

# Επιπλοκές της Χημειοθεραπείας και της Ακτινοθεραπείας Κεφαλής και Τραχήλου στη Στοματική Κοιλότητα. Οδοντιατρική Αντιμετώπιση

Μπογοσιάν Ευαγγελία

Ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου στη χώρα μας και παγκόσμια. Οι αντineοπλασματικές θεραπείες, εκτός από τη δράση τους στα καρκινικά κύτταρα έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες στα υγιή κύτταρα και ιστούς του οργανισμού. Ο βλεννογόνος του στόματος είναι σε κίνδυνο για την εμφάνιση αυτών των επιπλοκών λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της στοματικής κοιλότητας.

Επιπλοκές της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου στη στοματική κοιλότητα είναι η βλεννογονίτιδα, οι λοιμώξεις του βλεννογόνου, η διαταραχή τη λειτουργίας των σιελογόνων αδένων και η ξηροστομία, η δυσλειτουργία της γεύσης και ο πόνος. Στους ασθενείς με βλεννογονίτιδα η στοματική κοιλότητα μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου μικροβίων στους βαθύτερους ιστούς, με δυσμενείς επιπτώσεις.

Η κακή στοματική υγεία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα και βαρύτητα των επιπλοκών των αντineοπλασματικών θεραπειών στη στοματική κοιλότητα. Η εφαρμογή πρωτοκόλλων στοματικής υγιεινής, η εξάλειψη φλεγμονών που οφείλονται στα δόντια και στο περιοδόντιο, η προστασία του βλεννογόνου από τραυματισμούς, μπορεί να μειώσουν τη συχνότητα και τη βαρύτητα των επιπλοκών αυτών.

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας ήταν η παρουσίαση των επιπλοκών της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου στη στοματική κοιλότητα και της οδοντιατρικής φροντίδας των ασθενών πριν-κατά τη διάρκεια-και μετά τις θεραπείες, για την πρόληψη ή ελαχιστοποίηση των επιπλοκών αυτών, στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής προσέγγισης των ασθενών, που θα συμβάλει στην καλύτερη έκβαση των θεραπειών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

ελληνική νοσοκομειακή οδοντιατρική 14:29-35, 2021

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας και τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τόσο στη χώρα μας όσο και παγκόσμια<sup>1,2</sup>.

**Λέξεις κλειδιά:** αχημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου, βλεννογονίτιδα, ξηροστομία, οδοντιατρική φροντίδα.

Οδοντίατρος, ΜΑ, Διευθύντρια Οδοντιατρικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου

**Προέλευση:** Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Οδοντιατρική Κλινική

Εξαιτίας της βελτίωσης των διαγνωστικών τεχνικών, των ιατρικών παρεμβάσεων και των αντineοπλασματικών θεραπειών, οι ογκολογικοί ασθενείς αυξάνονται αριθμητικά και ζουν περισσότερο. Το γεγονός αυτό δημιουργεί σημαντικές πιθανότητες για κάθε οδοντίατρο να κληθεί να προσφέρει τις υπηρεσίες του σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν, λαμβάνουν ή έχουν λάβει αντineοπλασματικές θεραπείες<sup>3</sup>. Η αντιμετώπιση τους συνιστά πρόκληση για τον οδοντίατρο, καθώς αντιμετωπίζουν σύνθετα ιατρικά, οδοντιατρικά, στοματολογικά προβλήματα και έχουν ιδιαίτερες ψυχολογικές ανάγκες. Η αντιμετώπιση των οδοντοστοματολογικών προβλημάτων και επιπλοκών των ασθενών αυτών απαιτεί διεπιστημονική προσέγγιση και συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων, ογκολόγων, ακτινοθεραπευτών, γναθοχειρουργών και εκπαιδευμένων οδοντιών<sup>4</sup>. Η οδοντιατρική φροντίδα των ογκολογικών

ασθενών αποτελεί σημαντικό συστατικό στοιχείο της άσκησης της οδοντιατρικής στο νοσοκομείο και ιδιαίτερα στα νοσοκομεία με ογκολογικές κλινικές.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου περιλαμβάνει τη χειρουργική θεραπεία, την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία, τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία, αποτελούν τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες αντινεοπλασματικές θεραπείες. Η θεραπευτική στρατηγική για τον καρκίνο βασίζεται στη βλάβη ή καταστροφή των ταχέως πολλαπλασιαζόμενων καρκινικών κυττάρων, χωρίς να επηρεάζονται τα υγιή κύτταρα του οργανισμού<sup>3,5</sup>. Παρόλες τις βελτιώσεις των τεχνικών και των θεραπειών η προστασία των υγιών κυττάρων και ιστών δεν είναι πάντα εφικτή, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων και σε άλλα κύτταρα και ιστούς που επηρεάζουν δυσμενώς τη γενική και στοματική υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών<sup>5</sup>.

Ο βλεννογόνος του γαστρεντερικού συστήματος αποτελεί στόχο των αντινεοπλασματικών θεραπειών, εξαιτίας του ταχέως αναγεννώμενου επιθηλίου του. Ειδικότερα ο βλεννογόνος του στόματος είναι σε κίνδυνο για την εμφάνιση επιπλοκών της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της στοματικής κοιλότητας. Οι τοπικοί παράγοντες κινδύνου του βλεννογόνου του στόματος είναι ο ταχύς πολλαπλασιασμός των κυττάρων του, τα χαρακτηριστικά του μικροβιακού φορτίου της στοματικής κοιλότητας και οι τραυματισμοί των ιστών στη διάρκεια των φυσιολογικών λειτουργιών<sup>6</sup>.

