

Λοιμώξεις στόματος και αντινεοπλασματική αγωγή

Γ. ΚΑΣΦΙΚΗΣ¹, Κ. ΑΝΤΩΝΙΑΔΗΣ²

Εργαστήριο Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής, Οδοντιατρική Σχολή του Α.Π.Θ.

Oral infections and antineoplastic therapy

G. KASFIKIS¹, K. ANTONIADES²

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki.

Περίληψη

Οι λοιμώξεις που προέρχονται από τη στοματική κοιλότητα αποτελούν συνήθως σοβαρό πρόβλημα για τους ασθενείς με αντινεοπλασματική αγωγή. Η ακτινοθεραπεία της τραχηλοπροσωπικής περιοχής σε άτομα με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχει πολλές δυσάρεστες επιπτώσεις, άμεσες ή απώτερες, οι οποίες είναι ανάλογες της δόσης της ακτινοβολίας. Τα άτομα αυτά υποφέρουν από βλεννογονίτιδες, μυκητιάσεις, τρισμό, πιθανή οστεοραδιονέκρωση, και πολλά άλλα προβλήματα που δυσκολεύουν την επιβίωσή τους. Οι άρρωστοι οι οποίοι υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία παρουσιάζουν ανάλογα προβλήματα στη στοματοπροσωπική περιοχή μικρότερης όμως βαρύτητας. Ιδιαίτερα επικίνδυνες περιπτώσεις αποτελούν οι ασθενείς με οξεία λευκαμία στους οποίους οι λοιμώξεις του στόματος εξαιτίας της πολύ μεγάλης πτώσης των ουδετεροφίλων μπορεί να οδηγήσουν μέχρι και σε σηψαιμία. Οι λοιμώξεις του στόματος στους ασθενείς αυτούς στην πλειονότητα τους προέρχονται από μικροοργανισμούς που ενδημούν στη χλωρίδα του στόματος. Οι θεραπευόμενοι για καρκίνο ασθενείς, είτε αυτοί υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία της τραχηλοπροσωπικής περιοχής είτε σε συστηματική χημειοθεραπεία, έχουν να αντιμετωπίσουν εκτός από αυτή καθεαυτή τη νόσο του καρκίνου και ένα σύνολο από δευτερογενείς επιπτώσεις λόγω της θεραπείας τους. Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα αυτά είναι ανάγκη να παρακολουθούνται στενά και να ακολουθούν ένα πρωτόκολλο στοματικής υγιεινής κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά πολλές φορές ακόμα και μετά το πέρας αυτής. Είναι σημαντικό να περιορίζουμε της λοιμώξεις του στόματος και τις επιπτώσεις τους στους ασθενείς αυτούς, διότι με τον τρόπο αυτό αυξάνουμε τις πιθανότητες επιβίωσής τους και βελτιώνουμε πολύ την ποιότητα ζωής τους.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Λοιμώξεις στόματος, βλεννογονίτιδα, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία.

Summary

Oral infections could be a very serious problem for the patients receiving cancer therapy. Radiotherapy in patients with head and neck cancer could cause many undesirable consequences depending on the dose of the irradiation. These people suffer from mucositis, mycosis, trismus, possible osteoradionecrosis and many other problems that make their survival difficult. Patients undergoing chemotherapy also have these problems only less intent. In patients with acute myelogenous leukemia an oral infection could be significantly dangerous because of their neutropenia and could even lead to septicemia. Most of the infections in those patients come from microorganisms of the mouth's flora. Patients receiving cancer therapy have to face not only their disease but a serious number of oral sequelae coming from their therapy as well. It means that these people should be closely attended and observe a protocol of oral hygiene during and after their therapy. It is important to constrain oral infections and their consequences in these patients because in this way we raise their possibility of living and improve their quality of life.

KEY WORDS: Oral infections, mucositis, radiotherapy, chemotherapy.

Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις αποτελούν συνήθη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με καρκίνο. Η στοματική κοιλότητα είναι μια περιοχή του σώματος με πληθώρα παθογόνων και μη μικροοργανισμών. Για το λόγο αυτό, τόσο οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία της κεφαλής και του τραχήλου όσο και εκείνοι που υποβάλλονται σε κάποιου είδους χημειοθεραπεία διατρέχουν τον κίνδυνο λοίμωξης και σήψης από τη στοματική κοιλότητα. Ο κίνδυνος στοματικής λοίμωξης εξαρτάται άμεσα από την ένταση και τη διάρκεια της χημειοθεραπείας από την ύπαρξη βλεννογονίτιδας ή ρήξης του βλεννογόνου από κάποια αιτία, από το μικροβιακό φορτίο και από το βαθμό της ανοσιακής ανεπάρκειας του ασθενή. Ασθενείς που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή λόγω της χημειοθεραπείας, ιδίως οι πάσχοντες από οξεία λευχαιμία, διατρέχουν τον κίνδυνο μία στοματική λοίμωξη να οδηγήσει σε ιδιαίτερα επικίνδυνες καταστάσεις μικροβιαμίας και σηψαιμίας κατά την περίοδο της ακοκκιοκυτταραιμίας. Οι λοιμώξεις του στόματος στους αρρώστους αυτούς μπορεί να οφείλονται σε αρνητικούς ή θετικούς κατά gram μικροοργανισμούς, μύκητες ή ιούς, καθώς και σε μικροοργανισμούς που εποίκίζουν τη χλωρίδα του στόματος στη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η πρόληψη, λοιπόν, και η θεραπεία των στοματικών λοιμώξεων στους αρρώστους αυτούς, αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για την επιτυχία της θεραπείας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Επιπτώσεις της αντινεοπλασματικής αγωγής στη στοματική κοιλότητα

Για να εγκατασταθεί μια λοίμωξη στη στοματική κοιλότητα οι διάφοροι μικροοργανισμοί πρέπει να διαπεράσουν το φυσικό εμπόδιο του στοματικού βλεννογόνου. Επομένως, ρήξεις του βλεννογόνου που οφείλονται σε διάφορες αιτίες αποτελούν δυνητικές πύλες εισόδου που μπορούν να προάγουν μια τέτοια λοίμωξη. Μια από τις πιο συνηθισμένες αιτίες στην οποία οφείλονται οι στοματικές λοιμώξεις στους εν λόγω ασθενείς είναι η βλεννογονίτιδα η οποία υφίσταται σχεδόν πάντα σε άτομα που ακτινοβολούνται στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου και μπορεί να αναπτυχθεί επίσης από τη χημειοθεραπευτική αγωγή ανάλογα με την τοξικότητά της¹⁻³.

