



**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΠΟ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΕΛΠΙΔΑ Α. ΧΑΝ
ΜΑΡΙΑΝΝΑ ΚΕΡΧΑΝΑΤΖΙΔΟΥ**

ΕΠΙΒΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ/ΤΡΙΑ: ΛΑΒΔΑΝΙΤΗ ΜΑΡΙΑ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2018

**ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΠΟ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Dr Τσαλογλίδου Αρετή: *Επίκουρος Καθηγήτρια*

Dr Κουκουρικός Κωνσταντίνος: *Καθηγητής Εφαρμογών*

Dr Λαβδανίτη Μαρία: *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια*

Πίνακας περιεχομένων

Πρόλογος.....	7
Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 1 Ανατομία και Φυσιολογία του δέρματος.....	9
Εισαγωγή.....	9
1. Το ανθρώπινο δέρμα.....	9
2. Η επιδερμίδα.....	10
2.1 Κερατινοκύτταρα.....	10
2.2 Η βασική στοιβάδα.....	11
2.3 Η ακανθωτή στιβάδα.....	12
2.4 Η κοκκώδες στοιβάδα.....	13
2.5 Η κεράτινη στοιβάδα.....	13
3. Η ρύθμιση του επιδερμικού πολλαπλασιασμού των κυττάρων και η διαφοροποίηση του.....	14
4. Μη κερατινοποιημένα κύτταρα της επιδερμίδας.....	16
4.1 Το μελανοκύτταρο.....	16
4.2 Τα κύτταρα Merkel.....	17
4.3 Τα κύτταρα Langerhans.....	17
5. Η δερματική-επιδερμική σύνδεση.....	18
6. Οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες.....	18
7. Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες.....	19
8. Οι θύλακες των τριχών.....	19
9. Σμηγματογόνοι αδένες.....	22
10. Τα νύχια.....	23
11. Το χόριο.....	23
12. Το δερματικό αγγειακό σύστημα.....	25
13. Οι μύες του προσώπου.....	26
14. Οι νευρικές απολήξεις στο δέρμα.....	26

15. Τα μαστοκύτταρα.....	27
16. Το υποδόριο λίπος.....	28
Συμπεράσματα.....	28
Κεφάλαιο 2 Χημειοθεραπεία - δερματική τοξικότητα και ο ρόλος του νοσηλευτή.....	29
Εισαγωγή.....	29
1. Η βιολογία του καρκίνου.....	29
2. Αίτια του καρκίνου.....	30
3. Η μετάσταση του καρκίνου.....	31
4. Οι χημειοθεραπείες ως μέθοδος αντιμετώπισης του καρκίνου.....	31
5. Οι στόχοι της χημειοθεραπείας.....	32
6. Τύποι φαρμάκων χημειοθεραπείας.....	33
6.1 Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες.....	33
6.2 Οι Αντιμεταβολίτες.....	34
7. Αντιβιοτικά για αντιμετώπιση των όγκων.....	34
7.1 Ανθρακυκλίνες.....	34
7.2 Αναστολείς της τοποϊσομεράσης.....	35
7.3 Οι μιτωτικοί αναστολείς.....	35
7.4 Τα Κορτικοστεροειδή.....	36
7.5 Διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα.....	36
7.6 Άλλοι τύποι φαρμάκων κατά του καρκίνου.....	36
8. Στοχευμένες θεραπείες.....	38
8.1 Παράγοντες διαφοροποίησης.....	38
8.2 Θεραπεία Ορμόνης.....	38
9. Ανεπιθύμητες παρενέργειες.....	39
10. Τοξικότητα του δέρματος.....	43
11. Κοινοί τύποι τοξικότητας του δέρματος.....	43
11.1 Βλεννογονίτιδα.....	43

11.2 Αλωπεκία.....	44
11.3 Εξαγγειώσεις.....	45
11.4 Αντιδράσεις υπερευαισθησίας.....	46
11.5 Κάποιες συγκεκριμένες επιπλοκές.....	46
11.6 Τοξικό ερύθημα.....	47
11.7 Δερματική υπέρχρωση.....	49
11.8 Άλλα ερυθρήματα.....	50
12. Η σημασία των νοσηλευτών στις χημειοθεραπευτικές κλινικές.....	51
12.1 Η ανάγκη εξαγωγής των κατάλληλων πληροφοριών από τους ασθενείς.....	53
12.2 Η διαδικασία παροχής πληροφοριών.....	54
Συμπεράσματα.....	56
Κεφάλαιο 3 Το δέρμα μετά την ακτινοθεραπεία.....	57
Εισαγωγή.....	57
1. Η τοξικότητα του ακτινοβολούμενου δέρματος.....	57
2. Βιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις αντιδράσεις του δέρματος.....	58
2.1 Ραδιοβιολογία τραυματισμών από ακτινοβολία.....	59
3. Τρόποι εμφάνισης της τοξικότητας του ακτινοβολούμενου δέρματος.....	60
3.1 Διαταραχές χρωματισμού.....	62
3.2 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ακτινικής δερματίτιδας.....	66
3.3 Το σύνδρομο δερματικής ακτινοβολίας.....	67
3.4 Ακτινική Δερματίτιδα.....	68
4. Η αξιολόγηση της τοξικότητας του ακτινοβολούμενου δέρματος.....	69
5. Φλεγμονώδη αντίδραση.....	71
6. Νοσηλευτική Φροντίδα -Γενικές Οδηγίες.....	71
6.1 Περιποίηση τραύματος.....	73
6.2 Πρακτικές διαχείρισης συμπτωμάτων.....	74
6.3 Γενικές οδηγίες για την μείωση και αντιμετώπιση των δερματικών αντιδράσεων.....	76