Επιπλοκές της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας στη στοματική κοιλότητα είναι η βλεννογονίτιδα, οι λοιμώξεις του βλεννογόνου, η διαταραχή τη λειτουργίας των σιελογόνων αδένων με τη συνακόλουθη ξηροστομία, η δυσλειτουργία της γεύσης και ο πόνος. Η αφυδάτωση, οι διατροφικές διαταραχές, ο υποσιτισμός και η απώλεια βάρους είναι οι συνέπειες των παραπάνω επιπλοκών<sup>3,5,6,7</sup>. Στους ασθενείς με βλεννογονίτιδα και έλκη του στόματος, η στοματική κοιλότητα μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου και διεξόδου των μικροβίων στους βαθύτερους ιστούς, με δυσμενή συνέπεια τη σήψη<sup>8</sup>.

Η εμφάνιση, η έκταση, η βαρύτητα και η ένταση των επιπλοκών της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας στη στοματική κοιλότητα εξαρτώνται από το είδος και την ένταση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου που επιλέγεται για την αντιμετώπιση του καρκίνου<sup>6</sup>. Μπορεί να δημιουργήσουν σοβαρό πρόβλημα στον ασθενή και την ποιότητα ζωής του και σε ορισμένες περιπτώσεις να αποτελέσουν αιτία τροποποίησης ή διακοπής του θεραπευτικού πρωτοκόλλου με δυσμενείς επιπτώσεις στην έκβαση της αντικαρκινικής θεραπείας<sup>2,6</sup>.

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας ήταν η παρουσίαση των επιπλοκών της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου στη στοματική κοιλότητα και του ρόλου του οδοντιάτρου για την πρόληψη και αντιμετώπιση τους, με την παροχή οδοντιατρικής φροντίδας πριν -κατά τη διάρκεια- και μετά τις θεραπείες, στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής προσέγγισης των ασθενών βασισμένης στη σύγχρονη γνώση και τεκμηρίωση, που θα συμβάλλει στην καλύτερη έκβαση των θεραπειών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

### **ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ ΕΠΙΠΛΟΚΩΝ ΤΩΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ**

Οι επιπλοκές των αντινεοπλασματικών θεραπειών στη στοματική κοιλότητα είναι το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης πολλών παραγόντων. Οφείλονται κυρίως στην άμεση καταστροφή των στοματικών ιστών, στην εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος του οργανισμού, στην εξασθένηση άλλων προστατευτικών παραγόντων και στην επίδραση των θεραπειών στην διαδικασία της επούλωσης. Οι επιπλοκές είναι άμεσες, οφειλόμενες στην τοξική επίδραση των θεραπειών στους στοματικούς ιστούς (άμεση τοξικότητα), αλλά και έμμεσες οφειλόμενες στην τοξικότητα των θεραπειών σε άλλους ιστούς, που στη συνέχεια επηρεάζει τη στοματική κοιλότητα (έμμεση τοξικότητα). Για παράδειγμα η μυελοτοξικότητα των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και η επίδραση τους στο ανοσοποιητικό σύστημα, δρουν έμμεσα τοξικά στους ιστούς της στοματικής κοιλότητας. Εμμέσως τοξικά στη στοματική κοιλότητα δρα και η απώλεια των προστατευτικών συστατικών του σάλιου που προκαλούν οι θεραπείες<sup>6,7</sup>.

Οι επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα μπορεί να είναι οξείες (εμφανίζονται στη διάρκεια της θεραπείας) ή χρόνιες (εμφανίζονται μήνες ή χρόνια μετά τη θεραπεία). Η χημειοθεραπεία προκαλεί οξείες επιπλοκές που υποχωρούν μετά το τέλος της, ενώ η ακτινοθεραπεία προκαλεί τόσο οξείες όσο και χρόνιες επιπλοκές. Η ακτινοθεραπεία προκαλεί μόνιμες βλάβες στους ιστούς που αποτελούν δια βίου κίνδυνο για τον ασθενή<sup>6,7</sup>.

### **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Η χημειοθεραπεία έχει τόσο άμεση όσο και έμμεση τοξικότητα στους στοματικούς ιστούς. Επιπλοκές της είναι η βλεννογονίτιδα, οι λοιμώξεις του στοματικού βλεννογόνου από ιούς, μύκητες και βακτήρια, η δυσλειτουργία της γεύσης, η ξηροστομία, η νευροτοξικότητα, οι επιπλοκές της ανάπτυξης του σκελετού και των δοντιών στα παιδιά, η δυσκολία στη λήψη τροφής και η αιμορραγία<sup>5,6</sup>. Η βλεννογονίτιδα, φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος εμφανίζεται 7-14 ημέρες μετά την έναρξη χημειοθεραπείας, περίπου στο 40% των ασθενών που τη λαμβάνουν. Στους μισούς από αυτούς οι βλάβες είναι σοβαρές και απαιτούν ιατρικές παρεμβάσεις, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η τροποποίηση της αντικαρκινικής θεραπείας. Η βλεννογονίτιδα προσβάλλει το χειλικό και παρειακό βλεννογόνο, τη γλώσσα, το βλεννογόνο του εδάφους του στόματος και της μαλακής υπερώας περισσότερο από τους κερατινοποιημένους ιστούς των ούλων και της σκληρής υπερώας. Καρκινοπαθείς ασθενείς νεαρής ηλικίας, με ταχύτερο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, παρουσιάζουν βλεννογονίτιδα σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους ηλικιωμένους ασθενείς. Στους ασθενείς με βλεννογονίτιδα ο βλεννογόνος του στόματος είναι ερυθρός, ατροφικός και ευαίσθητος, με επιθήλιο που αποκολλάται, όπως μετά από έγκαυμα. Οι ασθενείς πάσχουν από πόνο, απώλεια της γεύσης και δυσφαγία που δυσκολεύουν τη σίτιση. Η βλεννογονίτιδα υποχωρεί 1 έως 2 εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία<sup>3</sup>.