Η βλεννογονίτιδα από ακτινοθεραπεία ορίζεται ως αντιδραστική φλεγμονή του στοματικού βλεννογόνου που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου. Χαρακτηρίζεται από ελλείμματα στη συνέχεια του επιθηλίου και έντονη φλεγμονώδη διήθηση στην ακτινοβολούμενη περιοχή⁴. Εμφανίζεται περίπου δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της ακτινοθεραπείας. Κλινικά ο στοματικός βλεννογόνος μπορεί αρχικά να αποκτήσει λευκή από-

χρωση, η οποία ακολουθείται από ερυθρή και ύστερα από μερικές μέρες πιθανόν να οδηγηθεί στην εξέλκωση. Αν δίδονται υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε μικρό χρονικό διάστημα, η εξέλκωση μπορεί να επέλθει νωρίτερα και να καλύπτεται από ψευδομεμβράνη. Τα κερατινοκύτταρα που επιβιώνουν απαντούν διαιρούμενα γρηγορότερα, έτσι, ώστε είναι δυνατό να επέλθει ολική ίαση της εξέλκωσης 2 με 3 εβδομάδες μετά τη λήξη της ακτινοθεραπείας. Η σοβαρότητα της βλεννογονίτιδας καθορίζεται από την θεραπευτική δόση, το μέγεθος του ακτινοβολούμενου πεδίου, το είδος και το σχήμα της ακτινοθεραπείας, τη ροή του σέλου και τη συγκέντρωση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα στο στοματικό περιβάλλον⁵⁻⁷.

Η βλεννογονίτιδα από συστηματική χημειοθεραπεία εκδηλώνεται πρώτα στο μη κερατινοποιημένο βλεννογόνο και πιο συχνά περιλαμβάνει τη μαλθακή υπερώα, τη γλώσσα, το έδαφος του στόματος και τον παρειακό βλεννογόνο. Έχει πιθανότητα εμφάνισης 40-70% σε άτομα που υπόκεινται σε συμβατική χημειοθεραπεία, ενώ παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους αρρώστους που υποβάλλονται σε συστηματική χημειοθεραπεία και μεταμόσχευση μυελού των οστών. Η βλεννογονίτιδα που οφείλεται στη χημειοθεραπεία είναι ηπιότερης μορφής, ωστόσο σε συνδυασμό με την πτώση των ουδετεροφίλων που, επίσης, προκαλείται αυξάνεται ο κίνδυνος δευτερογενούς λοίμωξης και στη συνέχεια βακτηριαμίας και σηψαιμίας ανάλογα με τη βαρύτητα της μυελοκαταστολής. Η αποκατάσταση του επιπέδου των ουδετερόφιλων έχει ως αποτέλεσμα την ίαση της βλεννογονίτιδας, η οποία τελικά επέρχεται 2 έως 3 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Η συνδυασμένη ακτινοχημειοθεραπεία που συχνά εφαρμόζεται, σήμερα, προκαλεί βλεννογονίτιδα περισσότερο επώδυνη και δύσκολη στη θεραπεία της.

Η βλεννογονίτιδα αποτελεί μία ιδιαίτερα δύσκολη κατάσταση, διότι επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών και πολλές φορές είναι τόσο έντονη, ώστε να απαιτείται η διακοπή της αντινεοπλασματικής αγωγής κάτι που αποβαίνει εις βάρος της αποτελεσματικότητας της θεραπείας του καρκίνου. Η συνυπάρχουσα πολλές φορές ξηροστομία που οφείλεται στην καταστροφή των σιελογόνων αδένων, επιδεινώνει τη βλεννογονίτιδα, εντείνει το όξινο περιβάλλον της στοματικής κοιλότητας και προδιαθέτει ακόμη περισσότερο στη συντήρηση και επέκταση των ενδοστοματικών λοιμώξεων^{8,9}. Για το λόγο αυτό η πρόληψη και η αντιμετώπιση βλεννογονίτιδας και ξηροστομίας αποτελούν ζητήματα μείζονος σημασίας. Η βλεννογονίτιδα αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση άφθονων υγρών, μη ερεθιστικών τροφών και αναλγητικών φαρμάκων¹⁰⁻¹². Η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής μειώνει το μικροβιακό φορτίο και εμποδίζει την ανάπτυξη της βλεννογονίτιδας, ενώ αντίθετα η ύπαρξη τερηδόνας, περιοδοντικής νόσου ή περιοχών του βλεννογόνου που βρίσκο-

νται υπό συνεχή ερεθισμό και φλεγμαίνουν προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της¹³⁻¹⁶. Η ενδοφλέβια χορήγηση του ακτινοπροστατευτικού παράγοντα της αμιφοστίνης μειώνει την οξεία και χρόνια ξηροστομία συμβάλλοντας, έτσι, στην ελάττωση της βλεννογονίτιδας και των λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας¹⁷⁻¹⁹. Άλλοι τρόποι αντιμετώπισης της ξηροστομίας είναι η χορήγηση σκευασμάτων πιλοκαρπίνης, η οποία προκαλεί διέγερση της έκκρισης σιέλου από τα λοβίδια των σιελογόνων αδένων που δεν έχουν καταστραφεί από την ακτινοβολία, και η χρήση τεχνητού σιέλου¹⁹. Η κρυοθεραπεία είναι μια μέθοδος κατά την οποία ψύχεται ο στοματικός βλεννογόνος με πάγο πριν και κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας και δείχνει να έχει καλά αποτελέσματα στην ελάττωση της συχνότητας της βλεννογονίτιδας²⁰. Κάτι τέτοιο όμως δε συμβαίνει όσον αφορά τη βλεννογονίτιδα που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία. Τελευταία η τοπική χορήγηση αυξητικού παράγοντα GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) με τη μορφή στοματοπλύματος έχει χρησιμοποιηθεί χωρίς, όμως, να βοηθά στην προστασία και την επούλωση των εξελκώσεων του βλεννογόνου του στόματος²¹. Η δράση αυτών των παραγόντων βοηθά μόνο σε συστηματική χορήγηση εξαιτίας της γρήγορης αναπαραγωγής και διόρθωσης του ελλείμματος των λευκών και των αιμοπεταλίων.

