Δρ Γκέλης Ν. Δημήτριος, Ιατρός Ωτορινολαρυγγολόγος, Οδοντίατρος, Διδάκτωρ της Ιατρικής Σχολής

Ιδιαίτερα Ενδιαφέροντα. Συμπληρωματική Ιατρική, Υπερβαρική Ιατρική, ΩΡΛ Ογκολογία, Ακοολογία,

Δαμασκηνού 46, Κόρινθος, 20100,

Τηλ. 2741026631,

6944280764

pharmage@otenet.gr

www.gelis.gr www.orlpedia.dr www.allergopedia.gr
www.gkelanto.gr
www.pharmagel.gr

www.zinc.gr
www.gkelismedicallexicon.gr
www.zinc.gr

Δρ Ζαχαριάδης Βασίλειος, Ιατρός Παθολόγος, Ειδικός στην Υπερβαρική Ια

[Οδός Πειραιώς και Χαμοστέρνας] Τηλ 2103462898. e-mail: hbo@hbo.gr

www.hbo.gr

Ο καρκίνος που εκδηλώνεται σε διάφορες περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά:
με χειρουργική θεραπεία ή με χειρουργική θεραπεία και επακόλουθη ακτινοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

Η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου στου στόματος, της γλώσσας του φάρυγγα, του ρινοφάρυγγα και του λάρυγγα βοηθάει στην άμεση θεραπευτική παρέμβαση και την διάσωση της ζωής των πασχόντων **[1].**

Τα πιο δυσάρεστα επακόλουθα μετά την ακτινοθεραπεία-χημειοθεραπεία ασθενών με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου είναι οι επιπλοκές από το βλεννογόνο του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα.

Στοματοβλεννογονίτιδα μετά από ακτινοθεραπεία-χημειοθεραπεία

Στοματοβλεννογονίτιδα είναι η φλεγμονή του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας (βλεννογονίτιδα, mucositis) που συνήθως συνοδεύεται από εξελκώσεις και είναι επακόλουθο της βλάβης του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, συνηθέστατα μετά από ακτινοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

Η συχνότητα της στοματικής βλεννογονίτιδας κυμαίνεται από 15% - 40% σε ασθενείς με στοματοτοξική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και στο 70% - 90% σε ασθενείς, δέκτες μοσχευμάτων μυελού.

Οι ασθενείς με στοματοβλεννογονίτιδα παραπονούνται για εντονότατο πόνο στη στοματική κοιλότητα και για πολύ επώδυνη κατάποση, η οποία τους παρεμποδίζει στη λήψη τροφής **[2]** .
Η φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου μπορεί να συνοδευτεί από τοπική ή και συστηματική λοίμωξη
[3]
.

Η επώδυνη κατάποση επιδεινώνεται και από την εγκατάσταση ξηροστομίας, η οποία δυσχεραίνει τη μάσηση και κατάποση των τροφών, ενώ οι ασθενείς εμφανίζουνκαι ποικίλου βαθμού δυσφωνία.
Η στοματοβλεννογονίτιδα επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και το θεραπευτικό σχεδιασμό της κυρίας νόσου.

Παθοφυσιολογία της στοματοβλεννογονίτιδας

Ο πόνος της στοματοβλεννογονίτιδας μετά από ακτινοθεραπεία – χημειοθεραπεία είναι το σημαντικότερο κλινικό πρόβλημα που σχετίζεται με τη θεραπεία του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου.
Η ιστική βλάβη του βλεννογόνου μετά από ακτινοθεραπεία – χημειοθεραπεία είναι μια δοσοεξαρτώμενη παρενέργεια, η οποία εξαιτίας του σοβαρού πόνου που τη συνοδεύει, περιορίζει τη λήψη τροφής και τη στοματική λειτουργία. Αυτό έχει ως επακόλουθο την απώλεια βάρους και διατροφικές ανεπάρκειες των πλείστων ασθενών.