Η βλεννογονίτιδα οφείλεται στην άμεση τοξικότητα της χημειοθεραπείας στους ιστούς του στόματος και επιδεινώνεται από τον αποικισμό του στοματικού βλεννογόνου από βακτήρια, μύκητες ή ιούς που οφείλεται στην καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος (έμμεση

τοξικότητα). Η συχνότητα και η βαρύτητα των στοματικών επιπλοκών σχετίζεται άμεσα με την έκταση και τη βαρύτητα της συστηματικής επιβάρυνσης του οργανισμού από τη χημειοθεραπεία<sup>6</sup>.

Φάρμακα που σχετίζονται με την εμφάνιση βλαβών του στοματικού βλεννογόνου είναι η μεθοτρεξάτη, η δοξορουβικίνη, η 5 φθοριο-ουρακίλη, η βουσουλφάνη, η μπλεομυκίνη, η σισπλατίνη και η καρβοπλατίνη.

Γενικά θεωρείται ότι αν κάποιος ασθενής εμφανίσει βλεννογονίτιδα μετά από κάποιο πρωτόκολλο χημειοθεραπείας στον πρώτο κύκλο θεραπειάς του, θα εμφανίσει και στους επόμενους κύκλους με το ίδιο πρωτόκολλο<sup>6</sup>.

Άλλες επιπλοκές που μπορεί να εκδηλωθούν λόγω της χημειοθεραπείας είναι φλεγμονές οδοντικής ή περιοδοντικής αιτιολογίας, ενώ η χρόνια ασυμπτωματική περιοδοντίτιδα μπορεί να αποτελέσει εστία συστηματικής λοίμωξης, καθώς είναι πιθανόν βακτήρια και τοξίνες να μεταναστεύσουν μέσω του ελκωμένου επιθηλίου του οδοντικού θυλάκου στην κυκλοφορία του αίματος<sup>6</sup>.

### **ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΟΥ ΟΦΕΙΛΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

Η ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου προκαλεί ένα μεγάλο εύρος από οξείες και χρόνιες στοματικές επιπλοκές<sup>6</sup>. Στις οξείες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας περιλαμβάνονται η βλεννογονίτιδα, οι μυκητιασικές και βακτηριακές λοιμώξεις, η δυσλειτουργία των σιαλογόνων αδένων με σιαλαδενίτιδα και ξηροστομία, η δυσλειτουργία της γεύσης. Χρόνιες επιπλοκές της ακτινοθεραπείας είναι η ξηροστομία, ο πολυτερεθρονισμός, η δυσλειτουργία της γέυσης (δυσγευσία ή αγευσία), η ατροφία και η ίνωση του βλεννογόνου, η νέκρωση των μαλακών ιστών, η ίνωση των μυών και του δέρματος, ο τρισμός, οι βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις και η οστεονέκρωση<sup>3,5,6</sup>.

Η βλεννογονίτιδα του στόματος, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, είναι μια σχεδόν καθολική τοξικότητα, που εμφανίζεται προς το τέλος της δεύτερης βδομάδας της ακτινοθεραπείας<sup>3,9</sup> και διαρκεί 2-3 βδομάδες μετά το πέρας της<sup>10</sup>. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου η ξηροστομία σχετίζεται με τον κίνδυνο καντιντίασης, ενώ η ξαφνική εμφάνιση ή επιδείνωση της ξηροστομίας μπορεί να είναι σύμπτωμα καντιντίασης<sup>9</sup>.

Η ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου προκαλεί μόνιμες βλάβες στα αγγεία, στο συνδετικό ιστό, στους σιαλογόνους αδένες, στο μυϊκό ιστό και στα οστά. Η βλάβη στα οστά οφείλεται στην τοξική δράση της ακτινοθεραπείας στα οστεοκύτταρα, στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες και στην υποξία που προκαλεί η μείωση της αγγείωσης του οστού. Οι μεταβολές αυτές μπορεί να προκαλέσουν νέκρωση των μαλακών ιστών και οστεονέκρωση, που με τη σειρά της προκαλεί αποκάλυψη του οστού, φλεγμονή και πόνο<sup>3,6,11</sup>.

Σε αντίθεση με τη χημειοθεραπεία η τοξικότητα που προκαλεί η ακτινοθεραπεία είναι εντοπισμένη και αφορά στους ακτινοβολημένους ιστούς. Η έκταση των βλαβών εξαρτάται από τον τύπο της ακτινοβολίας, τη συνολική δόση ακτινοβολίας που χορηγείται και την κλασματοποίηση της και το μέγεθος του ακτινοβλούμενου πεδίου. Επίσης σε αντίθεση με τη χημειοθεραπεία οι βλάβες των ιστών που προκαλούνται από την ακτινοθεραπεία είναι μόνιμες, γεγονός που βάζει τον ασθενή σε μόνιμο κίνδυνο. Έτσι οι στοματικοί ιστοί των ακτινοθεραπευμένων

ασθενών είναι πιο ευπαθείς σε επόμενη έκθεση τους σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία και οι φυσιολογικοί μηχανισμοί αποκατάστασης τους είναι υποβαθμισμένοι, ως αποτέλεσμα των μόνιμων κυτταρικών βλαβών<sup>6</sup>.