Όσον αφορά στο οστό η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία έχουν επιπτώσεις στο σύστημα της αναδιαμόρφωσης του καταστρέφοντας τους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες²². Έτσι, το οστό παρουσιάζει δυσκολία στην επούλωση ύστερα από τραυματισμό. Επίσης, η αντινεοπλασματική αγωγή προκαλεί αποφρακτική αγγειίτιδα, το οστό καθίσταται ανάγγειο και αυτή η κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε άσηπτη νέκρωση, οπότε και η οστεομυελίτιδα είναι αναμενόμενη. Η οστεονέκρωση στους ασθενείς αυτούς μπορεί να προκληθεί εξαιτίας ενός χρόνιου τραυματισμού (τραύμα σύγκλεισης, τραυματισμός από οδοντοστοιχία) ή κάποιας χειρουργικής επέμβασης^{23,24}. Στην περίπτωση αυτή ο τραυματισμός λειτουργεί ως πύλη εισόδου για τους ενδοστοματικούς μικροοργανισμούς. Με τον τρόπο αυτό η νέκρωση μπορεί να εξαπλωθεί στο οστό, του οποίου οι αμυντικοί μηχανισμοί έχουν υπονομευθεί. Έχει παρατηρηθεί ότι η οστεονέκρωση είναι συχνότερη ύστερα από επέμβαση μετά την αντινεοπλασματική θεραπεία²⁵. Για το λόγο αυτό οποιαδήποτε ενδοστοματική επέμβαση είναι προτιμότερο να γίνεται πριν την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου, οπότε και οι πιθανότητες οστεονέκρωσης είναι μικρότερες. Από τα φάρμακα, κυρίως, τα διφωσφονικά που χρησιμοποιούνται τελευταία για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση οστικών μεταστάσεων έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με οστεονέκρωση²⁶⁻³¹.

Η θεραπεία της οστεονέκρωσης έγκειται στην αφαίρεση όλου του νεκρωμένου οστού, ώστε να απο-

φευχθεί η εξάπλωση της νέκρωσης και η οστεομυελίτιδα³². Η προληπτική αντιβιοτική κάλυψη χρησιμοποιείται αφού η νέκρωση του οστού μπορεί πολλές φορές να οφείλεται σε λοίμωξη από κάποιο μικρόβιο της στοματικής κοιλότητας³³. Σήμερα, η χρήση του υπερβαρικού οξυγόνου (Hyperbaric Oxygen) στην πρόληψη και τη θεραπεία της οστεονέκρωσης είναι πολύ διαδεδομένη και φαίνεται να έχει πολύ καλά αποτελέσματα σε αυτές τις περιπτώσεις³⁴⁻³⁷. Το HBO προάγει την αγγειογένεση, διευκολύνει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και των ινοβλαστών και διεγείρει, επίσης, την παραγωγή κολλαγόνου. Έτσι, αυξάνει την ικανότητα ίασης του καταπονημένου από την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία οστού.

Τόσο η βλεννογονίτιδα όσο και μια πιθανή οστεονέκρωση εξαιτίας της αντινεοπλασματικής αγωγής μπορούν να αποτελέσουν πύλες εισόδου για μικροοργανισμούς της στοματικής κοιλότητας, ώστε αυτοί να προκαλέσουν ενδοστοματική λοίμωξη. Για το λόγο αυτό πρέπει αυτές οι καταστάσεις να αντιμετωπίζονται εγκαίρως, ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος μιας τέτοιας λοίμωξης.

Δυνητικά παθογόνοι μικροοργανισμοί και ενδοστοματικές λοιμώξεις

Η επιφάνεια της στοματικής κοιλότητας φυσιολογικά φιλοξενεί εκατοντάδες είδη μικροοργανισμών, κυρίως βακτήρια, που είναι συνήθως ακίνδυνα για υγιείς ανθρώπους. Ωστόσο, η χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας μεταβάλλει την οικολογική ισορροπία βλάπτοντας το μη κερατινοποιημένο βλεννογόνο και ελαττώνοντας τον αριθμό των ουδετερόφιλων, έτσι, ώστε να επιτρέπει σε μικροοργανισμούς της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας να μετατρέπονται σε παθογόνους. Οι εξελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου που οφείλονται στην ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία παρέχουν ένα ιδανικό περιβάλλον σύνδεσης με τους δυνητικά παθογόνους μικροοργανισμούς. Η θεραπεία του καρκίνου προκαλεί μια αλλαγή στη σύσταση της μικροβιακής χλωρίδας του στόματος. Ασθενείς με βλεννογονίτιδα από ακτινοθεραπεία φιλοξενούν συνήθως περισσότερους ζυμομύκητες και Gram-αρνητικούς βακίλους³⁸, ενώ οι Gram-θετικοί κόκκοι είναι αυξημένοι στη στοματική κοιλότητα ασθενών που λαμβάνουν κυτταροτοξική χημειοθεραπεία.

Όπως αναφέρθηκε, η παρουσία απλά και μόνο των διαφόρων μικροοργανισμών στη στοματική κοιλότητα δεν είναι από μόνη της επιβλαβής. Τα υγιή άτομα προστατεύονται από τις λοιμώξεις από μια πληθώρα φυσιολογικών μηχανισμών όπως την παρουσία του άθικτου βλεννογόνου, την ανανέωση των κυττάρων του, την επιθηλιακή απολέπιση, την άφθονη παραγωγή σιέλου, την παρουσία ενδογενών επιθηλιακών αντιμικροβιακών πεπτιδίων, τη μάσηση και κατάποση και την καταστολή

των Gram-αρνητικών βακίλων από άλλους μικροοργανισμούς της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας πολλοί, αν όχι όλοι, από τους παραπάνω μηχανισμούς επηρεάζονται ή χάνονται τελειώς και πολλές φορές προκαλείται μυελοκαταστολή στον άρρωστο³⁹. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα οι μικροοργανισμοί οι οποίοι κάτω από άλλες συνθήκες δε θα αποτελούσαν κίνδυνο, να μετατρέπονται σε παθογόνοι, αφενός εξαιτίας της μυελοκαταστολής και καταστολής των αμυντικών μηχανισμών που αναφέρθηκαν, αφετέρου εξαιτίας του εποικισμού διαφόρων μικροοργανισμών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Φυσιολογικά, λοιπόν, στη χλωρίδα του στόματος βρίσκονται διάφοροι μύκητες, όπως ο *Candida*, ιοί, όπως ο απλός ιός του έρπητα και πληθώρα Gram-αρνητικών, αλλά και θετικών μικροβίων. Στους αρρώστους που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου, καθώς και σε συστηματική χημειοθεραπεία, οι κυριότερες λοιμώξεις του στόματος είναι η καντιντίαση, η ιδιαίτερα επώδυνη αναζωπύρωση της απλής ερπητικής λοίμωξης και η περιοδοντίτιδα.