6.4 Εγκεκριμένα σκευάσματα από τον FDA.....	78
7. Συμπέρασμα.....	81
Κεφάλαιο 4 Η δερματική τοξικότητα μετά από στοχευμένες θεραπείες και ανοσοθεραπείες.....	82
Εισαγωγή.....	82
1. Στοχευμένες θεραπείες.....	82
1.1 Βιολογία της Στοχευμένης Θεραπείας.....	83
1.2 Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR).....	84
1.3 Ανεπιθύμητες επιδράσεις της αναστολής του EGFR.....	84
1.4 Παθοφυσιολογία του δέρματος μετά τη μεσολάβηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων.....	85
1.5 Περιγραφή και συχνότητα εμφάνισης δερματικών εξανθημάτων με τη μεσολάβηση του EGFR mAb.....	85
1.6 Χρονική γραμμή εξανθήματος δέρματος.....	86
2. Συστάσεις για τη φροντίδα του εξανθήματος του δέρματος.....	86
3. Ανοσοθεραπείες.....	87
3.1 Ο ρόλος των κυττάρων στην ανοσοθεραπεία.....	88
4. Οι κύριες στρατηγικές ανοσοθεραπείας.....	88
του καρκίνου.....	88
4.1 Παθητική ανοσοθεραπεία του καρκίνου.....	89
4.2 Ενεργός ανοσοθεραπεία του καρκίνου.....	90
5. Ο ρόλος του νοσηλευτή στη φροντίδα του τοξικού δέρματος από την ανοσοθεραπεία και τις στοχευμένες θεραπείες.....	90
6. Συμπεράσματα.....	91
7. Επίλογος.....	92
Βιβλιογραφία.....	94

Πρόλογος

Ο καρκίνος αποτελεί μια πολυδιάστατη νόσο που έχει προβληματίσει αρκετά την ακαδημαϊκή κοινότητα από διάφορες οπτικές μέσα στα χρόνια. Στις ιάσιμες περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο έχουν παρατηρηθεί πολλές επιπλοκές που συνοδεύουν τις εκάστοτε θεραπείες ως μια μορφή παρενέργειας. Στις περιπτώσεις έκθεσης ασθενών σε χημειοθεραπευτικές και ακτινοθεραπευτικές αγωγές έχει παρατηρηθεί η δημιουργία μιας εκτεταμένης τοξικότητας στο ανθρώπινο δέρμα και μια σειρά ανεπιθύμητων παθολογικών καταστάσεων σαν αποτέλεσμα αυτής της τοξικότητας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει την δημιουργία αυτής της τοξικότητας και τους παράγοντες που την επηρεάζουν. Πολύ σημαντικό είναι να διερευνηθεί επίσης ο ρόλος του νοσηλευτή σε όλη αυτή την διαδικασία, καθώς και το όφελος που μπορεί να προκύψει για τον ασθενή. Η παράθεση αυτή των πληροφοριών μέσα από την ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας θα αποτελέσει μια προσφορά στην ακαδημαϊκή κοινότητα μιας και θα έχει καταφέρει να μαζέψει σε ένα σημείο πολλές πληροφορίες που δεν έχουν παρουσιαστεί με τόσο οργανωμένο τρόπο στο παρελθόν.

Εισαγωγή

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, και αντιπροσωπεύει περίπου το 15% του συνολικού σωματικού βάρους ενός ενήλικα. Εκτελεί πολλές ζωτικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας του οργανισμού από εξωτερικούς φυσικούς, χημικούς και βιολογικούς κινδύνους, καθώς βοηθάει στην πρόληψη της υπερβολικής απώλειας νερού από το σώμα και παίζει σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της θερμοκρασίας. Το δέρμα είναι συνεχές, με τις βλεννώδεις μεμβράνες να καλύπτουν την επιφάνεια του σώματος. Ο καρκίνος αποτελεί μια περίπλοκη νόσο η οποία πολλές φορές μπορεί να καταπολεμηθεί με χημειοθεραπευτικές και ακτινοθεραπευτικές μεθόδους. Σε αρκετές περιπτώσεις παρατηρείται ότι στους ασθενείς μετά από τέτοιες θεραπείες δημιουργούνται κάποιες επιπλοκές, οι οποίες σχετίζονται με τοξικότητα στο δέρμα, δημιουργώντας έτσι ένα εύρος κινδύνων. Στην παρούσα εργασία θα αναλυθεί η δερματολογική τοξικότητα σε περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο που τους χορηγήθηκε χημειοθεραπευτική αγωγή. Στο πρώτο κεφάλαιο θα γίνει αναφορά της φυσιολογίας και της ανατομίας του δέρματος, μέσω ανάλυσης των δομικών του συστατικών και των στρώσεων του. Στο δεύτερο κεφάλαιο θα αναλυθεί η δερματολογική τοξικότητα που προκαλείται από τις χημειοθεραπείες σε ασθενής με καρκίνο. Θα γίνει αναφορά σε όλες τις πιθανές αντιδράσεις του δέρματος κατά την χορήγηση των συγκεκριμένων φαρμάκων. Στη συνέχεια θα προσεγγιστεί ο ρόλος του νοσηλευτή και η σημασία του τόσο για την πρόληψη καταστάσεων δερματολογικής τοξικότητας του ασθενή αλλά και αντιμετώπισή του στην περίπτωση που εμφανιστεί.

Κεφάλαιο 1 Ανατομία και Φυσιολογία του δέρματος

Εισαγωγή

Προκειμένου να διερευνηθεί το θέμα της δερματικής τοξικότητας του δέρματος σε ασθενής με καρκίνο μετά από την εφαρμογή χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας, είναι πολύ βασικό να γίνει μια περιγραφή τόσο της ανατομίας αλλά και της φυσιολογίας του δέρματος. Στο κεφάλαιο αυτό θα αναλυθούν τα βασικά δομικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου δέρματος. Η ανάλυση ξεκινάει εξετάζοντας τα τρία στρώματα του δέρματος δηλαδή την επιδερμίδα, το χόριο και τον υποδόριο ιστό. Στην συνέχεια εξετάζονται οι τέσσερις στοιβάδες της επιδερμίδας, οι οποίες αναφορικά είναι η βασική στιβάδα κυττάρων (stratum germinativum), η ακανθωτή στιβάδα (stratum spinosum), η κοκκώδη στιβάδα (stratum granulosum) και η κεράτινη στιβάδα (stratum corneum). Οι στοιβάδες αυτές αναλύονται και διαχωρίζονται σε επίπεδο κυττάρων αλλά και σε επίπεδο λειτουργιών. Ακολουθεί η ανάλυση της διαδικασίας αναδημιουργίας των κυττάρων της επιδερμίδας ώστε να διατηρούν σταθερό αριθμό αλλά και οι διαδικασίες που ρυθμίζουν τις αλληλεπιδράσεις και τις συνδέσεις μεταξύ των επιδερμικών κυττάρων. Πολύ σημαντικό σημείο επίσης που αναλύεται είναι η δερμική-επιδερμική σύνδεση. Τέλος γίνεται αναφορά για το δερματικό αγγειακό σύστημα τους μύες του προσώπου, τις νευρικές απολήξεις στο δέρμα και το υποδόριο λίπος.