Η στοματοβλεννογονίτιδα που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία του καρκίνου σχετίζεται με ειδικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, χωρίς όμως να είναι κατανοητοί ξεκάθαρα οι μηχανισμοί γένεσής της.

Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να ασκούν άμεσα τοξικά αποτελέσματα στα

ταχέως διαιρούμενα κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου και στα κυτταρικά στοιχεία του συνδετικού ιστού.
Η μικροβιακή χλωρίδα μπορεί να παίξει ρόλο στην ανάπτυξη της ελκώδους στοματοβλεννογονίτιδας.

Η χημειοθεραπεία μπορεί να είναι άμεσα τοξική και να προσβάλει το βλεννογόνο μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας, ενώ μπορεί να σχετίζεται και με την έκκριση ορισμένων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων στον σίελο, με επακόλουθο την τοπική έκθεση του φαρμάκου στο στοματικό βλεννογόνο.

Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της στοματοβλεννογονίτιδας είναι: Ο περιορισμός της ποσότητας του παραγόμενου σιέλου, η τροποποίηση των συστατικών του σιέλου, που μπορούν να επηρεάσουν τη συντήρηση του επιθηλίου και την αποκατάσταση των βλαβών του, τη φυσιολογία της στοματικής μικροβιακής χλωρίδας και την αλληλεπίδραση μεταξύ της στοματικής μικροβιακής χλωρίδας και του επιθηλίου του βλεννογόνου του στόματος **[4].**

Η παθοφυσιολογία της στοματοβλεννογονίτιδας είναι μια πολύπλοκη σειρά γεγονότων που γίνονται με τη μεσολάβηση κυτταροκινών, που αρχίζουν με ατροφία του βλεννογόνου και τελικά καταλήγουν στη δημιουργία επώδυνων ελκών **[5]**.

Αντιμετώ πιση της στοματοβλεννογονίτιδας και ξηροστομίας από ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία
Η αντιμετώπιση της στοματοβλεννογονίτιδας στοχεύει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της και την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών της και των επακολούθων τους [1]. Η αντιμετώπιση του πόνου της στοματοβλεννογονίτιδας στηρίζεται προς το παρόν στη χορήγηση κλασικών αναλγητικών αντιμετώπισης οξέος πόνου, ενώ η έρευνα εστιάζεται στην ανάπτυξη φαρμάκων, που θα αποκλείουν ειδικούς υποδοχείς και ένζυμα που συμμετέχουν στην εκδήλωση του άλγους**[5].**

Οι ασθενείς διδάσκονται από το νοσηλευτικό προσωπικό την εφαρμογή ορθών μέτρων φροντίδας του στόματος και των δοντιών, εξοικειώνονται με τη χρήση του κατάλληλου για τον καθένα αναλγητικού, χορηγούνται τροφές υψηλής θερμιδικής αξίας και απαραίτητων θρεπτικών συστατικών, τα οποία ρευστοποιούνται για την ευκολότερη κατάποσή τους **[3].**

Μετά από τη θεραπεία με ακτινοθεραπεία ασθενών με κάποιον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου μπορεί, αυτοί οι ασθενείς να εκδηλώσουν, εκτός από την στοματοβλεννογονίτιδα, οστεοακτινονέκρωση και ξηροστομία.

Αποτέλεσμα αυτών των καταστάσεων είναι η δημιουργία κακής ποιότητας ζωής των πασχόντων. Πολλές φορές η στοματοβλεννογονίτιδα, η και ξηροστομία που δημιουργείται αναγκάζουν τους ασθενείς να διακόπτουν την ακτινοθεραπεία.

Οι ασθενείς μπορεί να εκδηλώσουν δυσχέρεια στην άρθρωση του λόγου, δυσκολία να καταπιούν στερεές τροφές, θραύση δοντιών, χρόνια δυσίατη οστεονέκρωση και οστεοακτινονέκρωση.