Η καντιντίαση αποτελεί τη συχνότερη αιτία λοίμωξης του βλεννογόνου του στόματος στους ασθενείς με αντινεοπλασματική αγωγή⁴⁰. Συχνότερα εντοπίζεται στη ράχη, στην άκρη και στην κάτω επιφάνεια της γλώσσας, καθώς και στη συγγειλία, την παρειά, τα ούλα και το βλεννογόνο της υπερώας. Παρουσιάζεται με τη μορφή ψευδομεμβρανών που αποκολλώνται εύκολα από το βλεννογόνο, καταλείποντας συνήθως ερυθρή βάση. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της καντιντίας του στόματος είναι, κυρίως, η ξηροστομία αλλά και οι τεχνητές οδοντοστοιχίες, το κάπνισμα και η κακή στοματική υγιεινή⁴¹. Η πρόληψη γίνεται με τη χρήση στοματικών διαλυμάτων νυστατίνης ή και χλωρεξιδίνης. Η πρόληψη και η έγκαιρη θεραπεία της μυκητίασης βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και μειώνει την πιθανότητα διακοπής της αντινεοπλασματικής θεραπείας.

Η ερπητική λοίμωξη προέρχεται από αναζωπύρωση του ιού του απλού έρπητα, συνήθως του τύπου 1, ή του έρπητα ζωστήρα. Η ύπαρξη βλεννογονίτιδας, η ψυχική και σωματική καταπόνηση του ασθενούς, καθώς και η πιθανή ανοσοκαταστολή, λόγω της θεραπείας, αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για την εμφάνιση της λοίμωξης. Η κλινική εκδήλωση της νόσου γίνεται με την παρουσία επώδυνων ενδοστοματικών ελκών, διόγκωσης των ούλων και επιχειλίου έρπητα. Η χορήγηση ακυκλοβίρης αποτελεί τη θεραπευτική αντιμετώπιση⁴².

Η περιοδοντική νόσος μπορεί να επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο, να γίνει περισσότερο επώδυνη και να προκαλέσει μόλυνση τοπική ή ακόμα και γενικευμένη αυξάνοντας τη νοσηρότητα και τη θνητότητα σε

ουδετεροπενικούς ασθενείς⁴³⁻⁴⁶. Η περιοδοντική νόσος σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε οξείες και χρόνιες επιπλοκές. Για το λόγο αυτό, η περιοδοντίτιδα θα πρέπει να εκτιμάται και να αντιμετωπίζεται πριν από τη ακτινοθεραπεία του καρκίνου σε ασθενείς με καρκίνο του στοματοφάρυγγα, αλλά και σε όσους πρόκειται να υποβληθούν σε χημειοθεραπεία. Η προθεραπευτική αντιμετώπιση και η διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής είναι πολύ αποτελεσματικά, ώστε να αποφευχθούν επιπλοκές τόσο εντοπισμένες στη στοματική κοιλότητα όσο και γενικευμένες. Η στοματική και περιοδοντική αυτή φροντίδα θα πρέπει να συνεχιστεί και μετά τη θεραπεία, ενώ απαιτείται από τον οδοντίατρο η γνώση τόσο όσο αφορά τον τρόπο εκδήλωσης της κακοήθους νόσου στο στόμα όσο και των πιθανών επιπλοκών από τη θεραπεία της.

Αιτία λοίμωξης μπορεί να αποτελέσουν, επίσης, πολλά Gram-αρνητικά μικρόβια όπως τα *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Fusobacterium nucleatum* αλλά και Gram-θετικά όπως τα *Viridans streptococci*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* κ.α.⁴⁷

Λοιμώξεις στόματος σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

Οι λοιμώξεις του στόματος μπορεί να αποτελούν μία δύσκολη κατάσταση για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία και συστηματική χημειοθεραπεία, όμως, για εκείνους που βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή λόγω της θεραπείας τους μια τοπική λοίμωξη είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη, αφού μπορεί να οδηγήσει σε βακτηριαιμία και μυκηταιμία εξαιτίας της μειωμένης άμυνας αυτών των αρρώστων. Τυπικό παράδειγμα τέτοιων ασθενών αποτελούν τα άτομα με οξεία λευχαιμία που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν έντονη μυελοκαταστολή, χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων και αιμορραγική διάθεση. Στα άτομα αυτά η βλεννογονίτιδα και η περιοδοντίτιδα που μπορεί να εμφανιστεί λόγω της θεραπείας τους είναι δυνατό να αποτελέσουν πύλες εισόδου για γενικευμένη λοίμωξη⁴⁸⁻⁵⁰. Για το λόγο αυτό η πρόληψη οποιασδήποτε βλάβης του στοματικού βλεννογόνου και φυσικά ενδοστοματικής λοίμωξης είναι ιδιαίτερα σημαντική για την επιβίωση του αρρώστου. Η κλινική διάγνωση μίας στοματικής φλεγμονής σε αυτούς τους ασθενείς είναι πολλές φορές ιδιαίτερα δύσκολη διότι τα σημεία και τα συμπτώματα μπορεί να είναι ελάχιστα εξαιτίας της ανοσοκαταστολής τους. Η επιμόλυνση μιας βλάβης του βλεννογόνου του στόματος άλλωστε επιμηκύνει το διάστημα νοσηλείας του αρρώστου αυξάνοντας, έτσι, τον κίνδυνο για μια νοσοκομειακή λοίμωξη. Το 75% των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών παρουσιάζουν βλεννογονίτιδα, ενώ το ένα τρίτο πάσχει από κάποια στοματική

λοίμωξη^{51,52}. Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας είναι επίσης πιθανή και η επιδείνωση μιας περιοδοντικής λοίμωξης, αφού η ουλίτιδα και η περιοδοντίτιδα αποτελούν 25% όλων των λοιμώξεων στους αρρώστους με οξεία μη λεμφογενή λευχαιμία⁵³.

Η συχνότητα των στοματικών λοιμώξεων αυξάνεται γραμμικά, καθώς ο αριθμός των ουδετερόφιλων μειώνεται κάτω από 1000/mm³. Οι περισσότεροι σοβαρές λοιμώξεις και σχεδόν όλες οι περιπτώσεις βακτηριαμίας συμβαίνουν όταν ο αριθμός των ουδετερόφιλων είναι κάτω από 100/mm³. Οι λοιμώξεις σε ασθενείς με ουδετεροπενία επηρεάζονται από τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, την ύπαρξη βλεννογονίτιδας, τη φύση και την ένταση της αντινεοπλασματικής θεραπείας, παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, την επιλογή της χημειοπροφύλαξης, τη χρήση η όχι ενδοφλεβίου καθετήρα και τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο.