1. Το ανθρώπινο δέρμα

Το δέρμα αποτελείται από τρία στρώματα: την επιδερμίδα, το χόριο και τον υποδόριο ιστό. Το εξωτερικό επίπεδο, η επιδερμίδα, αποτελείται από έναν συγκεκριμένο σχηματισμό κυττάρων γνωστών ως κερατινοκύτταρα, τα οποία λειτουργούν και συνθέτουν την κερατίνη, μία μακρική νηματοειδή πρωτεΐνη που δημιουργείται για προστατευτικούς σκοπούς. Το μεσαίο στρώμα, το χόριο ή χόριο, αποτελείται βασικά από την ινώδη δομική πρωτεΐνη που είναι γνωστή ως κολλαγόνο (Derler & Gerhardt, 2012). Το χόριο βρίσκεται στον υποδόριο ιστό, ή papillary dermis, που περιέχει μικρούς λοβούς λιπιδίων γνωστούς ως λιποκύτταρα. Το πάχος αυτών των στρωμάτων ποικίλλει σημαντικά, ανάλογα με τη γεωγραφική θέση στην ανατομία του σώματος. Το βλέφαρο, για παράδειγμα, έχει το λεπτότερο στρώμα της επιδερμίδας, το οποίο είναι μικρότερο από 0,1 mm, ενώ οι παλάμες και τα πέλματα των ποδιών έχουν το παχύτερο επιδερμικό στρώμα, το οποίο είναι περίπου 1,5 mm. Η επιδερμίδα έχει μεγαλύτερο πάχος στην πλάτη, όπου είναι 30-40 φορές παχύτερη από την υπερκείμενη επιδερμίδα (James, Berger, & Elston, 20

2. Η επιδερμίδα

Η επιδερμίδα είναι μια στρωματοποιημένη ακανθωτή στρώση επιθηλίου που αποτελείται κυρίως από δύο τύπους κυττάρων: τα κερατινοκύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα. Τα κερατινοκύτταρα διαφέρουν από τα «διαυγή» δενδριτικά κύτταρα λόγω ότι σε αυτά παρατηρούνται ενδοκυτταρικές γέφυρες και μεγάλες ποσότητες κυτταροπλάσματος. Η επιδερμίδα φιλοξενεί και άλλους πληθυσμούς κυττάρων, όπως τα μελανοκύτταρα, τα κύτταρα Langerhans και τα κύτταρα Merkel. Η επιδερμίδα συνήθως διαιρείται σε τέσσερα στρώματα σύμφωνα με τη μορφολογία και τη θέση των κερατινοκυττάρων καθώς διαφοροποιούνται σε κερατινοκύτταρα, συμπεριλαμβανομένης της βασικής στιβάδας κυττάρων (stratum germinativum), της ακανθωτής στιβάδας (stratum spinosum), της κοκκώδης στιβάδας (stratum granulosum) της κεράτινης στιβάδας (stratum corneum) (Mogensen et al., 2008). Τα χαμηλότερα τρία στρώματα που συνθέτουν τα ζωντανά, πυρηνικά κύτταρα της επιδερμίδας αναφέρονται μερικές φορές ως το stratum malpighii και rete malpighii. Η επιδερμίδα είναι μια στρώση που ανανεώνεται συνεχώς και οδηγεί σε παράγωγες δομές, όπως οι βλεφαρίδες, τα νύχια και οι αδένες που εκκρίνουν τον ιδρώτα. Τα βασικά κύτταρα της επιδερμίδας υφίστανται κύκλους πολλαπλασιασμού και παρέχουν την ανανέωση της εξωτερικής επιδερμίδας. Η επιδερμίδα είναι ένας δυναμικός ιστός στον οποίο τα κύτταρα βρίσκονται συνεχώς σε ασύγχρονη κίνηση, καθώς οι διαφορετικοί κυτταρικοί πληθυσμοί έρχονται σε επαφή μεταξύ τους αλλά και με άλλα κύτταρα όπως τα μελανοκύτταρα και τα κύτταρα Langerhans καθώς κινούνται προς την επιφάνεια του δέρματος (Derler & Gerhardt, 2012).

2.1 Κερατινοκύτταρα

Τουλάχιστον το 80% των κυττάρων στην επιδερμίδα είναι τα εκτοδερματικά συμπληρωματικά κερατινοκύτταρα. Η διαδικασία διαφοροποίησης που εμφανίζεται καθώς τα κύτταρα μεταναστεύουν από το βασικό στρώμα στην επιφάνεια του δέρματος οδηγεί σε κερατινοποίηση, μια διαδικασία στην οποία τα κερατινοκύτταρα περνούν πρώτα μέσω μιας συνθετικής και στη συνέχεια μιας αποικοδομητικής φάσης. Στη συνθετική φάση, το κύτταρο συσσωρεύει ένα κυτταροπλασματικό απόθεμα κερατίνης, ένα ινώδες ενδιάμεσο νήμα σε ελικοειδούς σχήματος που χρησιμεύει ως τμήμα του κυτταροσκελετού του κυττάρου (James, Berger, & Elston, 2006). Οι

δέσμες αυτών των νημάτων κερατίνης συγκλίνουν και φθάνουν στη μεμβράνη του πλάσματος σχηματίζοντας τις πλάκες ενδοκυτταρικής προσκόλλησης γνωστές ως δεσμοσώματα. Κατά τη διάρκεια της φάσης αποικοδόμησης της κερατινοποίησης, τα κυτταρικά οργανίδια χάνονται, τα περιεχόμενα του κυττάρου ενοποιούνται σε ένα μίγμα νημάτων και άμορφων κυττάρων και το κύτταρο τελικά είναι γνωστό ως κεράτινο κύτταρο. Η διαδικασία ωρίμανσης με αποτέλεσμα τον κυτταρικό θάνατο είναι γνωστή ως τερματική διαφοροποίηση (Chu, 2008).

