδα) και τα κύτταρα των θυλάκων τριχών (με αποτέλεσμα αλωπεκία).

Χημειοβλεννογονίτιδα: η φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου ως αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας. Τα συμπτώματα εμφανίζονται 1 εβδομάδα μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και επουλώνονται μέσα σε 2 εβδομάδες (περίπου 21 ημέρες μετά τη χορήγηση). Η επίπτωσή της ανέρχεται στο 30-40% και μπορεί να φτάσει έως 75% σε υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας.

Οδοντιατρική θεραπεία σε ασθενή που υποβάλλεται σε χημειοθεραπεία μπορεί να πραγματοποιηθεί όταν το επιτρέπει η αιματολογική κατάσταση του ασθενούς (συνήθως 17-20 ημέρες μετά τη χημειοθεραπεία, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων >2000 cells/ μm , αριθμός αιμοπεταλίων >50.000 cells/ μm) και πάντα σε συνεννόηση με τον θεράποντα ογκολόγο.

Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας κεφαλής-τραχήλου

Όλοι σχεδόν οι ασθενείς με κακοήγη νόσο κεφαλής-τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία, αναμένεται να εμφανίσουν επιπλοκές από τη στοματική κοιλότητα. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να εμφανιστούν τόσο κατά τη διάρκεια της θεραπείας (οξείες επιπλοκές) όσο και μετά το πέρας αυτής (χρόνιες/μεταγενέστερες/όψιμες επιπλοκές).

Ακτινοβλεννογονίτιδα: η φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου ως αποτέλεσμα της ακτινοθεραπείας στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου. Τα συμπτώματα εμφανίζονται μετά την 1^η εβδομάδα της ακτινοθεραπείας και ξεκινούν ως ερύθημα του στοματικού βλεννογόνου, το οποίο εξελίσσεται σε ατροφία και επώδυνες ελκώσεις καλυπτόμενες από ψευδομεμβράνη. Οι ελκώσεις είναι διάχυτες, με ανώμαλο σχήμα, χωρίς σαφή όρια, περιβαλλόμενες από ερύθημα και εντοπίζονται στον μη κερατινοποιημένο βλεννογόνο. Η βαρύτητα της βλεννογονιτιδας εξαρτάται από το πεδίο, τη δόση και την κλασματοποίηση της ακτινοβολίας, την εντόπιση (όσο λιγότερο κερατινοποιημένος είναι ο βλεννογόνος τόσο αυξάνει η αντίδραση του βλεννογόνου), την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων (χρόνιος αλκοολισμός, κίρρωση ήπατος, σακχαρώδης διαβήτης) και το μικροβιακό φορτίο. Ανάλογα με την έκταση και βαρύτητα των βλαβών, η επιπλοκή κατατάσσεται σε 4 στάδια (Πίνακας 2). Η επούλωση αναμένεται 2-4 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας.

Πίνακας 2: Σταδιοποίηση βλεννογονίτιδας (EORTC/RTOG)

ΣΤΑΔΙΟ	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ
I	Ερύθημα
II	Ερύθημα, μικρές εστίες εξελκώσεων
III	Ελκώσεις που εκτείνονται >50% του στόματος
IV	Νεκρωτικές ελκώσεις και αιμορραγία

Στην περίπτωση που μεταλλικά στοιχεία όπως μεταλλικές στεφάνες, εμφράξεις αμαλγάματος, πλάκες τιτανίου ή εμφυτεύματα βρίσκονται στην πορεία της δέσμης της ακτινοβολίας, παρατηρείται εντοπισμένη φλεγμονή του βλεννογόνου λόγω οπισθοσκέδασης της δέσμης της ακτινοβολίας (backscatter). Η πρόληψη επιτυγχάνεται εύκολα απομακρύνοντας τον παρειακό βλεννογόνο ή/και τη γλώσσα με νάρθηκα.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την ακτινοβλεννογονίτιδα. Η θεραπευτική προσέγγιση στοχεύει στην παρηγορητική ανακούφιση των συμπτωμάτων και περιλαμβάνει τον έλεγχο τοπικών παραγόντων, τη μείωση του μικροβιακού

φορτίου και διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής και τον έλεγχο των λοιμώξεων. Για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, χρησιμοποιούνται καλυπτικά του βλεννογόνου, αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη, διάλυμα πόνου και Laser χαμηλής ενέργειας.