Η βακτηριαμία που οφείλεται σε μικρόβια του στόματος έχει μελετηθεί καλά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Τα συνηθέστερα βακτηρίδια περιλαμβάνουν τα της περιοδοντικής χλωρίδας, στρεπτόκοκκους και σταφυλόκοκκους⁵⁴⁻⁵⁹. Τελευταία υπάρχει αύξηση της στρεπτοκοκκικής βακτηριαμίας σε αρρώστους με λευχαιμία. Η αλλαγή των υπεύθυνων για τη βακτηριαμία μικροοργανισμών μπορεί να οφείλεται στη βελτιωμένη αντιμικροβιακή κάλυψη των Gram-αρνητικών οργανισμών που περικλείονται στα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα. Πολύ συχνή στα άτομα αυτά είναι η μυκηταιμία, κυρίως, από *Candida*⁶⁰. Έχει αναφερθεί ότι το 15-56% των ασθενών με μεταμόσχευση μυελού των οστών παθαίνουν συστηματική λοίμωξη από *Candida* και το ένα τρίτο από αυτούς πεθαίνει⁶¹. Η επανενεργοποίηση του λανθάνοντα ιού του απλού έρπητα φυσικά είναι πολύ συχνή στους αρρώστους αυτούς και συμβαίνει στην πλειονότητά τους⁶². Η χημειοπροφύλαξη με ακυκλοβίρη είναι πλέον η συνηθισμένη αντιμετώπιση στους οροθετικούς ασθενείς, καθότι είναι γνωστό πως η λοί-

μωξη με τον HSV είναι δριμύτατη εάν επισυμβεί σε αυτές τις περιπτώσεις. Η λοίμωξη από κυττομεγαλιό (CMV) ευθύνεται για το 20% των θανάτων μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών και συμβαίνει στο 70% των οροθετικών ασθενών⁶³. Στον πίνακα I φαίνονται οι δυνητικά παθογόνοι μικροοργανισμοί που έχουν στοματική προέλευση.

Πρόληψη και θεραπεία

Όπως διαφαίνεται οι λοιμώξεις του στόματος σε ασθενείς με αντινεοπλασματική αγωγή αποτελούν μια σημαντική επιπλοκή που χρήζει ιδιαίτερης προσοχής και αντιμετώπισης καθότι μπορεί να επηρεάσει την πορεία της θεραπείας του καρκίνου με απρόβλεπτα πολλές φορές αποτελέσματα.

Βασικό μέλημα στους ασθενείς αυτούς είναι η πρόληψη της βλεννογονίτιδας με τους τρόπους που αναφέρθηκαν προηγουμένως, προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα τοπικής ή συστηματικής λοίμωξης από τη στοματική κοιλότητα⁶⁴.

Οι ασθενείς που πρόκειται να ακτινοβοληθούν για καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου έχουν ιδιαίτερη αντιμετώπιση, αφού πολλές φορές επιβάλλεται η εξαγωγή δοντιών που μπορεί να παρέμεναν σε ασθενείς χωρίς καρκίνο⁶⁵. Ο οδοντίατρος που θα αναλάβει ένα τέτοιο ασθενή θα πρέπει να γνωρίζει τις αρχές της ακτινοθεραπείας, το σχεδιασμό της για κάθε ασθενή (δόση, σχήμα και περιοχές ακτινοβολήσης), καθώς και τη στοματική οδοντική και περιοδοντική κατάσταση του ασθενή, ώστε να μπορέσει να εφαρμόσει το καλύτερο σχέδιο θεραπείας για τον κάθε ένα από αυτούς. Τα δόντια εκείνα που βρίσκονται σε περιοχές που θα δεχθούν υψηλές δόσεις ακτινοβολίας και θα πρέπει να εξαχθούν είναι όσα δεν μπορούν έτσι κι αλλιώς να διατηρηθούν στο φραγμό, όσα απαιτούν εκτεταμένη προσθετική, περιοδοντική ενδοδοντική και ορθοδοντική παρέμβαση και όσα έχουν μέτριο έως σοβαρό περιοδοντικό πρόβλημα (θυλάκους μεγαλύτερους των 5mm και μεγάλες υφίξεις). Σε ασθενείς με κακή στοματική υγιεινή και ιστορικό μεγάλων οδοντικών και περιοδοντικών προβλημάτων θα πρέπει να λαμβάνονται πιο δραστηρικά μέτρα όσον αφορά την προθεραπεία. Άλλοι παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τις εξαγωγές των δοντιών στην προθεραπεία είναι η θέση τους, αν δηλαδή μπορούν μελλοντικά να χρησιμοποιηθούν ως στηρίγματα για προσθετικές αποκαταστάσεις, καθώς και ο προσανατολισμός τους και η εύκολη ή μη προσέγγιση για καθαρισμό. Μετά την ακτινοθεραπεία είναι απαραίτητες οι τακτικές επισκέψεις του ασθενή στον οδοντίατρο για έλεγχο της στοματικής υγιεινής⁶⁶.

Σε ασθενείς που πρόκειται να γίνουν ουδετεροπενικοί λόγω της θεραπείας τους είναι επιθυμητή η άρση του μικροβιακού παράγοντα πριν τη χημειοθεραπεία⁶⁷. Οι προθεραπευτικές οδοντιατρικές εργασίες δείχνουν