### **ΣΤΟΜΑΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ**

Δυστυχώς δεν υπάρχουν τρόποι, μέσα ή πρωτόκολλα πρόληψης της τοξικότητας των αντινεοπλασματικών θεραπειών. Όμως, η κακή στοματική υγεία σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα και βαρύτητα των επιπλοκών των αντινεοπλασματικών θεραπειών στη στοματική κοιλότητα. Η εφαρμογή πρωτοκόλλων στοματικής υγιεινής, η εξάλειψη φλεγμονών που οφείλονται στα δόντια και στο περιοδόντιο, η προστασία του βλεννογόνου από τραυματισμούς, μπορεί να μειώσουν τη συχνότητα και τη βαρύτητα των επιπλοκών στους ογκολογικούς ασθενείς. Το γεγονός αυτό καθιστά αναγκαία την επείγουσα εφαρμογή μέτρων που θα σταθεροποιήσουν τη στοματική υγεία των ογκολογικών ασθενών πριν την έναρξη των θεραπειών<sup>6</sup>. Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις η οδοντιατρική φροντίδα των ογκολογικών ασθενών πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της φροντίδας τους, στο πλαίσιο μιας διεπιστημονικής προσέγγισης, προκειμένου να επιτευχθεί η πρόληψη ή ελαχιστοποίηση των στοματικών επιπλοκών της θεραπείας. Η οδοντιατρική φροντίδα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Εκτίμηση και προετοιμασία πριν τις αντινεοπλασματικές θεραπείες.
- Οδοντιατρική φροντίδα στη διάρκεια των θεραπειών.
- Οδοντιατρική παρακολούθηση φροντίδα μετά τις αντινεοπλασματικές θεραπείες<sup>2-4,6,12</sup>.

### **ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΠΡΙΝ ΤΙΣ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Η εκτίμηση - προετοιμασία του ασθενή πριν την έναρξη των αντινεοπλασματικών θεραπειών στοχεύει στην εξάλειψη των νοσημάτων της στοματικής κοιλότητας που μπορεί να επιδεινωθούν στη διάρκεια της θεραπείας, στην ελαχιστοποίηση των στοματικών επιπλοκών των αντικαρκινικών θεραπειών και στην καταγραφή της κατάστασης προ των θεραπειών ώστε να μπορεί να συγκριθεί με βλάβες οφειλόμενες στις θεραπείες<sup>3</sup>.

Η εκτίμηση περιλαμβάνει τη λεπτομερή κλινική εξέταση και ακτινογραφικό έλεγχο του ασθενή. Έγκλειστα δόντια που μπορεί να προκαλέσουν φλεγμονές στη διάρκεια της αντικαρκινικής θεραπείας, δόντια με ακρορριζικές αλλοιώσεις και υπολειμματα ριζών εξαιρούνται. Λειαινόνται οξυαιχμα δόντια και αποκαταστάσεις που μπορεί να τραυματίσουν το βλεννογόνο στη διάρκεια των θεραπειών και αφαιρείται κάθε πιθανή εστία ερεθισμού και φλεγμονής. Γίνεται αποτρίγωση και στίλβωση των δοντιών, δίδονται λεπτομερείς οδηγίες στοματικής υγιεινής, συστάσεις για μη τερηδογόνο δίαιτα, θεραπεία με φθόριο. Στη φάση αυτή ο στόχος είναι η σταθεροποίηση της στοματικής υγείας του ασθενή<sup>3,6,12</sup>.

Ειδικότερα, στους ασθενείς που θα υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου, λόγω των μόνιμων βλαβών που προκαλούνται από την ακτινοθεραπεία στη στοματική κοιλότητα και του κινδύνου της οστεονέκρωσης μετά από εξαγωγές, ένδειξη για εξαγωγή έχουν όλα τα δόντια με πτωχή πρόγνωση, εκτεταμένες ή υποουλικές αποκαταστάσεις, ατελείς ενδοδοντικές θεραπείες, σοβαρή περιοδοντική νόσο, δόντια χωρίς αντα-

γωνιστή και ημιέγκλειστοι σωφρονιστήρες<sup>3,13-15</sup>. Σε αυτό το στάδιο πραγματοποιείται κάθε απαιτούμενη προπρωσοθητική προετοιμασία του φαρυγγικού οστού<sup>11,12,15</sup>.

**ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ**

Η ξηροστομία, η βλεννογονίτιδα και ο πόνος που προκαλούν αποτελούν τις κυριότερες επιπλοκές στη φάση αυτή. Η βλεννογονίτιδα, φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου, είναι το αποτέλεσμα της άμεσης τοξικότητας της ακτινοθεραπείας και της χημειοθεραπείας στο ταχέως πολλαπλασιαζόμενο επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου. Εμφανίζεται συνήθως μετά τη 10η συνεδρία της ακτινοθεραπείας και μεταξύ της 7ης και 14ης ημέρας από τη χορήγηση χημειοθεραπείας<sup>3,7</sup>. Η βαρύτητα της βλεννογονίτιδας αξιολογείται με ειδικές κλίμακες<sup>16,17</sup>. Η κλίμακα αξιολόγησης της βλεννογονίτιδας του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας παρουσιάζεται στον πίνακα 1. Ο στοματικός βλεννογόνος είναι ερυθρός, εύθρυπτος, με αποκαλούμε-