2.2 Η βασική στριβάδα

Η βασική στριβάδα γνωστή και ως *stratum germinativum*, περιέχει κερατινοκύτταρα σε σχήμα στήλης που προσκολλώνται στη ζώνη της μεμβράνης βάσης με τον μακρύ άξονά τους κάθετο προς το χόριο. Αυτά τα βασικά κύτταρα σχηματίζουν ένα μόνο στρώμα και προσκολλώνται το ένα στο άλλο καθώς και σε περισσότερα επιφανειακά πλακώδη κύτταρα μέσω δεσμοσωματικών συνδέσεων. Άλλα διακριτικά χαρακτηριστικά των βασικών κυττάρων είναι οι ωοειδείς ή επιμήκεις πυρήνες τους και η παρουσία χρωστικής μελανίνης που μεταφέρεται από τα παρακείμενα μελανοκύτταρα (Venus, Waterman&McNab, 2010). Το βασικό στρώμα είναι η κύρια θέση των μιτωτικών ενεργών κυττάρων στην επιδερμίδα που δημιουργούν κύτταρα των εξωτερικών επιδερμικών στρωμάτων. Ωστόσο, δεν έχουν όλα τα βασικά κύτταρα τη δυνατότητα να χωριστούν (McClafferty, Hendry&Farley, 2012). Τα επιδερμικά βλαστικά κύτταρα στο βασικό στρώμα είναι κλωνογόνα κύτταρα με μεγάλη διάρκεια ζωής που εξελίσσονται πολύ αργά στον κυτταρικό κύκλο υπό κανονικές συνθήκες. Οι υπερπλασιογονικές καταστάσεις, όπως ο τραυματισμός, μπορούν να αυξήσουν τον αριθμό κυκλικών κυττάρων στην επιδερμίδα, διεγείροντας τη διαίρεση των βλαστικών κυττάρων. Η βλάβη του DNA που προκαλείται από καρκινογόνους παράγοντες μπορεί να μεταλλάξει μηχανισμούς πολλαπλασιασμού των κυττάρων και μπορεί επίσης να επηρεάσει τον ρυθμό κυτταρικής διαίρεσης. Η μετανάστευση ενός βασικού κυττάρου από το βασικό στρώμα στο κερατινοποιημένο στρώμα στους ανθρώπους διαρκεί τουλάχιστον 14 ημέρες και η μεταφορά μέσω του κερατινοποιημένου στρώματος στην εξωτερική επιδερμίδα απαιτεί άλλες 14 ημέρες (Khavkin&Ellis, 2011).

2.3 Η ακανθωτή στιβάδα

Η επικάλυψη της βασικής στιβάδας των κυττάρων είναι ένα στρώμα της επιδερμίδας που έχει πάχος 5-10 κύτταρα και είναι γνωστό ως ακανθωτή στιβάδα. Η ακανθωτή στιβάδα αποτελείται από μια ποικιλία κυττάρων που διαφέρουν ως προς το σχήμα, τη δομή και τις υποκυτταρικές ιδιότητες ανάλογα με τη θέση τους. Τα κύτταρα Suprabasal spinous, για παράδειγμα, είναι πολυεδρικού σχήματος και έχουν στρογγυλό πυρήνα, ενώ τα κύτταρα των ανώτερων στρωμάτων της ακανθωτής στιβάδας είναι γενικά μεγαλύτερα σε μέγεθος, γίνονται πιο επίπεδα καθώς ωθούνται προς την επιφάνεια του δέρματος και περιέχουν ελασματοειδείς κόκκους (Venus, Waterman & McNab, 2010). Τα Lamellar granules είναι οργανίδια με μεμβράνη που περιέχουν γλυκοπρωτεΐνες, γλυκολιπίδια, φωσφολιπίδια, ελεύθερες στερόλες και έναν αριθμό υδρολάσεων οξέος, συμπεριλαμβανομένων λιπάσεων, πρωτεασών, όξινων φωσφατασών και γλυκοσιδάσεων. Η αφθονία των υδρολυτικών ενζύμων υποδηλώνει ότι τα Lamellar granules είναι ένας τύπος λυσοσώματος. Αν και τα Lamellar granules είναι κατά κύριο λόγο δραστικά στα κύτταρα στη επιφάνεια μεταξύ των κοκκωδών και των κεράτινων στρωμάτων, λειτουργούν επίσης σε κύτταρα της ανώτερης σπειροειδούς στιβάδας για να μεταφέρουν έναν αριθμό λιπιδίων κερατίνης στιβάδας στον ενδοκυτταρικό χώρο (Chu, 2008). Οι ενδοκυτταρικοί χώροι μεταξύ των σπειροειδών κυττάρων γεφυρώνονται από πολλά δεσμοσώματα που προάγουν τη μηχανική σύζευξη μεταξύ των κυττάρων της επιδερμίδας και παρέχουν αντίσταση στις σωματικές καταπονήσεις. Οργανωμένα συγκεντρωτικά γύρω από τον πυρήνα, τα νημάτια κερατίνης στο κυτταρόπλασμα δεσμεύονται σε δεσμοσωματικές πλάκες στο ένα άκρο και παραμένουν ελεύθερα στο τέλος πιο κοντά στον πυρήνα. Οι δεσμοσωματικές πλάκες αποτελούνται από έξι πολυπεπτίδια που βρίσκονται στην κυτταροπλασματική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης και τα οποία είναι σημαντικά στη ρύθμιση του ασβεστίου που απαιτείται για την δεσμοσωματική συναρμολόγηση και συντήρηση. Οι διακλαδώσεις είναι ένας άλλος τύπος σύνδεσης μεταξύ των επιδερμικών κυττάρων. Ουσιαστικά σχηματίζοντας ένα διακυτταρικό πόρο, οι συνδέσεις αυτές επιτρέπουν την φυσιολογική επικοινωνία μέσω χημικών σημάτων που είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού, ανάπτυξης και διαφοροποίησης του (McLafferty, Hendry & Farley, 2012).

2.4 Η κοκκώδης στοιβάδα

Το πιο επιφανειακό στρώμα της επιδερμίδας που περιέχει ζωντανά κύτταρα, είναι η κοκκώδης στιβάδα, αποτελείται από πεπλατυσμένα κύτταρα που περιέχουν άφθονους κόκκους κερατοϋαλίνης στο κυτταρόπλασμα τους. Αυτά τα κύτταρα είναι υπεύθυνα για την περαιτέρω σύνθεση και τροποποίηση των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην κερατινοποίηση. Το κοκκώδες στρώμα ποικίλλει σε πάχος και εξαρτάται από το πάχος της κεράτινης στιβάδας. Για παράδειγμα, κάτω από τις λεπτές περιοχές της κεράτινης στιβάδας, το κοκκώδες στρώμα μπορεί να έχει πάχος μόνο 1-3 κυτταρικά στρώματα, ενώ κάτω από τις παλάμες των χεριών και των πελμάτων των ποδιών το κοκκώδες στρώμα μπορεί να είναι 10 φορές το πάχος που αναφέρθηκε προηγουμένως. Ένα πολύ λεπτό κοκκώδες στρώμα μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη παρακεράτωση, με αποτέλεσμα την ψωρίαση (Murphy, 1997).