ΠΙΝΑΚΑΣ I

Δυνητικά παθογόνοι μικροοργανισμοί

Gram-θετικά βακτήρια

Viridans streptococci
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis

Gram-αρνητικά βακτήρια

Pseudomonas spp
Klebsiella spp.
Fusobacterium nucleatum

Μύκητες

Candida spp
Aspergillus spp
Histoplasma capsulatum

Ιοί

Herpes symplex
Cytomegalovirus

να μην αυξάνουν τον κίνδυνο σηψαιμίας σε ασθενείς με λευχαιμία, αντίθετα μειώνουν τα ποσοστά στοματικής βλεννογονίτιδας⁶⁸. Η περιοδοντική εκτίμηση και θεραπεία πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας μπορεί επίσης να μειώσει την πιθανότητα σηψαιμίας από μικρόβια του περιοδοντίου. Η ουλίτιδα θα πρέπει να θεραπεύεται πριν την έναρξη της θεραπείας του καρκίνου με την άσκηση σωστής στοματικής υγιεινής και τη χρήση τοπικών αντισηπτικών για τη μείωση του μικροβιακού φορτίου. Πολλές φορές ενδείκνυται η προφυλακτική εξαγωγή των τρίτων γομφίων πριν τη θεραπεία, διότι μπορεί να μειώσει την πιθανότητα μελλοντικών επιπλοκών. Η στοματική κοιλότητα, το περιοδόντιο και ο οδοντικός φραγμός θα πρέπει να εξετάζονται εξονυχιστικά και με τη βοήθεια της ακτινογραφίας, όταν αυτό κριθεί απαραίτητο από την κλινική εξέταση. Αν χρειαστεί θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το ενδεχόμενο καθυστέρησης της χημειοθεραπείας, προκειμένου να διευθετηθούν πρώτα, πλήρως, οι ενδοστοματικές λοιμώξεις. Αν υπάρχουν ασυμπτωματικές περιρριζικές αλλοιώσεις η οδοντιατρική θεραπεία μπορεί να γίνει μετά τη χημειοθεραπεία, εφόσον ο ασθενής καλύπτεται με αντιβίωση κατά τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής. Επιθυμητό είναι πάντως η ολοκλήρωση της οδοντιατρικής θεραπείας να προηγείται δύο εβδομάδες της υποτιθέμενης έναρξης της ουδετεροπενίας. Τοπικοί ερεθιστικοί παράγοντες, όπως πέτρα και οξύαιχμες οδοντικές επιφάνειες, θα πρέπει να εξαλείφονται. Οι οδοντοστοιχίες θα πρέπει να καθαρίζονται συχνά και συνιστάται η αφαίρεσή τους κατά τη διάρκεια της νύκτας, λόγω της μικροβιακής αποίκησης. Η καλή στοματική υγιεινή έχει αναφερθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης βλεννογονίτιδας και δεν αυξάνει τον κίνδυνο πυρετού και σηψαιμίας⁶⁹. Σε περίπτωση σηψαιμίας δίδονται άμεσα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος (συνδυασμός β-λακταμών και αμινογλυκοσίδων ή κινολόνης) μέχρι να γίνει καλλιέργεια, ώστε να είναι σίγουρη η αιτία της σηψαιμίας, οπότε και χορηγείται το κατάλληλο αντιβιοτικό^{52,70,71}. Η πρόληψη μυκητιασικής λοίμωξης της στοματικής κοιλότητας στους αρρώστους αυτούς γίνεται με τη χρήση στοματοπλήματος χλωρεξιδίνης, νυστατίνης ή ιντρακοναζόλης⁷²⁻⁷⁴. Σε περίπτωση μυκηταϊμίας χορηγείται ενδοφλεβίως αμφοτερικίνη β ή φλουκοναζόλη.

Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους η χημειοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει παροδική πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων, τα επίπεδα των οποίων όμως συνήθως επανέρχονται στο φυσιολογικό πριν τη λήψη της επόμενης δόσης χημειοθεραπείας. Στην περίπτωση αυτή η οδοντιατρική φροντίδα θα πρέπει να παρέχεται όταν τα επίπεδα των λευκών αιμοσφαιρίων δεν είναι χαμηλά, κάτι που τυπικά συμβαίνει 2-3 εβδομάδες μετά τη χημειοθεραπεία, πριν τη λήψη της επόμενης δόσης. Η αντιβιοτική κάλυψη μπορεί να χρειαστεί όταν τα επίπεδα των λευκών είναι λιγότερο από 500/mm³ ή εάν είναι λιγότερο από 1000/mm³, αλλά υπάρχει ανάγκη

οδοντιατρικής θεραπείας. Το όξινο περιβάλλον που δημιουργείται στη στοματική κοιλότητα εξαιτίας των εμέτων και της ξηροστομίας προκαλεί αποτριβές και τερηδόνα⁷⁵ στους αρρώστους με αντινεοπλασματική αγωγή και, συνεπώς, τα άτομα αυτά πρέπει να βρίσκονται κάτω από συνεχή οδοντιατρική παρακολούθηση^{76,77}.

Συμπεράσματα

Κλείνοντας θα πρέπει να αναφερθούν και κάποια χρήσιμα συμπεράσματα από τη διεθνή βιβλιογραφία.

- Οι στοματικές λοιμώξεις είναι αρκετά συχνές στα άτομα με αντινεοπλασματική αγωγή και δημιουργούν πολλά προβλήματα στη θεραπεία του καρκίνου.
- Καταστάσεις που επάγουν μια στοματική λοίμωξη σε αυτούς του αρρώστους είναι η προκαλούμενη από τη θεραπεία βλεννογονίτιδα, η επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου, οι οστεονεκρώσεις και οποιαδήποτε λύση της συνέχειας του βλεννογόνου του στόματος.
- Οι δυνητικά παθογόνοι μικροοργανισμοί ανήκουν συνήθως στην ενδογενή μικροβιακή χλωρίδα και περιλαμβάνουν θετικούς και αρνητικούς κατά gram μικροοργανισμούς, μύκητες (κυρίως *Candida*) και τον HSV.
- Στους ουδετεροπενικούς λόγω της τοξικότητας της χημειοθεραπείας ασθενείς μια στοματική λοίμωξη μπορεί να καταλήξει σε βακτηριαιμία και σηψαιμία. Τέτοιες καταστάσεις είναι ιδιαίτερα δύσκολες και πρέπει να προλαμβάνονται και να θεραπεύονται έγκαιρα, διότι είναι επικίνδυνες ακόμη και για τη ζωή του αρρώστου.
- Για να προληφθούν οι λοιμώξεις του στόματος πρέπει πριν την έναρξη της αντινεοπλασματικής αγωγής να προηγηθεί οδοντιατρική θεραπεία, ώστε να εξαφανιστούν όλες οι πιθανές ενδοστοματικές εστίες λοίμωξης. Στους ουδετεροπενικούς ασθενείς εφόσον απαιτηθεί οδοντιατρική πράξη κατά τη διάρκεια της ουδετεροπενίας τους, θα πρέπει να γίνονται όλα κάτω από αντιβιοτική κάλυψη για την αποφυγή τοπικής ή συστηματικής λοίμωξης. Κατά τη διάρκεια, αλλά και μετά το πέρας της θεραπείας του καρκίνου οι άρρωστοι θα πρέπει να διατηρούν μια καλή στοματική υγιεινή και να παρακολουθούνται από τον οδοντίατρο.

Οι ενδοστοματικές λοιμώξεις στους ασθενείς με αντινεοπλασματική αγωγή παραμένουν σημαντική επιπλοκή στη θεραπεία του καρκίνου. Η ξηροστομία, η επώδυνη βλεννογονίτιδα και άλλες παράπλευρες επιπτώσεις της θεραπείας του καρκίνου προστίθενται στην ήδη υπάρχουσα δυσκολία της αντιμετώπισης μιας απειλητικής για τη ζωή νόσου. Όλα αυτά προκαλούν την ψυχική κατάπτωση του ασθενή και υποσκάπτουν

την ποιότητα ζωής του. Είναι πολύ σημαντικό για τους αρρώστους αυτούς η μετρίαση αυτών των συμπτωμάτων, η οποία μπορεί να επηρεάσει θετικά την θεραπεία του καρκίνου. Για το λόγο αυτό ο οδοντίατρος θα πρέπει να έχει βασικές γνώσεις πάνω στην θεραπεία του καρκίνου ώστε να μπορεί να αντιμετωπίζει τέτοιους ασθενείς σε συνεννόηση πάντα με τον ειδικό ιατρό έτσι ώστε να επέλθουν τα επιθυμητά αποτελέσματα^{79,80}.