αδένες, η βλεννογονίτιδα σε συνδυασμό με την ξηροστομία έχει ως αποτέλεσμα μεγάλη δυσκολία του ασθενή στην κατάποση και τη σίτιση και αποτελεί τη χειρότερη εμπειρία του στη διάρκεια της θεραπείας. Η βαριά βλεννογονίτιδα και οι συνέπειες της μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση της δόσης ή διακοπή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου με δυσμενείς συνέπειες για το θεραπευτικό αποτέλεσμα<sup>3,7,9</sup>. Η ανοσοκαταστολή των ασθενών από τη χημειοθεραπεία, σε συνδυασμό με τη μείωση της ποσότητας του παραγόμενου σάλιου και την αλλαγή στη σύνθεση του, λόγω της ακτινοθεραπείας, ευνοούν την ανάπτυξη τυχαίων βακτηριακών, ιογενών ή μυκητιασικών λοιμώξεων που επιδεινώνουν τη φλεγμονή του βλεννογόνου και τον πόνο του ασθενή. Ο ελκωμένος βλεννογόνος του στόματος μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου συστηματικής λοίμωξης. Η έγκαιρη αναγνώριση των λοιμώξεων και η χορήγηση της κατάλληλης αγωγής είναι σημαντική για την ανακούφιση του ασθενή και τη συνέχιση της θεραπείας<sup>8,9,12</sup>. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει θεραπεία η οποία να προλαμβάνει ή να αντιμετωπίζει τη βλεννογονίτιδα. Η διατήρηση της ακεραιότητας του στοματικού βλεννογόνου και ο μετριασμός των δυσμενών επιπτώσεων των θεραπειών, είναι στο επίκεντρο της οδοντιατρικής φροντίδας. Στον ασθενή δίδονται οδηγίες για καλή ενυδάτωση, δίαιτα θρεπτική, μαλακή, χωρίς ερεθιστικούς παράγοντες, αποφυγή καπνίσματος και αλκοόλ. Στη διάρκεια των αντινεοπλασματικών θεραπειών, η οδοντιατρική φροντίδα στοχεύει στην ενθάρρυνση της διατήρησης καλής στοματικής υγιεινής από τον ασθενή- παρά τις δυσκολίες- και στην ελάττωση του μικροβιακού φορτίου του στόματος<sup>3,7,12</sup>. Σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες συνιστάται η εφαρμογή πρωτοκόλλων συνδυαστικής και πολυπαραγοντικής φροντίδας του στόματος για την πρόληψη της βλεννογονίτιδας. Η οδοντιατρική εκτίμηση και θεραπεία των ασθενών πρέπει να προηγούνται των αντινεοπλασματικών θεραπειών για τη μείωση του κινδύνου τοπικών και συστηματικών φλεγμονών οδοντογενούς προέλευσης. Τονίζεται η σημασία της εκπαίδευσης των ασθενών σχετικά με τα οφέλη της Βασικής Οδοντιατρικής Φροντίδας<sup>18</sup> (Πιν. 2), καθώς αυτή μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας. Κλίμακα ταξινόμησης βλεννογονίτιδας στόματος	
Στάδιο	Σημεία και συμπτώματα
Στάδιο 0	Κανένα
Στάδιο 1 (Ήπια)	Πόνος, ερύθημα
Στάδιο 2 (Μέτρια)	Ερύθημα, έλκη. Ανεκτή η στερεά διαίτα
Στάδιο 3 (Σοβαρή)	Στοματικά έλκη. Ανεκτή μόνο η υγρή διαίτα
Στάδιο 4 (Απειλητική για τη ζωή)	Βαριά βλεννογονίτιδα. Αδύνατη η από του στόματος σίτιση. Απαιτείται παρεντερική σίτιση

νο επιθήλιο. Στο μη κερατινοποιημένο επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου αναπτύσσονται επώδυνες ελκώσεις που καλύπτονται από ψευδομεμβράνες. Στους ασθενείς στους οποίους ακτινοβολούνται οι μείζονες σιαλογόνοι

ΠΙΝΑΚΑΣ 2 Βασική Φροντίδα Στοματικής Υγείας (Basic Oral Care)	
	Βασική οδοντιατρική φροντίδα
Βούρτσισμα	Βούρτσισμα μετά από κάθε γεύμα και πριν τον ύπνο Οδοντόκρεμα με αυξημένη περιεκτικότητα σε φθόριο, ζελέ φθορίου Οδοντόβουρτσα μικρού μεγέθους, μαλακή με αποστρογγυλεμένα άκρα Τοποθέτηση σε ζεστό νερό για να μαλακώσει Αποδεκτή και η ηλεκτρική οδοντόβουρτσα Βούρτσισμα γλώσσας
Καθαρισμός μεσοδόντιων	Κηρωμένο οδοντικό νήμα ή μεσοδόντια βουρτσάκια τουλάχιστον 1 φορά τη μέρα
Φροντίδα κινητών αποκαταστάσεων	Αφαίρεση πριν το βούρτσισμα των δοντιών Βούρτσισμα μετά από κάθε γεύμα Να μη χρησιμοποιούνται τουλάχιστον 8 ώρες την ημέρα Χρήση αντισηπτικών διαλυμάτων
Στοματοπλύσεις	Αποφυγή αλκοολούχων αντισηπτικών Ουδέτερο διάλυμα χαμόμηλου, NaCl και Na2CO3 Εφύγρυνση, απομάκρυνση νεκρών κυττάρων, μείωση πλάκας και φλεγμονής
Εφύγρυνση στοματικής κοιλότητας	Τεχνητό σάλιο / Λιπαντικά βλεννογόνου / Στοματοπλύσεις
Φροντίδα χειλέων	Χρήση προϊόντων φυτικής ή ζωικής προέλευσης