Ο βλεννογόνος του στοματοφάρυγγα διατηρείται υγρός και λείος με την εφαρμογή υγραντικού – λειαντικού παράγοντα, όπως οι στοματικοί ψεκασμοί υδροξυαιθυλοκυτταρίνης **(Xerogkelin spray).**
Η εφαρμογή **κρυοθεραπείας** υπήρξε χρήσιμη στην πρόληψη και την αντιμετώπιση της στοματοβλεννογονίτιδας σε ασθενείς που έπαιρναν 5 – φθοριοουρακίλη.

Έχουν χρησιμοποιηθεί μικρά τεμάχια πάγου (θραύσματα), καθώς και αρωματισμένα μικρά θραύσματα πάγου, τα οποία τα συγκρατεί ο ασθενής στη στοματική του κοιλότητα.

Με τα παγάκια που αργολιώνουν στο στόμα, περιορίζεται η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της στοματοβλεννογονίτιδας μετά από χημειοθεραπεία. Τα αρωματισμένα θραύσματα πάγου μπορεί να συνοδευτούν από παρενέργειες, όπως η ναυτία, η μη ανοχή από τον ασθενή και η κεφαλαλγία **[6].**

Εκτός από την ανακούφιση της ξηροστομίας με **Xerogkelin spray** ο στοματοφάρυγγας που φλεγμαίνει μπορεί να ανακουφιστεί και να επιταχυνθεί η επούλωσή του με το στοματόπλυμα **Evosmin** , το οποίο περιέχει εκχύλισμα **αλόης** και **νεραντζιού** . Η το εκχύλισμα αλόης δρα επουλωτικά, ενώ του νεραντζιού αποτρέπει τη δημιουργία λοίμωξης, διότι έχει φυσικές αντιμικροβιακές ιδιότητητες.

Γίνονται στοματοπλύσεις και γαργαρισμοί με δύο κουταλάκια του γλυκού **Evosmin** , κάθε

2-3 ώρες ή ανάλογα με την περίπτωση λιγότερες φορές την ημέρα. Το διάλυμα συγκρατείται στο στόμα επί 5 λεπτά και μετά φτύνεται.

Το στοματόπλυμα **TRAUMEEL S** είναι ένα πολύπλοκο ομοιοπαθητικό φάρμακο που περιορίζει σημαντικά τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της στοματίτιδας που προκαλείται μετά από χημειοθεραπεία σε παιδιά που υπέστησαν μεταμόσχευση μυελού. Οι στοματοπλύσεις πρέπει να γίνονται 5 φορές την ημέρα από τη δεύτερη ημέρα μετά τη μεταμόσχευση και για τουλάχιστον 14 ημέρες, μετά την υποχώρηση όλων των σημείων της στοματίτιδας. **[7] .**

Εξ άλλου αναφέρεται από τον Kassab S, et al (2009) μια μελέτη (χαμηλού κινδύνου συστηματικού σφάλματος) επί 32 ασθενών που έκαναν στοματοπλύσεις με το στοματόπλυμα Τ**RAUMEEL S κ**αι συγκρίθηκαν τα θεραπευτικά αποτελέσματά του με τα αποτελέσματα ασθενών που πήραν εικονικό φάρμακο για στοματίτιδα μετά από χημειοθεραπεία.

Οι ασθενείς που έκαναν στοματοπλύσεις με το **TRAUMEEL S** είχαν ευεργετικά θεραπευτικά αποτελέσματα στη στοματίτιδα εκ χημειοθεραπείας και χωρίς παρενέργειες ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, σε σύγκριση με εκείνους τους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο και δεν είχαν θεραπευτικό αποτέλεσμα. Παρά ταύτα αυτές οι κλινικές μελέτες χρειάζονται περαιτέρω επαναλαμβανόμενες έρευνες **[8]**
.