Οι κόκκοι κερατοϋαλίνης είναι βαθιά βασιόφιλοι και ακανόνιστοι ως προς το σχήμα και το μέγεθός τους και είναι αναγκαίοι στο σχηματισμό αμφοτέρων του interfibillary matrix που συγκρατεί τα νημάτια κερατίνης αλλά και την εσωτερική επένδυση των κερατοειδών κυττάρων. Η ενζυματική δράση των κόκκων κερατοϋαλίνης καταλήγει στην παραγωγή "μαλακής" κερατίνης στην επιδερμίδα με την παροχή περιοδικής κοπής νηματίων κερατίνης. Αντίθετα, τα μαλλιά και τα νύχια δεν περιέχουν κοκκία κερατοϋαλίνης και τα τονοϊβρίλιακά νήματα που διασχίζουν το κυτταρόπλασμα των κυττάρων γίνονται πιο σκληρά λόγω της ενσωμάτωσης δισουλφιδικών δεσμών, δημιουργώντας «σκληρή» κερατίνη σε αυτές τις δομές (McClafferty, Hendry & Farley, 2012). Τα λυσοσωμικά ένζυμα που υπάρχουν μόνο σε μικρές ποσότητες στη βασική και στην ακανθωτή στιβάδα βρίσκονται σε υψηλά επίπεδα στο κοκκώδες στρώμα, επειδή το κοκκώδες στρώμα είναι μια κερατογενής ζώνη της επιδερμίδας. Εκεί η διάλυση των κυτταρικών οργανιδίων γίνεται καθώς τα κύτταρα του κοκκώδους στρώματος υφίστανται μια απότομη τερματική διαδικασία διαφοροποίησης σε ένα κεράτινο κύτταρο της κεράτινης στιβάδας (Kolarsick, Kolarsick & Goodwin, 2011).

2.5 Η κεράτινη στοιβάδα

Τα κύτταρα της κεράτινης στοιβάδας παρέχουν μηχανική προστασία στην επιδερμίδα και ένα φράγμα για την αποφυγή απώλειας νερού αλλά και σαν ένα τείχος προστασίας στην περίπτωση εισβολής από ξένες ουσίες. Τα κύτταρα στην συγκεκριμένη στοιβάδα είναι πλούσια σε πρωτεΐνες

και έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπίδια και περιβάλλονται από μια συνεχή εξωκυτταρική λιπιδική μήτρα. Τα μεγάλα, επίπεδα, πολυεδρικά αυτά κύτταρα έχουν χάσει τους πυρήνες τους κατά τη διάρκεια της τερματικής διαφοροποίησης και θεωρούνται νεκρά (Crichtonetal., 2011) . Οι φυσικές και βιοχημικές ιδιότητες των κυττάρων στην κεράτινη στοιβάδα ποικίλλουν ανάλογα με τη θέση, προκειμένου να προωθηθεί η προς τα έξω απολέπιση τους. Για παράδειγμα, τα κύτταρα στη μέση έχουν πολύ μεγαλύτερη ικανότητα απορροφητικότητας σε νερό από τα βαθύτερα στρώματα λόγω της υψηλής συγκέντρωσης ελεύθερων αμινοξέων που βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του μεσαίου στρώματος. Τα κύτταρα που βρίσκονται πιο βαθιά είναι επίσης πυκνότερα και πιο συμπαγή και εμφανίζουν μεγαλύτερη ποικιλία διακυτταρικών συνδέσεων από τα πιο επιφανειακά στρώματα. Τα δεσμοσώματα υποβάλλονται σε πρωτεολυτική αποικοδόμηση καθώς τα κύτταρα προχωρούν προς τα έξω, συμβάλλοντας στην αποβολή των κερατοειδών κατά την απολέπιση (Venus, Waterman&McNab, 2010).

3. Η ρύθμιση του επιδερμικού πολλαπλασιασμού των κυττάρων και η διαφοροποίηση του

Η επιδερμίδα ως ένας ιστός που έχει την ικανότητα να αναδημιουργείται συνεχώς, πρέπει να διατηρεί σχετικά σταθερό αριθμό κυττάρων καθώς και να ρυθμίζει τις αλληλεπιδράσεις και τις συνδέσεις μεταξύ των επιδερμικών κυττάρων. Οι συμφύσεις μεταξύ των κερατινοκυττάρων, οι αλληλεπιδράσεις των κερατινοκυττάρων και των μεταναστευτικών κυττάρων, η προσκόλληση μεταξύ του βασικού στρώματος και του δέρματος και η διαδικασία της τερματικής διαφοροποίησης για την παραγωγή κερατινοκυττάρων πρέπει να ρυθμίζονται καθώς τα κύτταρα μετακινούνται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης καθώς και καθ 'όλη τη διάρκεια της ζωής τους (Schlegelmilchetal., 2011). Η επιδερμική μορφογένεση και η διαφοροποίηση ρυθμίζονται εν μέρει από το δέρμα, το οποίο παίζει επίσης έναν κρίσιμο ρόλο στη διατήρηση της μεταγεννητικής δομής και λειτουργίας. Η επιδερμική-δερματική διεπαφή είναι επίσης μια σημαντική θέση στην ανάπτυξη επιδερμικών προσθηκών. Η διατήρηση ενός σταθερού επιδερμικού πάχους εξαρτάται επίσης από τις εγγενείς ιδιότητες των επιδερμικών κυττάρων, όπως η ικανότητα να υποβάλλονται σε απόπτωση και προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Η απόπτωση ακολουθεί ένα ομαλό πρότυπο μορφολογικών και βιοχημικών αλλαγών που οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο χωρίς τον τραυματισμό των γειτονικών κυττάρων, όπως συμβαίνει συχνά στη νέκρωση. Αυτός ο σημαντικός ομοιοστατικός μηχανισμός

ρυθμίζεται από έναν αριθμό κυτταρικών σηματοδοτικών μορίων που περιλαμβάνουν ορμόνες, αυξητικούς παράγοντες και κυτοκίνες. Στο δέρμα, η απόπτωση είναι σημαντική στην αναπτυξιακή αναδιαμόρφωση, τη ρύθμιση των αριθμών των κυττάρων και την άμυνα κατά των μεταλλαγμένων, μολυσμένων με ιό ή αλλιώς κατεστραμμένων κυττάρων. Η διαφοροποίηση του τερματικού είναι ένας τύπος απόπτωσης που εξελίχθηκε για να μετατρέψει το κερατινοκύτταρο στο προστατευτικό κερατοκύτταρο. Η διάσπαση της δυναμικής ισορροπίας διατηρώντας το σταθερό επιδερμικό πάχος μπορεί να οδηγήσει σε καταστάσεις όπως η ψωρίαση, ενώ η δυσλειτουργία της απόπτωσης παρατηρείται συχνά στους όγκους του δέρματος (Blanpain&Fuchs, 2009) .