της αυτοφροντίδας και στην ενδυνάμωση της προσήλωσης τους στην εφαρμογή των πρωτοκόλλων στοματικής φροντίδας στη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστώνται οι στοματοπλύσεις με διάλυμα φυσιολογικού ορού και σόδας, που βοηθά στην καθαριότητα του στόματος και μπορεί να συμβάλλει στη διατήρηση στοματικής υγιεινής και στη μεγαλύτερη άνεση των ασθενών<sup>19</sup>. Συνιστώνται στοματοπλύσεις με αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (διάλυμα υδροχλωρικής βενζυδαμίνης), θεραπεία με λέιζερ χαμηλής ισχύος, κρουοθεραπεία, αναλγητικά στοματοπλύματα (διάλυμα μορφίνης 0,2%), χρήση φυσικών προϊόντων (μέλι), αυξητικοί παράγοντες κ.α.<sup>19,20,21</sup>.

Οι κινητές προσθετικές αποκαταστάσεις διατηρούνται καθαρές και αφαιρούνται καθημερινά για τουλάχιστον 8 ώρες, ενώ δεν χρησιμοποιούνται στην οξεία φάση της βλεννογονίτιδας. Συστήνεται η χρήση μαλακής οδοντόβουρτσας εφόσον υπάρχει ευαισθησία, φθοριούχες οδοντόπαστες και χρήση φθοριούχου γέλης για προστασία από την τερηδονική προσβολή<sup>3,12,18,22</sup>.

### ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΤΟ ΠΕΡΑΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Μετά το πέρας των αντινεοπλασματικών θεραπειών ο ασθενής μπαίνει σε πρόγραμμα οδοντιατρικής παρακολούθησης. Το πρόγραμμα εξεταστικότητας ανάλογα με την αρχική διάγνωση, την εξέλιξη της νόσου, και την έκβαση της θεραπεία στην οποία έχει υποβληθεί. Συνήθως επανεξετάζεται κάθε 1 έως 3 μήνες για τα πρώτα δυο χρόνια και κάθε 3-6 μήνες για τα επόμενα. Μετά την πενταετία πρέπει να πραγματοποιείται οδοντιατρική εξέταση 1-2 φορές το χρόνο. Ο ασθενής παρακολουθείται για τις χρόνιες επιπλοκές που οφείλονται στη νόσο και τις θεραπείες, εξετάζεται η στοματική κοιλότητα για βλάβες των σκληρών ή μαλακών ιστών, λαμβάνει οδηγίες για μη τερηδονογόνο διατροφή και ενθαρρύνεται για την τήρηση καλής στοματικής υγιεινής. Συνήθεις μακροχρόνιες επιπλοκές που οφείλονται στον καρκίνο και τις θεραπείες του είναι η ξηροστομία, η απώλεια της γεύσης, η ευαισθησία, οι μεταβολές στο μυϊκό σύστημα και τα οστά κ.α.<sup>3</sup>.

Η διαταραχή της λειτουργίας των σιαλογόνων αδένων στον ασθενή που έχει υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου και η συνακόλουθη ξηροστομία προκαλούν βλεννογονίτιδα, δυσγευσία, δυσφαγία και ραγδαία ανάπτυξη τερηδόνας. Η σχολαστική στοματική υγιεινή και η χρήση οδοντόπαστας με μεγάλη περιεκτικότητα σε φθόριο (5000 ppm) και φθοριούχου γέλης με ή χωρίς προκατασκευασμένα δισκάρια, μπορεί να προστατέψουν τα δόντια από την τερηδονική προσβολή<sup>3,5,16</sup>. Ομοίως η εφαρμογή φθοριούχου γέλης μπορεί να συμβάλλει στην αντιμετώπιση της ευαισθησίας των δοντιών που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία. Για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας ο ασθενής ενθαρρύνεται να πίνει νερό και υγρά, να αποφεύγει το αλκοόλ και το κάπνισμα, να μασά τσίχλες και καραμέλες χωρίς ζάχαρη. Μπορεί να χορηγηθεί πιλοκαρπίνη για τη σιαλαγωγό δράση της και σκευάσματα τεχνητού σάλιου. Ο ασθενής ελέγχεται για πιθανή λοίμωξη από candida albicans μετά τις ακτινοθεραπείες και χορηγείται η κατάλληλη αγωγή. Εφόσον έχει τρισιμό οφειλόμενο στην ακτινοθεραπεία συστήνονται ασκήσεις για τη βελτίωση της λειτουργίας των μαστήριων μυών<sup>3,12</sup>.

Στον ασθενή συστήνεται να αποφεύγει τη χρήση οδοντοστοιχιών για ένα εξάμηνο<sup>3</sup> ή και για ένα ή και περισσότερο χρόνο σύμφωνα με άλλους<sup>23</sup>, μετά τις ακτινοθεραπείες για την αποφυγή τραυματισμού του ευαίσθητου στοματικού