Βιβλιογραφία

- 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.
- Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage: a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol*. 2004 Jun; 31(3 Suppl 8):35-44.
- Redding SW. Oral complications of cancer therapy. *Tex Med*. 2003 May; 99(5):54-7.
- Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. Mechanisms for radiation-induced oral mucositis and the consequences. *Cancer Nurs*. 2003 Jun; 26(3):222-9.
- Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(3):199-212.
- Harrison JS, Dale RA, Haveman CW, Redding SW. Oral complications in radiation therapy. *Gen Dent*. 2003 Nov-Dec; 51(6):552-60; quiz 561.
- Epstein JB, Gorsky M, Guglietta A, Le N, Sonis ST. The correlation between epidermal growth factor levels in saliva and the severity of oral mucositis during oropharyngeal radiation therapy. *Cancer*. 2000 Dec 1; 89(11):2258-65.
- Jellema AP, Doornaert P, Slotman BJ, Rene Leemans C, Langendijk JA. Does radiation dose to the salivary glands and oral cavity predict patient-rated xerostomia and sticky saliva in head and neck cancer patients treated with curative radiotherapy? *Radiother Oncol*. 2005 Nov; 77(2):164-71. Epub 2005 Oct 26.
- Nagler RM. Effects of head and neck radiotherapy on major salivary glands-animal studies and human implications. *In Vivo*. 2003 Jul-Aug; 17(4):369-75.
- Huber MA, Terezhalmay GT. The head and neck radiation oncology patient. *Quintessence Int*. 2003 Oct; 34(9):693-717.
- Shih A, Miaskowski C, Dodd MJ, Stotts NA, MacPhail L. A research review of the current treatments for radiation-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2002 Aug; 29(7):1063-80.
- Redding SW, Haveman CW. Treating the discomfort of oral ulceration resulting from cancer chemotherapy. *Compend Contin Educ Dent*. 1999 Apr; 20(4):389-92, 394, 396.
- Biron P, Sebban C, Gourmet R, Chvetzoff G, Philip I, Blay JY. Research controversies in management of oral mucositis. *Support Care Cancer*. 2000 Jan; 8(1):68-71.
- Wright WE, Haller JM, Harlow SA, Pizzo PA. An oral disease prevention program for patients receiving radiation and chemotherapy. *J Am Dent Assoc*. 1985 Jan; 110(1):43-7.
- Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part 2: diagnosis and management of mucositis. *Head Neck*. 2004 Jan; 26(1):77-84.
- MacCarthy D, Omer O, Nunn J, Cotter E. Oral health needs of the head and neck radiotherapy patient: 1. Epidemiology, effects of radiotherapy and role of the GDP in diagnosis. *Dent Update*. 2005 Nov; 32(9):512-4, 516-8, 521-2.
- Garden AS. Mucositis: current management and investigations. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul; 13(3):267-73.
- 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.
- Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14(3):213-25.
- Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis - causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Nov 1; 18(9):853-74.
- Sprinzi GM, Galvan O, de Vries A, Ulmer H, Gunkel AR, Lukas P et al. Local application of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for the treatment of oral mucositis. *Eur J Cancer*. 2001 Nov; 37(16):2003-9.
- Lakshmi RJ, Alexander M, Kurien J, Mahato KK, Kartha VB. Osteoradionecrosis (ORN) of the mandible: a laser Raman spectroscopic study. *Appl Spectrosc*. 2003 Sep; 57(9):1100-16.
- Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Martin JW. Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Feb; 62(2):139-44.
- Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Jun; 32(3):289-95.
- Cheng SJ, Lee JJ, Ting LL, Tseng IY, Chang HH, Chen HM et al. A clinical staging system and treatment guidelines for maxillary osteoradionecrosis in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1; 64(1):90-7.
- Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*. 2005 Nov; 32(11):1123-8.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005

- Nov; 63(11):1567-75.
28. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*. 2005 Nov; 32(11):1123-8.
 29. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005 Jul 1; 104(1):83-93.
 30. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 May; 62(5):527-34.
 31. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med*. 2005 Nov; 34(10):613-7.
 32. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck*. 2003 Mar; 25(3):181-6.
 33. Jolly DE. Osteoradionecrosis, oral health and dental treatment. *Dent Assist*. 2004 Mar-Apr; 73(2):4-7; quiz 8-9.
 34. Adkinson C, Anderson T, Chavez J, Collier R, MacLeod S, Nicholson C et al. Hyperbaric oxygen therapy: a meeting place for medicine and dentistry. *Minn Med*. 2005 Aug; 88(8):42-5.
 35. Tong AC, Leung AC, Cheng JC, Sham J. Incidence of complicated healing and osteoradionecrosis following tooth extraction in patients receiving radiotherapy for treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Aust Dent J*. 1999 Sep; 44(3):187-94.
 36. Vudiniabola S, Pirone C, Williamson J, Goss AN. Hyperbaric oxygen in the prevention of osteoradionecrosis of the jaws. *Aust Dent J*. 1999 Dec; 44(4):243-7.
 37. Chavez JA, Adkinson CD. Adjunctive hyperbaric oxygen in irradiated patients requiring dental extractions: outcomes and complications. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 May; 59(5):518-22; discussion 523-4.
 38. Beer KT, Zehnder D, Lussi A, Greiner RH. Sparing of contralateral major salivary glands has a significant effect on oral health in patients treated with radical radiotherapy of head and neck tumors. *Strahlenther Onkol*. 2002 Dec; 178(12):722-6.
 39. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, Sonis ST, Symonds RP. Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *Lancet Infect Dis*. 2003 Jul; 3(7):405-12.
 40. Dreizen S, Bodey GP, Valdivieso M. Chemotherapy-associated oral infections in adults with solid tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1983 Feb; 55(2):113-20.
 41. Χήνου Ε, Αποσταλακόπουλος Π, Χιώλου Ζ, Γεωργούλη Α, Γολεμάτη Π. Στοματοφαρυγγική καντιντίαση σε ασθενείς υπό αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία. *Ελληνική Ογκολογία* 2005, 41:263-7.
 42. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc*. 2003 Oct; 69(9):585-90.
 43. McCarthy GM, Skillings JR. Orofacial complications of chemotherapy for breast cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 Aug; 74(2):172-8.
 44. Reynolds MA, Minah GE, Peterson DE, Weikel DS, Williams LT, Overholser CD et al. Periodontal disease and oral microbial successions during myelosuppressive cancer chemotherapy. *J Clin Periodontol*. 1989 Mar; 16(3): 185-9.
 45. Epstein JB, Lunn R, Le N, Stevenson-Moore P. Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Dec; 86(6):673-7.
 46. Marques MA, Dib LL. Periodontal changes in patients undergoing radiotherapy. *J Periodontol*. 2004 Sep; 75(9):1178-87.
 47. Khan SA, Wingard JR. Infection and mucosal injury in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2001; (29):31-6.
 48. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, Kaban LB, Sonis ST. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer*. 1998 Jun 1; 82(11):2275-81.
 49. 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.
 50. Raber-Durlacher JE, Epstein JB, Raber J, van Dissel JT, van Winkelhoff AJ, Guiot HF et al. Periodontal infection in cancer patients treated with high-dose chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2002 Sep; 10(6): 466-73. Epub 2002 Mar 23.
 51. Meunier-Carpentier F. Treatment of mycoses in cancer patients. *Am J Med* 1983; 74:74-9
 52. Dreizen S, McCredie KB, Keating MJ, Bodey GP. Oral infections associated with chemotherapy in adults with acute leukemia. *Postgrad Med*. 1982 Jun; 71(6):133-8, 143-6.
 53. Overholser CD, Peterson DE, Williams LT, Schimpff SC. Periodontal infection in patients with acute nonlymphocyte leukemia. Prevalence of acute exacerbations. *Arch Intern Med*. 1982 Mar; 142(3):551-4.
 54. Pfaller MA, Jones RN, Marshall SA, Edmond MB, Wenzel RP. Nosocomial streptococcal blood stream infections in the SCOPE Program: species occurrence and antimicrobial resistance. The SCOPE Hospital Study Group. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1997 Dec; 29(4): 259-63.
 55. Gonzalez-Barca E, Carratala J, Mykietiuik A, Fernandez-Sevilla A, Gudiol F. Predisposing factors and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in neutropenic patients with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 Feb; 20(2):117-9.
 56. Classen DC, Burke JP, Ford CD, Evershed S, Aloia MR, Wilfahrt JK et al. *Streptococcus mitis* sepsis in bone marrow transplant patients receiving oral antimicrobial prophylaxis. *Am J Med*. 1990 Oct; 89(4):441-6.
 57. Muroño K, Hirano Y, Koyano S, Ito K, Fujieda K. Molec-