4. Μη κερατινοποιημένα κύτταρα της επιδερμίδας

4.1 Το μελανοκύτταρο

Το μελανοκύτταρο είναι ένα δενδριτικό, συνθετικό κύτταρος που προέρχεται από την νευρική κορυφή και περιορίζεται στο δέρμα κυρίως στο βασικό στρώμα. Έχει διακλαδώσεις στα πιο επιφανειακά στρώματα, οι επεκτάσεις του μελανοκυττάρου έρχονται σε επαφή με τα κερατινοκύτταρα αλλά δεν σχηματίζουν κυτταρικές συνδέσεις. Τα μελανοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της χρωστικής μελανίνης και την μεταφοράς της στα κερατινοκύτταρα. Η μελανίνη παράγεται σε ένα στρογγυλό και μεμβρανώδη οργανίδιο που είναι γνωστό ως μελανόσωμα, μέσω μία σειράυποδοχέων που έχουν την δυνατότητα να σταθεροποιούν τις ορμόνες και να καταλύουν τα ένζυμα ορμονών. Τα μελανοσώματα μετακινούνται στο τελικό στάδιο της διαδικασίας στην περιοχή των μελανοκυττάρων που βρίσκονται πλησιέστερα στην επιφάνεια του δέρματος και μεταφέρονται σε κερατινοκύτταρα (Vachtenheim&Borovanský, 2010). Σε λευκό δέρμα, αυτά τα μελανοσώματα συσσωματώνονται σε μεμβρανικά δεσμευμένα μελανοσωμικά συμπλέγματα που περιέχουν δύο ή τρία μελανοσώματα, ενώ τα μελανοσώματα τείνουν να απομακρύνονται από αυτά τα συμπλέγματα ταχύτερα σε κερατινοκύτταρα ατόμων με πιο σκούρο δέρμα. Ένα δέρμα με περισσότερη ποσότητα χρωστικής υποδηλώνει μεγαλύτερη παραγωγή μελανοσωμάτων στα μελανοκύτταρα, ο υψηλότερος βαθμός μελανώσεως σε κάθε μελανοκύτταρο, σημαίνει ότι το μέγεθος των μελανοσωμάτων είναι μεγαλύτερο, καθώς είναι μεγαλύτερη η ποσότητα διασποράς των μελανοσωμάτων στα κερατινοκύτταρα και παρατηρείται επίσης και ένας μικρότερος ρυθμός αποικοδόμησης των μελανοσωμάτων σε σύγκριση με ένα δέρμα με λιγότερη ποσότητα χρωστικής. Η αυξημένη έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία διεγείρει μια αύξηση της μελανογένεσης και μια αντίστοιχη αύξηση στη μετάλλαξη μελανοσωμάτων σε κερατινοκύτταρα όπου τα μελανοσώματα τελικά θα συσσωματωθούν προς την επιφανειακή πλευρά του πυρήνα. Αυτή η απόκριση, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα το μαύρισμα του δέρματος, αυξάνει την ικανότητα του κυττάρου να απορροφά το φως και έτσι να προστατεύει την γενετική πληροφορία στον πυρήνα από την καταστροφική ακτινοβολία (AlGhamdi, Kumar&Moussa, 2013).

4.2 Τα κύτταρα Merkel

Τα κύτταρα Merkel είναι μηχανικοί υποδοχείς σχήματος ωοειδούς, βραδείας προσαρμογής, τα οποία εντοπίζονται σε θέσεις υψηλής απτικής ευαισθησίας που συνδέονται με τα βασικά κερατινοκύτταρα με δεσμοσωματικές ενώσεις. Τα κύτταρα Merkel βρίσκονται στα δάκτυλα, στα χείλη, στις περιοχές της στοματικής κοιλότητας και στην εξωτερική ρίζα του θύλακα της τρίχας. Σχετικά οι μικρές παραμορφώσεις των συγκεκριμένων κερατινοκυττάρων είναι αρκετά ικανές να προκαλέσουν στα κύτταρα Merkel την έκκριση ενός χημικού σήματος στον αντίστοιχο νευρώνα ο οποίος με την σειρά του μεταδίδει το σήμα στον εγκέφαλο. Η υψηλή συγκέντρωση των κυττάρων Merkel σε ορισμένες περιοχές, όπως τα άκρα των δακτύλων, οδηγεί σε μια υψηλότερη αίσθηση ευκρίνειας και της ευαισθησίας (Maksimovicetal.,2014).

4.3 Τα κύτταρα Langerhans

Τα κύτταρα Langerhans εμπλέκονται σε μια ποικιλία αποκρίσεων των T-κυττάρων. Προερχόμενα από τον μυελό των οστών, αυτά τα κύτταρα μεταναστεύουν σε μια θέση ακόμη πιο έξω από την βασική στοιβάδα της επιδερμίδας κατά το πρώιμο στάδιο της εμβρυϊκής ανάπτυξης και συνεχίζουν να κυκλοφορούν στην επιδερμίδα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Τα κύτταρα είναι δενδριτικά και δεν σχηματίζουν κυτταρικές συνδέσεις με γειτονικά κύτταρα. Τα κύτταρα Langerhans αποτελούν το 2% -8% του συνολικού πληθυσμού επιδερμικών κυττάρων και διατηρούν σχεδόν σταθερούς αριθμούς και κατανομές σε μια συγκεκριμένη περιοχή του σώματος (Nagaoetal., 2009). Στην επιδερμίδα, τα κύτταρα κατανέμονται κυρίως μεταξύ της ακανθωτής και της κοκκώδους στοιβάδας, στην βασική στοιβάδα ο αριθμός των κυττάρων αυτών είναι μικρότερος. Βρίσκονται επίσης και σε άλλα ακανθωτά επιθήλια εκτός από την επιδερμίδα, συμπεριλαμβανομένης της στοματικής κοιλότητας, του οισοφάγου και του κόλπου, καθώς και στα λεμφοειδή όργανα και στο φυσιολογικό δέρμα. Τα κύτταρα Langerhans έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν και να επεξεργάζονται διαλυτά αντιγόνα που βρίσκονται στον επιδερμικό ιστό. Όταν ένα αντιγόνο δεσμευμένο σε μεμβράνη προσλαμβάνεται μέσω ενδοκυττάρωσης, σχηματίζονται κυτταρικοί κόκκοι. Τα περιεχόμενα αυτών των κόκκων μεταφέρονται στα φαγολυσοσώματα στο κυτταρόπλασμα που περιέχει υδρολυτικά ένζυμα παρόμοια με αυτά που βρίσκονται στα μακροφάγα. Στο πρώτο στάδιο της ζωής τους, τα κύτταρα Langerhans είναι ασθενείς διεγέρτες των κυττάρων που δεν προέρχονται από τα T κυττάρα αλλά είναι σε θέση να επεξεργαστούν και να