βλεννογόνου. Ενημερώνεται να επισκέπτεται τον οδοντίατρο του για την παραμικρή ενόχληση που οφείλεται στις οδοντοστοιχίες πριν εξελιχθεί σε τραυματισμό, ενώ οδοντοστοιχίες με κακή εφαρμογή πρέπει να αντικαθίστανται<sup>3</sup>. Σοβαρή επιπλοκή της ακτινοθεραπείας είναι η οστεοακτινόνεκρωση των γνάθων, που χαρακτηρίζεται από αποκαλυμμένο οστό της γνάθου αυτόματα ή μετά από τραυματισμό, που δεν επουλώνεται επί μακρόν (για 6 μήνες περίπου) και είναι συνέπεια των μεταβολών που έχουν υποστεί οι σκληροί και μαλακοί ιστοί του στόματος μετά από υψηλή δόση ακτινοθεραπείας των γνάθων. Για τη μείωση του κινδύνου οστεοακτινόνεκρωσης, μετά την ακτινοθεραπεία, συνιστάται η ενδοδοντική θεραπεία των δοντιών αντί της εξαγωγής. Εφόσον η εξαγωγή δεν μπορεί να αποφευχθεί συνιστάται η αποφυγή χρήσης αγγειοσυσπαστικών, η -κατά το δυνατόν- ατραυματική επέμβαση, η εξομάλυνση των οστικών χειλέων και η συρραφή του τραύματος, αντιβίωση και χλωρεξιδίνη πριν και μετά την εξαγωγή, η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο<sup>3,5,11,13,23</sup>.

Από το 2003 αντιμετωπίζονται στην κλινική πράξη περιστατικά οστεονέκρωσης των γνάθων σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν ή ελάμβαναν διφωσφονικά φάρμακα για την αντιμετώπιση της μεταστατικής οστικής νόσου<sup>24</sup>. Έκτοτε και άλλα φάρμακα έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση οστεονέκρωσης, όπως η δενοσουμάμπη, βιολογικοί στοχευτικοί παράγοντες, ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες και η κλασσική χημειοθεραπεία<sup>25,26,27</sup>. Η σχετιζόμενη με φάρμακα οστεονέκρωση των γνάθων αποτελεί ένα σύγχρονο πρόβλημα που απαιτεί ενημέρωση των οδοντιάτρων και των άλλων επαγγελματιών υγείας και των ασθενών για την πρόληψη της<sup>18,28-30</sup>.

### ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου έχουν ποικίλες και σοβαρές επιπτώσεις στη στοματική υγεία των ογκολογικών ασθενών. Επιπτώσεις που επηρεάζουν τη γενική υγεία των ασθενών, την έκβαση των θεραπειών και την ποιότητα ζωής τους. Η συνεργασία του εκπαιδευμένου οδοντίατρο με τους ογκολόγους στο πλαίσιο διεπιστημονικής προσέγγισης των ασθενών είναι αναγκαία για την πρόληψη και την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση των επιπλοκών των θεραπειών στη στοματική κοιλότητα. Η οδοντιατρική παρακολούθηση των ασθενών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τις αντινεοπλασματικές θεραπείες, βελτιώνει την παρεχόμενη φροντίδα στους ασθενείς, προλαμβάνει ή περιορίζει τις επιπλοκές, συμβάλλει στην καλύτερη έκβαση των θεραπειών και στην καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών.

### SUMMARY

#### Oral complications of chemotherapy and head and neck radiation therapy. Dental management

Bogolian Evangelia

*hellenic hospital dentistry 14: 29-35, 2021*

*Cancer is the second leading cause of death in our country and worldwide. Antineoplastic therapies, in addition to their effect on cancer cells, also have side effects on healthy cells*

and tissues of the body. The oral mucosa is at risk for the occurrence of these side effects due to the special characteristics of the oral cavity. Complications of chemotherapy and radiotherapy in the oral cavity are mucositis, mucosal infections, dysfunction of the salivary glands and xerostomia, taste dysfunction and pain. Dehydration, eating disorders, malnutrition and weight loss are the consequences of the above complications. In patients with mucositis and mouth ulcers, the oral cavity can be a gateway for germs to enter deeper tissues, with adverse effects.

Poor oral health is associated with an increased incidence and severity of complications of anticancer therapies in the oral cavity. The application of oral hygiene protocols, the elimination of inflammation due to the teeth and periodontium, the protection of the mucosa from injuries, can reduce the frequency and severity of complications in oncology patients.

According to current views, the dental care of cancer patients should be an integral part of their care, in the context of an interdisciplinary approach, in order to achieve the prevention or minimization of oral complications of treatment. Dental care should include assessment and preparation before antineoplastic therapies, during treatments and follow-up care after antineoplastic therapies. The aim of this paper was to present the complications of chemotherapy and radiotherapy in the oral cavity and the dental management for their prevention and treatment, by providing oral care before-during-and after treatments, as part of an interdisciplinary approach, which will help the patients and improve their quality of life.