Λοιμώξεις

Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου, οι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε ευκαιριακές λοιμώξεις στη στοματική κοιλότητα, οι οποίες οδηγούν σε πρόωμη εμφάνιση βλεννογονίτιδας, σε επιβάρυνση ήδη υπάρχουσας βλεννογονίτιδας και σε καθυστέρηση της επούλωσης. Οι συχνότερες λοιμώξεις είναι η καντιντίαση (η οποία αντιμετωπίζεται με τοπική ή συστηματική αντιμυκητιασική αγωγή), η ερπητική λοίμωξη, και λιγότερο συχνά οι βακτηριακές λοιμώξεις (καθώς υπάρχει αποίκιση από Gram αρνητικά βακτήρια).

Επιπλοκές από τους σιαλογόνους αδένες

Η ακτινοβολία επηρεάζει και τους σιαλογόνους αδένες προκαλώντας προοδευτική ίνωση και σχεδόν πλήρη αποδιοργάνωση της δομής του αδένα. Οι βλάβες αυτές έχουν ως αποτέλεσμα μειωμένη ροή του σάλιου, το οποίο είναι πιο όξινο και ιξώδες και με μικρότερη ικανότητα προστασίας των βλεννογόνων.

3. Μετά το πέρας της αντινεοπλασματικής θεραπείας

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και μετά το πέρας της θεραπείας ανά τακτά χρονικά διαστήματα για τον έλεγχο και την αντιμετώπιση τόσο οδοντιατρικών προβλημάτων όσο και όψιμων επιπλοκών της αντινεοπλασματικής θεραπείας, καθώς και για την εξέταση της στοματικής κοιλότητας για πιθανή υποτροπή της νόσου ή για την έγκαιρη διάγνωση πιθανής δεύτερης πρωτοπαθούς εστίας. Μετά το πέρας της χημειο-ακτινοθεραπείας, μπορεί να εμφανιστούν οι όψιμες επιπλοκές της αντινεοπλασματικής θεραπείας, η πιο συχνή εκ των οποίων είναι η ξηροστομία. Στις όψιμες επιπλοκές ανήκουν, επίσης, ο πολυτερηδονισμός, ο τρισμός και η οστεοακτινονέκρωση.

Ξηροστομία: Αφορά την υποκειμενική κατάσταση κατά την οποία ο ασθενής έχει την αίσθηση του ξηρού στεγνού στόματος και αποδίδεται στη διαφόρου βαθμού μείωση της έκκρισης του σάλιου. Αποτελεί τόσο οξεία όσο και όψιμη επιπλοκή της θεραπείας και προκαλείται όταν μείζονες σιαλογόνοι αδένες περιλαμβάνονται στο πεδίο της ακτινοβολίας και λαμβάνουν δόση >30Gy. Η βαρύτητα της ξηροστομίας εξαρτάται από το ποσοστό της μάζας των σιαλογόνων αδένων που περιλαμβάνονται στο πεδίο ακτινοβολίας, το είδος και τη δόση της ακτινοβολίας όπως και την ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη ακτινοβολία. Η ξηροστομία προδιαθέτει σε πολυτερηδονισμό και λοιμώξεις, ενώ έχει δυσμενείς επιπτώσεις και στην ποιότητα ζωής των ασθενών καθώς προκαλεί δυσκολία στην ομιλία, τη μάσηση και την κατάποση, ανεπαρκή σίτιση με αποτέλεσμα ανεπιθύμητη απώλεια βάρους, απώλεια γεύσης και μη ικανοποιητική ποιότητα ύπνου. Οι νεότερες τεχνικές ακτινοθεραπείας όπως η IMRT, οι οποίες χορηγούν μειωμένη δόση ακτινοβολίας στους μείζονες σιαλογόνους αδένες, προκαλούν μικρότερου βαθμού ξηροστομία χωρίς να διακινδυνεύεται ο έλεγχος της νόσου. Για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος, πρέπει κατά το σχεδιασμό των πεδίων η παρωτίδα να λάβει <26Gy. Η αντιμετώπιση της ξηροστομίας είναι πολύ δύσκολη όταν έχει γίνει μη αντιστρεπτή βλάβη στους σιαλογόνους αδένες. Η ξηροστομία μπορεί να ανακουφιστεί με υποκατάστατα σάλιου, σιαλαγωγά φάρμακα (εφόσον παραμένει το παρέγχυμα των αδένων) και ουδέτερα στοματικά διαλύματα.