αφομοιώσουν αντιγόνα. Αργότερα, όταν το κύτταρο έχει καταστεί αποτελεσματικός ενεργοποιητής των Τ κυττάρων, η ενεργοποίηση μέσω επαφής με το αντιγόνο δεν προκαλεί φαγοκυττάρωση αλλά διεγείρει τη μετανάστευση κυττάρων (Ghadially, 2013).

5. Η δερματική-επιδερμική σύνδεση

Η επιφάνεια μεταξύ του χορίου και της επιδερμίδας σχηματίζεται από μια πορώδη μεμβρανική ζώνη που επιτρέπει την ανταλλαγή κυττάρων και υγρών και συγκρατεί τα δύο στρώματα μαζί. Τα βασικά κερατινοκύτταρα είναι τα σημαντικότερα συστατικά των δομών της δερματικής-επιδερμικής σύνδεσης. Οι δερματικοί ινοβλάστες εμπλέκονται επίσης αλλά σε μικρότερο βαθμό (Derler & Gerhardt, 2012). Το Basallamina είναι ένα στρώμα που συντίθεται από βασικά κύτταρα της επιδερμίδας που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου IV καθώς και από αγκύρια ινιδίων (anchoring fibrils) και δερματικών μικροϊνιδίων. Αυτό περιλαμβάνει μια ζώνη που είναι ευδιάκριτη σε ηλεκτρόνια και είναι γνωστή ως lamina lucida καθώς και το lamina densa. Οι μεμβράνες πλάσματος των βασικών κυττάρων συνδέονται με το Basallamina με αιμομυοσώματα που κατανέμουν δυνάμεις εφελκυσμού ή διάτμησης μέσω του επιθηλίου. Η δερματική-επιδερμική σύνδεση ενεργεί ως υποστήριξη της επιδερμίδας, καθιερώνει την κυτταρική πολικότητα και την διαδικασία της ανάπτυξης, κατευθύνει την οργάνωση του κυτταροσκελετού στα βασικά κύτταρα, παρέχει αναπτυξιακά σήματα και λειτουργεί ως ημιπερατό φράγμα μεταξύ των στρωμάτων (Ciarletta & Amar, 2012).

6. Οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες

Οι εκκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες ευθύνονται για τη ρύθμιση της θερμότητας και παρουσιάζονται σε μεγαλύτερο αριθμό στα πέλματα των ποδιών και σε μικρότερο αριθμό στην πλάτη. Οι ιδρωτοποιοί αδένες προέρχονται από μια ζώνη επιθηλιακών κυττάρων που αναπτύσσονται κάτω από την επιδερμική επιφάνεια. Αυτή η σωληνοειδής δομή τροποποιείται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης για να παραχθούν τα τρία σύνθετα στοιχεία του ενδοκρινή ιδρωτοποιού συστήματος, τα οποία είναι ο ενδοδερμικός σπειροειδής αγωγός, το επίπεδο δερματικό τμήμα και ο σπειροειδής εκκριτικός αγωγός (Sonner et al., 2015). Ο σπειροειδής αγωγός βρίσκεται στην επιφάνεια του δέρματος και αποτελείται από πορώδη δερματικά κύτταρα που έχουν μεταναστεύσει προς τα πάνω. Τα κύτταρα

υφίστανται κερατινοποίηση μέσα στον αγωγό και τα κερατοκύτταρα που παράγονται τελικά γίνονται μέρος του κερατινοποιημένου στρώματος. Το επίπεδο δερματικό τμήμα συνδέει τον επιφανειακό σπειροειδή αγωγό με το εσωτερικό εκκριτικό τμήμα του αδένου. Το εκκριτικό σημείο του συστήματος βρίσκεται βαθιά στο δέρμα ή μέσα στο επιφανειακό ranniculus και αποτελείται από καθαρά εκκριτικά κύτταρα πλούσια σε γλυκογόνο, μαύρα βλεννογονικά κύτταρα και μυοεπιθηλιακά κύτταρα που παρουσιάζουν δυνατότητες έντονης συστολής. Τα διαυγή κύτταρα βρίσκονται είτε στη βασική μεμβράνη είτε στα μυοεπιθηλιακά κύτταρα και σχηματίζουν ενδοκυτταρικά κανάλια που ενώνουν τα γειτονικά διαυγή κύτταρα. Μεγάλα, πλούσια σε γλυκογόνο εσωτερικά επιθηλιακά κύτταρα ξεκινούν την παραγωγή ιδρώτα σαν αντίδραση μετά από ένα θερμικό ερέθισμα (Rittié et al., 2013).

7. Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες

Ενώ οι εκκριτικοί αδένες εμπλέκονται σε πρώτο στάδιο στη θερμική ρύθμιση, οι αποκρινείς αδένες εμπλέκονται στην απελευθέρωση αρώματος. Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες στους ανθρώπους περιορίζονται κυρίως στις περιοχές των μασχαλών και του περινέου, σε αντίθεση με τους εκκρινείς αδένες δεν εμφανίζονται απ' ευθείας στην επιφάνεια του δέρματος. Αντ' αυτού, ο ενδοεπιθηλιακός αγωγός δημιουργεί τριχοθυλακικά θυλάκια, κατά την είσοδό του στο infundibulum πάνω από τον σμηγματογόνο αγωγό. Το βασικό εκκριτικό σημείο των αποκρινικών αδένων, το οποίο βρίσκεται κανονικά εξ ολοκλήρου στο υποδόριο λίπος, διαφέρει από εκείνο των εκκρινών αδένων γιατί αποτελείται αποκλειστικά από εκκριτικά κύτταρα. Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες αναπτύσσουν τις εκκριτικές τους ικανότητες και ενεργοποιούνται λίγο πριν την εφηβεία, μια αντίδραση που προκαλείται προφανώς από διάφορα ορμονικά σήματα. Οι δυσκολίες κατά την απόκτηση καθαρών δειγμάτων ιδρώτα από τους αποκρινείς αδένες κατέστησαν αδύνατο τον προσδιορισμό της ακριβούς χημικής σύνθεσης της έκκρισης (Coulson & Wilson, 2016).