Η χορήγηση χολινεργικών αγωνιστών [πιλοκαρπίνη και σεβιμελίνη) μπορεί να δράσει ανακουφιστικά σε περίπτωση υποσιαλισμού, μετά από ακτινοθεραπεία, αλλά η λήψη τους συνοδεύεται από ενοχλητικές παρενέργειες που αποτρέπουν τους ασθενείς να τα χρησιμοποιούν επί μακρόν **[9].**

Προς το παρόν, εφόσον εκδηλωθούν αυτές οι παρενέργειες η θεραπεία είναι ανακουφιστική. Οι παραπάνω παρενέργειες θα μπορούσαν να έχουν προληφθεί αν ταυτόχρονα με τις συνεδρίες της ακτινοθεραπείας ο ασθενής έκανε και **συνεδρίες υπερβαρικού οξυγόνου**
.

Εφόσον είναι γνωστές οι ακτινικές και οι μετακτινικές παρενέργειες της ακτινοθεραπείας, οι ογκοακτινοθεραπευτές οφείλουν να ενημερώνουν τους ασθενείς για τις επιπλοκές που θα εκδηλώσει η ακτινοθεραπεία, το πώς θα προληφθούν ή θα είναι ηπιότερης έντασης ή το πώς θα αντιμετωπιστούν, όταν και όποτε αυτές εκδηλωθούν.

Το υπερβαρικό οξυγόνο δρα στους ακτινοβολούμενους και στους ακτινοβολιθέντες σιελογόνους αδένες, διεγείροντας την τριχοειδική αγγειογένεση και ινοπλασία των ακτινοβοληθέντων ιστών **[10].**

Οι ασθενείς με επιπλοκές στοματοβλεννογονίτιδας και ξηροστομίας από την ακτινοθεραπεία μπορούν να επιταχύνουν την αποκατάσταση αυτών των βλαβών, αλλά και να προλάβουν τη οστεονέκρωση των οστών των γνάθων, κάνοντας συνεδρίες υπερβαρικού οξυγόνου. Συνιστάται η θεραπεία με το υπερβαρικό οξυγόνο να γίνεται κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας.

Σε περίπτωση όμως που οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας εκδηλωθούν μετά παρέλευση μηνών και πάλι η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο έχει αποδειχτεί αποτελεσματική **[11]**.

Το υπερβαρικό οξυγόνο μεταφέρεται στους ιστούς όχι μέσω των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αλλά διά του πλάσματος του αίματος. Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο φαίνεται ότι διεγείρει την αναγέννηση ή την προστασία του ιστού των σιαλογόνων αδένων και επιδρώντας στους μυς της γλώσσας και του στοματοφάρυγγα προλαβαίνει τη δυσφαγία και τον τρισμό **[12].**

Η διαταραγμένη λειτουργία των σιελογόνων αδένων και η επακόλουθη ξηροστομία μπορεί να επιμείνουν για χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία και να επηρεάσουν αρνητικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών **[13].**

Αντιμετώπιση της μετακτινικής και μετακτινοθεραπευτικής ξηροστομίας με γονιδιακή θεραπεία

Παρά τις συνεχιζόμενες προσπάθειες εξάλειψης του προβλήματος της μετακτινικής ξηροστομίας, πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να υποφέρουν εξ αιτίας της.
Σε ανακοίνωση του Baum BJ και των συνεργατών του (2010) αναφέρεται η προσπάθεια ανάπτυξης προσέγγισης του προβλήματος με γονιδιακή μεταφορά, εφαρμόζοντας την **aqua porin-1 cDNA,**
προκειμένου να θεραπευτούν ασθενείς με υπάρχουσα υπολειτουργία των σιελογόνων αδένων μετά από ακτινοθεραπεία.

Υπό εξέλιξη βρίσκεται μια Φάσης I/II κλινική δοκιμή, στην οποία χρησιμοποιείται ανασυνδυασμένος αδενοιικός ξενιστής, ως μεσολαβητής της μεταφοράς του γονιδίου **[14].**

Το παρόν άρθρο αναθεωρήθηκε την 26 Δεκεμβρίου 2016

Το Xerogkelin spray σας αποστέλλεται ταχυδρομικά, τηλεφωνώ ντας στο 694428 0764,
στην τιμή των
13.64
Ευρώ , περιλαμβανομένου του ΦΠΑ (