**Key words:** chemotherapy; head and neck radiation therapy; mucositis; xerostomia; oral Ca.

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης Γενική Γραμματεία Δημόσιας Υγείας: Εθνικό Σχέδιο Δράσης για τον Καρκίνο 2011-2015. Διαθέσιμο στο: [http://www.epaac.eu/from\\_heidi\\_wiki/Greece\\_-\\_National\\_Cancer\\_Plan\\_2011-2015,\\_Greek.pdf](http://www.epaac.eu/from_heidi_wiki/Greece_-_National_Cancer_Plan_2011-2015,_Greek.pdf) (πρόσβαση στις 15-10-2021).
- The Royal College of Surgeons of England. The British Society for Disability and Oral Health: The Oral Management of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and / or Bone Marrow Transplantation. Clinical Guidelines. 2018. Διαθέσιμο στο: <https://www.bsodh.org/index.php/component/edocman/?task=document.viewdoc&id=460&Itemid=> (πρόσβαση στις 1-11-2021).
- Little JW, Miller CS, Rhodus NL: Dental Management of the Medically Compromised Patient. 9th ed. St Louis. Elsevier. 2018: 480-514.
- Samim F, Epstein JB, Zumsteg ZS, Ho AS, Barasch A: Oral and dental health in head and neck cancer survivors. *CancersHeadNeck*2016; 1:14.
- Scully C: Medical Problems in Dentistry. 6th ed. London. Elsevier. 2010: 517-538.
- NIH. National Cancer Institute: Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation (PDQ)-Health Professional Version. Updated 2016. Διαθέσιμο στο: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/mouth-throat/oral-complications-hp-pdq> (πρόσβαση 1-11-2021).
- Νικολάτου-Γαλίτη Ο: Επιπλοκές στο στόμα από τις αντινεοπλασματικές θεραπείες. Διαθέσιμο στο: <https://eclass.uoa.gr/modules/document/file.php/DENT302/%CE%A0%CE%B1%CF%81%CE%B1%CE%B4%CF%8C%CF%83%CE%B5%CE%B9%CF%82%202018/%CE%95%CE%A0%CE%99%CE%A0%CE%9B%CE%9F%CE%9A%CE%95%CE%A3.%20NICOLATOU%20%281%29.pdf> (πρόσβαση 5-5-2021).
- Αντωνιάδης Κ, Αετόπουλος Ι, Βαχτσεβάνος Κ, Κεχαγιάς Ν, Τηλαβερίδης, Ι: Τραχηλοπροσωπικές λοιμώξεις (Κεφάλαιο Συγγραμματος). Στο: Στοματική χειρουργική. (ηλεκτρ. βιβλ.) Αθήνα. Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. 2015: 28-30. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/2442> (πρόσβαση 25-10-2021).
- Nicolatou-Galitis O, Kouloulias V, Sotiropoulou-Lountou A, Dardoufas K, Polychronopoulou A, Athanassiadou P et al: Oral Mucositis, Pain and Xerostomia in 135 Head and Neck Cancer Patients Receiving Radiotherapy with or without Chemotherapy. *The Open Cancer Journal* 2011; 4: 7-17.
- Sciubba JJ, Goldenberg D: Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol* 2006; 7(2): 175-83.
- Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR: Oral and Dental Management Related to Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *J Can Dent Assoc* 2003; 69(9): 585-590.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institute of Health Dental Provider's Oncology Pocket Guide. Διαθέσιμο στο: [https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2017-09/oncology-guide-dental-provider\\_0.pdf](https://www.nidcr.nih.gov/sites/default/files/2017-09/oncology-guide-dental-provider_0.pdf) (πρόσβαση 25-10-2021).
- Μπογοσιάν Ε: Οδοντιατρικοί ασθενείς σε κίνδυνο για οστεονέκρωση. Θεραπευτικά πρωτόκολλα. *Ελλ Νοσ Οδοντ* 2019; 12: 27-32.
- Koga DH, Salvajoli JV, Alves FA: Dental extractions and radiotherapy in head and neck oncology: review of the literature. *Oral Dis.*2008; 14(1): 40-4.
- University of Florida. College of Dentistry: Guidelines for Dental Extractions before Head & Neck Radiation Therapy. Διαθέσιμο στο: <https://dental.ufl.edu/patient-care/patient-information/special-care-instructions--cancer-patients/guidelines-for-dental-extractions-before-head-neck-radiation-therapy/> (πρόσβαση 25-10-2021).
- Villa A, Vollemans M, De Moraes A, Sonis S: Concordance of the WHO, RTOG, and CTCAE v4.0 grading scales for the evaluation of oral mucositis associated with chemoradiation therapy for the treatment of oral and oropharyngeal cancers. *Support Care Cancer* 2021; 29(10): 6061-6068.
- Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T: Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front. Oncol.* 2017; 7: 89.
- Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL et al: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019; 37(25): 2270-2290.
- Elad S, Cheng KKF, Lala RV, Yarom N, Hong C, Logan RM et al: MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer* 2020; 126: 4423-4431.
- Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Siri Beier

- Jensen, Gobbo N et al: Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. Support Care Cancer. 2019; 27(10): 3997-4010.
21. Yarom N, Hovan A, Bossi P, Ariyawardana A, Siri Beier Jensen, Gobbo N et al: Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. Support Care Cancer. 2020; 28(5): 2457-2472.
  22. ΕΚΠΑ. Οδοντιατρική Σχολή Αθηνών: Οδηγίες Κλινικής Χρήσης Φθοριούχων Σκευασμάτων. Βασισμένες στην Κλινική Τεκμηρίωση.
  23. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M: Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. Aust Dent J 2014; 59(1): 20-28.
  24. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61(9):1115-1117.
  25. Taylor KH, Middlefell LS, Mizen KD. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010; 48: 221-223
  26. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68: 959-963.
  27. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, Vardas E, Galiti D, Epstein JB et al: Osteonecrosis of the jaw related to non antiresorptive medications: a systematic review. Support Care Cancer 2019; 27(2): 383-394.
  28. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al: Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw 2014 Update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 72(10): 1938-56.
  29. Scottish-SDCEP Oral Health Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Dental Clinical Guidance 2017. Διαθέσιμο στο: <http://www.sdcep.org.uk/published-guidance/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw> (πρόσβαση στις 1-11-2021).
  30. Οστεονέκρωση των γνάθων. Έκδοση της Ελληνικής Οδοντιατρικής Ομοσπονδίας 2018. Διαθέσιμο στο: <https://eoo.gr/fylladia/> (πρόσβαση 1/11/2021).

**Διεύθυνση για επικοινωνία:**  
 Στεργιογιάννη 45, Τ.Κ. 71305,  
 Ηράκλειο  
 Τηλ. 2810 392473 και  
 2810 392475  
 email: [evbogolian@gmail.com](mailto:evbogolian@gmail.com)