Πολυτερηδονισμός: Όπως προαναφέρθηκε, μία άλλη σημαντική όψιμη επιπλοκή της ακτινοθεραπείας είναι ο πολυτερηδονισμός, ο οποίος συνδέεται και με την ξηροστομία. Η εμφάνιση πολυτερηδονισμού συνδέεται, επίσης, με τη μείωση του pH, τη μείωση της ικανότητας του σιάλου για επανασβεστίωση, την αύξηση των τερηδονογόνων βακτηρίων στη στοματική κοιλότητα (αυξάνουν οι πληθυσμοί *streptococcus mutans*, *actinomyces*, *Lactobacillus*), την αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες του ασθενούς, την πτωχή στοματική υγιεινή αλλά και την άμεση τοξική επίδραση της ακτινοβολίας στους οδοντικούς ιστούς (radiation caries). Οι ασθενείς εμφανίζουν οδοντικές διαβρώσεις, τερηδονικές βλάβες στις όμορες επιφάνειες των δοντιών με αποτέλεσμα κατάγματα μύλης και παραμονή των υπολειμματικών ριζών. Με την κατάλληλη πρόληψη, ο ασθενής θα διατηρήσει υγιή τα δόντια του και θα αποφύγει την ανάπτυξη πολυτερηδονισμού. Η πρόληψη περιλαμβάνει τη σχολαστική στοματική υγιεινή (βούρτσισμα των δοντιών 4 φορές/ημέρα, χρήση μαλακής οδοντόβουρτσας και οδοντόκρεμας με υψηλή περιεκτικότητα σε φθόριο κατά τη διάρκεια των θεραπειών, μεσοδόντιος καθαρισμός, αποφυγή φαγητών και υγρών με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη, φθορίωση πριν την έναρξη της θεραπείας και συχνές φθοριώσεις στον οδοντίατρο μετά το πέρας της θεραπείας).

Φροντίδα του στόματος: Στους ασθενείς συστήνεται ενυδάτωση του στόματος, συνέχιση της διακοπής καπνίσματος και αλκοόλ (ασθενείς με καρκίνο στόματος που συνεχίζουν να καπνίζουν έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης 2^{ης} πρωτοπαθούς εστίας) και συχνές πλύσεις με χαμομήλι για πρόληψη λοιμώξεων (και κυρίως καντιντίασης). Συντηρητικές οδοντιατρικές εργασίες μπορούν να πραγματοποιηθούν τους πρώτους 6 μήνες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας.

Οστεοακτινονέκρωση: Αποτελεί όψιμη επιπλοκή της ακτινοθεραπείας και χαρακτηρίζεται από εκτεθειμένο νεκρωμένο οστό που αποτυγχάνει να επουλωθεί για πάνω από 3 μήνες, μετά από ακτινοβολία στις γνάθους. Το κύριο αίτιο της επιπλοκής είναι οι αλλαγές που προκαλούνται από την ακτινοβολία στις γνάθους και συγκεκριμένα υποκυττάρωση, υποαγγείωση και ισχαιμία. Η επιπλοκή είναι πιο συχνή στην κάτω γνάθο και εμφανίζεται κυρίως σε ενόδοντες. Στους προδιαθεσικούς παράγοντες περιλαμβάνονται η δόση της ακτινοβολίας (>6500 cGy), το είδος της ακτινοθεραπείας, η κατάσταση των δοντιών και των περιοδοντικών ιστών πριν την έναρξη της θεραπείας, η σύγχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και το κάπνισμα. Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται οι επεμβατικές οδοντιατρικές εργασίες (εξαγωγές δοντιών που βρίσκονται στο πεδίο ακτινοβολήσης, τοποθέτηση εμφυτευμάτων), προυπάρχουσα λοίμωξη περιοδοντικής ή πολφικής αιτιολογίας και τραύμα από οδοντοστοιχία. Όσον αφορά στις επεμβατικές οδοντιατρικές εργασίες, συστήνεται η πραγματοποίησή τους να γίνεται τουλάχιστον 1 έτος μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας. Ορισμένοι επιστήμονες θεωρούν πως το καταλληλότερο χρονικό διάστημα για να πραγματοποιηθούν επεμβατικές οδοντιατρικές εργασίες είναι μέσα τους πρώτους 6 μήνες από την ακτινοθεραπεία, καθώς δεν έχουν προλάβει να εγκατασταθούν οι αλλοιώσεις της ακτινοβολίας στα οστά των γνάθων.

Παρόλα αυτά, η επιπλοκή μπορεί να εμφανιστεί και αυτόματα. Η οστεοακτινονέκρωση αποτελεί σημαντική επιπλοκή και δύσκολη στην αντιμετώπισή της, γι' αυτό και η πρόληψη είναι πολύ σημαντική. Στο πλαίσιο της πρόληψης, σε περίπτωση οδοντικής εξαγωγής, συστήνεται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών πριν την εξαγωγή και συνέχιση της αγωγής κατά την πρώτη εβδομάδα επούλωσης και ατραυματική όσο το δυνατόν τεχνική εξαγωγής. Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο πριν από επεμβατικές εργασίες αλλά και μετά, φαίνεται πως μπορεί να είναι βοηθητική. Η αντιμετώπιση της

οστεοακτινονέκρωσης είναι κατά κύριο λόγο συντηρητική και σε πιο προχωρημένο στάδιο ή σε μη ανταπόκριση στη συντηρητική θεραπεία, χειρουργική.