**+3.72
Ευρώ
η αντικαταβολή και τα μεταφορικά). Μπορείτε επίσης να το παραγείλετε στέλνοντας
mail στη διεύθυνση
pharmage@otenet.gr**

**Το EVOSMIN σας αποστέλλεται ταχυδρομικά, τηλεφωνώ ντας στο 6944280764, στην τιμή των 9.13 Ευρώ , περιλαμβανομένου του ΦΠΑ (+ 3.72 Ευρώ η αντικαταβολή και τα μεταφορικά). Μπορείτε επίσης να το παραγγείλετε στέλνοντας mail στη διεύθυνση:
pharmage@otenet.gr**

Βιβλιογραφική Τεκμηρίωση

1. Shueng PW, Wu LJ, Chen SY, Hsiao CH, Tien HJ, Cheng PW, Kuo YS, Chen YJ, Chen CA, Hsieh PY, Hsieh CH. Concurrent Chemoradiotherapy with Helical Tomotherapy for Oropharyngeal Cancer: A Preliminary Result. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Oct 28.

2. Cheng KK. Oral mucositis: a phenomenological study of pediatric patients' and their parents' perspectives and experiences. Support Care Cancer. 2009 Jul;17(7):829-37. Epub 2009 Mar 26.

3. Harris DJ, Eilers J, Harriman A, Cashavelly BJ, Maxwell C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the management of oral mucositis. Clin J Oncol Nurs. 2008 Feb;12(1):141-52.

4. Epstein JB, Tsang AH, Warkentin D, Ship JA. The role of salivary function in modulating chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis: a review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002 Jul;94(1):39-44.

5. Harris DJ. Cancer treatment-induced mucositis pain: strategies for assessment and management. Ther Clin Risk Manag. 2006 Sep;2(3):251-8.

6. Nikoletti S, Hyde S, Shaw T, Myers H, Kristjanson LJ. Comparison of plain ice and flavoured ice for preventing oral mucositis associated with the use of 5 fluorouracil. J Clin Nurs. 2005 Jul;14(6):750-3.

7. Oberbaum M, Yaniv I, Ben-Gal Y, Stein J, Ben-Zvi N, Freedman LS, Branski D. A randomized, controlled clinical trial of the homeopathic medication TRAUMEEL S in the treatment of chemotherapy-induced stomatitis in children undergoing stem cell transplantation. Cancer. 2001 Aug 1;92(3):684-90.

8. Kassab S, Cummings M, Berkovitz S, van Haselen R, Fisher P. Homeopathic medicines for adverse effects of cancer treatments. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD004845.

9. Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 May;117(5):595-607.

10. Hadley T1, Song C, Wells L, Lehnhardt J, Rogers MW, Anderson J, Terry M, Novy B, Lo T. Does hyperbaric oxygen therapy have the potential to improve salivary gland function in irradiated head and neck cancer patients? Med Gas Res. 2013 Jul 2;3(1):15. doi: 10.1186/2045-9912-3-15.

11. Tahir AR1, Westhuyzen J, Dass J, Collins MK, Webb R, Hewitt S, Fon P, McKay M. Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study. . Asia Pac J Clin Oncol. 2014 Nov 9. doi: 10.1111/ajco.12289. [Epub ahead of print]

12. Spiegelberg L1, Braks JA, Djasim UM, Farrell E, van der Wal KG, Wolvius EB. Effects of hyperbaric oxygen therapy on the viability of irradiated soft head and neck tissues in mice. Oral Dis. 2014 Apr;20(3):e111-9

13. Brosky ME. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. J Support Oncol. 2007 May;5(5):215-25. Comment in: J Support Oncol. 2007 May;5(5):228-9.

14. Baum BJ, Zheng C, Alevizos I, Cotrim AP, Liu S, McCullagh L, Goldsmith CM, McDermott N, Chiorini JA, Nikolov NP, Illei GG. Development of a gene transfer-based treatment for radiation-induced salivary hypofunction. Oral Oncol. 2010 Jan;46(1):4-8.