- ular comparison of bacterial isolates from blood with strains colonizing pharynx and intestine in immunocompromised patients with sepsis. *J Med Microbiol.* 2003 Jun; 52(Pt 6):527-30.
58. Okamoto Y, Ribeiro RC, Srivastava DK, Shenep JL, Pui CH, Razzouk BI. Viridans streptococcal sepsis: clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Sep; 25(9):696-703.
59. Weisman SJ, Scoopo FJ, Johnson GM, Altman AJ, Quinn JJ. Septicemia in pediatric oncology patients: the significance of viridans streptococcal infections. *J Clin Oncol.* 1990 Mar;8(3):453-9.
60. Redding SW, Marr KA, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF. *Candida glabrata* sepsis secondary to oral colonization in bone marrow transplantation. *Med Mycol.* 2004 Oct; 42(5):479-81.
61. Yoo JH, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Shin WS, Min WS et al. Prognostic factors influencing infection-related mortality in patients with acute leukemia in Korea. *J Korean Med Sci.* 2005 Feb; 20(1):31-5.
62. Stoopler ET, Greenberg MS. Update on herpesvirus infections. *Dent Clin North Am.* 2003 Jul; 47(3):517-32.
63. Zaia JA Forman SJ. Cytomegalovirus infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am.* 1995 Dec; 9(4):879-900.
64. Gabriel DA, Shea T, Olajida O, Serody JS, Comeau T. The effect of oral mucositis on morbidity and mortality in bone marrow transplant. *Semin Oncol.* 2003 Dec; 30(6 Suppl 18):76-83.
65. Allard WF, el-Akkad S, Chatmas JC. Obtaining pre-radiation therapy dental clearance. *J Am Dent Assoc.* 1993 Jun; 124(6):88-91.
66. Yusof ZW, Bakri MM. Severe progressive periodontal destruction due to radiation tissue injury. *J Periodontol.* 1993 Dec; 64(12):1253-8.
67. Rojas de Morales T, Zambrano O, Rivera L, Navas R, Chaparro N, Bernardoni C et al. Oral-disease prevention in children with cancer: testing preventive protocol effectiveness. *Med Oral.* 2001 Nov-Dec; 6(5):326-34.
68. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, Laplanche A, Margainmaud JP, Hayat M. Prevention of oral mucositis, in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Europ J B Cancer Oral Oncol* 1994; 30B(2):93-7.
69. Slots J. Update on general health risk of periodontal disease. *Int Dent J.* 2003; 53 Suppl 3:200-7.
70. Bodmann KF. Current guidelines for the treatment of severe pneumonia and sepsis. *Chemotherapy.* 2005 Aug; 51(5):227-33.
71. Klastersky J. Empirical treatment of sepsis in neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2000 Oct; 16(2):131-3.
72. Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Jul; 44(7):1887-93.
73. Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Aug; 96(2):154-63.
74. Kageyama S, Masuya M, Tanaka I, Oka K, Morita K, Tamaki S et al. Plasma concentration of itraconazole and its antifungal prophylactic efficacy in patients with neutropenia after chemotherapy for acute leukemia. *J Infect Chemother.* 1999 Dec; 5(4):213-216.
75. Springer IN, Niehoff P, Warnke PH, Bocek G, Kovacs G, Suhr M et al. Radiation caries--radiogenic destruction of dental collagen. *Oral Oncol.* 2005 Aug; 41(7):723-8.
76. Chen CF, Wang RH, Cheng SN, Chang YC. Assessment of chemotherapy-induced oral complications in children with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2004 Jan; 21(1):33-9.
77. Wilson J, Rees JS. The dental treatment needs and oral side effects of patients undergoing outpatient cancer chemotherapy. *Eur J Prosthodont Restor Dent.* 2005 Sep; 13(3):129-34.
78. Sadler GR, Stoudt A, Fullerton JT, Oberle-Edwards LK, Nguyen Q, Epstein JB. Managing the oral sequelae of cancer therapy. *Medsurg Nurs.* 2003 Feb; 12(1):28-36.
79. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. *J Can Dent Assoc.* 2003 Oct; 69(9):585-90.
80. Dale RA, Harrison JS, Redding SW. Oral complications in cancer chemotherapy, cancer incidence, and mortality in the U.S. *Gen Dent.* 2004 Jan-Feb; 52(1):64-71; quiz 72.