Τρισμός: Είναι η δυσκολία στη διάνοιξη του στόματος, με μέγιστη διάνοιξη του στόματος 10-15mm. Οφείλεται στην ιστονική σύσπαση των μασητήρων μυών και στην ανάπτυξη ίνωσης των μυών στην πτερυγοειδή περιοχή. Εμφανίζεται στο 10% των ασθενών και μπορεί να είναι πιο έντονος όταν προηγηθεί γναθεκτομή άνω ή χορηγείται ταυτόχρονη χημειοθεραπεία. Η αντιμετώπιση περιλαμβάνει ασκήσεις διάνοιξης του στόματος, μυοχαλαρωτικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα.

Νάρθηκες ακτινοθεραπείας: Για τη μείωση των επιπλοκών της ακτινοθεραπείας, έχει προταθεί η χρήση νάρθικων ακτινοθεραπείας και ειδικότερα:

- *positioning devices:* απομακρύνουν τους υγιείς ιστούς εκτός του πεδίου χορήγησης της ακτινοβολίας εξασφαλίζοντας ταυτόχρονα επαναλαμβανόμενη τοποθέτηση των ανατομικών δομών για ακριβέστερη χορήγηση της ακτινοβολίας. Επιπλέον, επιτρέπουν την ενσωμάτωση μάζας κατάλληλου υλικού (tissue equivalent internal bolus) επιτρέποντας την ομοιογενή κατανομή της χορηγούμενης δόσης.
- *shielding devices:* ελαττώνουν την χορηγούμενη δόση στους υγιείς ιστούς με την ενσωμάτωση κατάλληλου υλικού προστασίας.
- *Tongue depressing-positioning stent:* νάρθικας για διατήρηση σταθερής θέσης της γλώσσας.

Οι νάρθηκες αυτοί εφαρμόζονται σε ασθενείς με Ca στοματικής κοιλότητας, στοματοφάρυγγα, παραρρινίων κόλπων και σιαλογόνων αδένων. Η χρήση τους έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της έντασης/έκτασης της βλεννογονίτιδας και υποαιμάτωσης από ακτινοβολία. Είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε IMRT και conformal radiation therapy. Σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητη η επικοινωνία του θεράποντα ακτινοθεραπευτή με τον γναθοπροσωπικό προσθετολόγο καθώς οι συσκευές αυτές είναι εξατομικευμένες για τον κάθε ασθενή.

Παρακολούθηση: Μετά το πέρας της αντινεοπλασματικής θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν πρόγραμμα τακτικών επανεξετάσεων. Στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, συστήνονται τακτικές επανεξετάσεις για τα 5 πρώτα έτη ως εξής: κάθε 1-3 μήνες το πρώτο έτος, κάθε 2-6 μήνες το δεύτερο έτος, κάθε 4-8 μήνες τα 3-5 έτη και κάθε 12 μήνες μετά τα 5 έτη. Οι συχνές αυτές επανεξετάσεις, συστήνονται για την αξιολόγηση της οδοντικής κατάστασης των ασθενών και την αντιμετώπιση τυχόν οδοντιατρικών προβλημάτων όπως και για την αξιολόγηση πόνου, ξηροστομίας, δυσφαγίας και αλλοιώσεων στη γεύση των ασθενών. Όπως προαναφέρθηκε, η παρακολούθηση των ασθενών είναι επιτακτική και για την πρόωπη διάγνωση τυχόν υποτροπής της νόσου ή ανάπτυξης δεύτερης πρωτοπαθούς εστίας, οι οποίες παραμένουν εμπόδιο στην μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών. Τα ποσοστά υποτροπής στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου παραμένουν υψηλά και σχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με το στάδιο του καρκίνου τη στιγμή της διάγνωσης, τη συνέχιση κατανάλωσης αλκοόλ και τη συνέχιση καπνίσματος. Τα ποσοστά εμφάνισης 2^{15} πρωτοπαθούς εστίας ανέρχονται σε 3-7% ανά έτος και το 1/3 των θανάτων των ασθενών με καρκίνο κεφαλής/τραχήλου οφείλεται σε δεύτερο καρκίνο. Οι πιο συχνές θέσεις εμφάνισης περιλαμβάνουν τα ούλα, τη γλώσσα και το έδαφος του στόματος. Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται η ηλικία, η συνέχιση κατανάλωσης αλκοόλ και καπνίσματος, όπως και η καρκινοποίηση πεδίου.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

Οι ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με συμπαγή όγκο (π.χ. Ca μαστού, πνεύμονα, προστάτη) αντιμετωπίζονται συνήθως, εκτός από το χειρουργείο, με χημειοθεραπεία, στοχεύουσες θεραπείες και ανοσοθεραπεία. Σε περίπτωση οστικών μεταστάσεων, οι ασθενείς λαμβάνουν αντιοστεολυτική αγωγή (διφωσφονικά, δενοσουμάμπη).

Προ Έναρξης θεραπείας

Όπως περιγράφηκε και στην προετοιμασία του στόματος πριν την ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου, αντίστοιχη προετοιμασία θα πρέπει να γίνει και στην περίπτωση αυτή. Συστήνεται πλήρης οδοντιατρικός, στοματολογικός και ακτινογραφικός έλεγχος του στοματογενθικού συστήματος, εξάλειψη βλεννογόνιων λοιμώξεων, περιοδοντικών και περιακρορριζικών βλαβών, αποκατάσταση τερηδονισμένων δοντιών και έλεγχος εφαρμογής των κινητών προσθετικών αποκαταστάσεων. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίδεται στην εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με την άσκηση σωστής στοματικής υγιεινής και την άμεση αναφορά τυχόν συμπτωμάτων από τη στοματική κοιλότητα στον ιατρό και στον οδοντίατρό του. Τέλος, συστήνονται αντιμικροβιακά και φθοριούχα σκευάσματα καθημερινής χρήσης και ο ασθενής τίθεται σε τακτικές επανεξετάσεις ανά 3-6 μήνες, ειδικά για τους ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με στοχεύουσες θεραπείες ή/και αντιοστεολυτική αγωγή.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας (με στοχεύουσες θεραπείες ή/και αντιοστεολυτική αγωγή)

Σε κάθε επανεξέταση, πραγματοποιείται το ίδιο λεπτομερές κλινική και ακτινογραφική εξέταση (εφόσον κρίνεται απαραίτητη) με την αρχική εξέταση, έλεγχος και πιθανή αναπροσαρμογή των κινητών προσθετικών εργασιών, ενώ υπενθυμίζεται στον ασθενή πόσο απαραίτητη είναι η τήρηση καλής στοματικής υγιεινής. Οι συντηρητικές οδοντιατρικές εργασίες μπορούν να πραγματοποιηθούν χωρίς περιορισμούς.

Στην περίπτωση που απαιτείται κάποια επεμβατική οδοντιατρική εργασία όπως εξαγωγή, θα πρέπει να προηγηθεί συνεννόηση με τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς και να ληφθούν όλα τα απαραίτητα μέτρα για την πρόληψη της επιπλοκής της σχετιζόμενης με φάρμακα οστεονέκρωσης των γνάθων (Medication-related osteonecrosis of the jaws- MRONJ): συνεννόηση με τον θεράποντα ως προς την ανάγκη/δυνατότητα διακοπής του φαρμάκου που σχετίζεται με την επιπλοκή, ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης MRONJ και έγγραφη συγκατάθεσή του, χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής και παρακολούθηση του ασθενούς έως την πλήρη επούλωση των ιστών. Η πιθανότητα ανάπτυξης MRONJ αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό φαρμάκων (ειδικά αναστολείς αγγειογένεσης και αντιοστεολυτική αγωγή).

Εκτός από την οστεονέκρωση, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα από την λήψη στοχευουσών θεραπειών όπως διαταραχές γεύσης, ξηροστομία και γεωγραφική γλώσσα. Ειδικά στην περίπτωση των αναστολέων mTOR, μετά την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου (5 ημέρες έως λίγες εβδομάδες) εμφανίζεται στοματίτιδα με ελκώσεις που μοιάζουν με άφθες. Οι ελκώσεις είναι ωοειδείς, επιφανειακές, καλά περιγεγραμμένες με νεκρωτική περιοχή στο κέντρο και περιβάλλονται από ερυθρή άλω. Εντοπίζονται στο μη κερατινοποιημένο επιθήλιο και αντιμετωπίζονται με κορτικοστεροειδή.

Επομένως, η φροντίδα του στόματος αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της υποστηρικτικής φροντίδας του ογκολογικού ασθενούς και είναι απαραίτητη σε όλα τα είδη και τα στάδια της αντινεοπλασματικής θεραπείας.