8. Οι θύλακες των τριχών

Τα μαλλιά έχουν πολλές πολύτιμες βιολογικές λειτουργίες, μια από αυτές είναι να παρέχουν προστασία από διάφορα στοιχεία που εκκρίνουν οι ιδρωτοποιοί αδένες. Τα θυλάκια των μαλλιών ποικίλλουν σημαντικά σε μέγεθος και σχήμα, ανάλογα με τη θέση τους, αλλά όλα έχουν την ίδια βασική δομή. Ο αριθμός και η κατανομή των τριχοθυλακίων πάνω στο σώμα και ο μελλοντικός φαινότυπος κάθε τρίχας καθορίζονται κατά την ανάπτυξη του εμβρύου καθώς επίσης δεν προστίθενται επιπλέον θύλακες μετά τη γέννηση. Η συγκεκριμένη απόσταση και η κατανομή των θυλακίων προσδιορίζονται από γονίδια που δημιουργούνται πολύ νωρίς κατά την διαδικασία μορφογένεσης των θυλακίων. Τα μεσεγχυματικά κύτταρα συσσωρεύονται κάτω από την βασική στοιβάδα της επιδερμίδας κατά τη διάρκεια της εμβρυογένεσης (Blume-Peytavi&Vogt, 2011). Τα βασεόφιλα κύτταρα στην βασική στοιβάδα της επιδερμίδας επικαλύπτουν τις θέσεις των μεσεγχυματικών κυττάρων, αναγκάζοντάς τα να αναπτυχθούν προς τα κάτω με κατεύθυνση το χόριο. Τα θυλάκια συνεχίζουν να αναπτύσσονται μέχρις ότου τελικά φτάσουν στη βάση και σχηματίσουν έναν βολβό γύρω από την ομάδα των μεσεγχυματικών κυττάρων από τα οποία σχηματίζεται η δερματική θηλή. Η διαφοροποίηση εμφανίζεται στο κατώτερο τμήμα του θύλακα της τρίχας που σχηματίζει τον κώνο της τρίχας και αργότερα στα μαλλιά, στην επιδερμίδα και στις δύο εσωτερικές θήκες των ριζών. Η διαφοροποίηση εμφανίζεται επίσης στα ανώτερα τμήματα του θυλακίου όπου δημιουργούνται τριχοειδή κανάλια που φτάνουν στο άνω χόριο, μέσω της επιδερμίδας, εκεί δημιουργούνται ανοίγματα αρκετά πριν οι άκρες των μαλλιών φτάσουν στο άνω. Ο σημηματογόνο αδένας σχηματίζεται στο θυλάκιο των τριχών κατά την πρώιμη εμβρυακή φάση. Κατά μήκος της ίδιας πλευράς του θυλακίου, αλλά κάτω από τον σημηματογόνο αδένα, αρχίζει τότε να δημιουργείται η υποδοχή του μυ (Pili). Το pili arrector (AP) είναι μια δέσμη λείων μυών που προσκολλάται στην εξωτερική θήκη της ρίζας του θυλακίου. Το απομακρυσμένο άκρο του μυ AP παρουσιάζει πολλαπλές διακλαδώσεις στο επίπεδο του θηλώδους χορίου (Jones&Wagers, 2008). Η διόγκωση, η οποία αποτελεί την ζώνη προσκόλλησης των θυλακίων του AP, θεωρείται ότι περιέχει επιθηλιακά βλαστοκύτταρα υπεύθυνα για την αναγέννηση των θυλακίων και διαδραματίζει έναν κρίσιμο ρόλο στον κύκλο ανάπτυξης των τριχών. Στην αντίθετη πλευρά του θυλακίου, σχηματίζεται μια Τρίτη υποδοχή πάνω από το επίπεδο του σημηματογόνου αδένα και αναπτύσσεται στον αποκριτικό αδένα. Η περιοχή του θυλακίου πάνω από τον σημηματογόνο αδένα είναι γνωστή στην διεθνή βιβλιογραφία ως infundibular segment και η περιοχή μεταξύ του σημηματογόνου αγωγού και της προσκόλλησης AP είναι γνωστή ως ο isthmus (Buffoli et al., 2014).

Η περιοχή κάτω από τον isthmus αποτελεί το κατώτερο τμήμα και περιέχει τον πυθμένα του θύλακα καθώς και το βολβό των μαλλιών. Το κατώτερο τμήμα υφίσταται διάφορους κύκλους ανάπλασης καθ 'όλη τη διάρκεια της ζωής, ενώ τα τμήματα του επινεφριδίου και του isthmus

παραμένουν σταθερά. Τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα στον βολβό των μαλλιών, που ονομάζονται κύτταρα matrix, είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του στελέχους της τρίχας καθώς και των εσωτερικών και εξωτερικών περιβλημάτων των ριζών. Τόσο ο άξονας των μαλλιών όσο και η εσωτερική θήκη των ριζών αναπτύσσονται κατακόρυφα προς τα πάνω. Τα κύτταρα matrix που μετακινούνται προς τα πάνω στο θύλακα συμπιέζονται καθώς εισέρχονται στο άκαμπτο εσωτερικό περίβλημα της ρίζας. Ο αριθμός των κυττάρων που εισέρχονται στη θήκη καθορίζει το μέγεθος της τρίχας και οι διαστάσεις και η καμπυλότητα της εσωτερικής ρίζας καθορίζουν το σχήμα της τρίχας (Meyeretal., 2008). Για παράδειγμα, οι τρίχες στο τριχωτό της κεφαλής είναι στρογγυλές, ενώ στην περιοχή των γενετικών οργάνων, του προσώπου και των βλεφαρίδων είναι οβάλ. Οι τρίχες του τριχωτού της κεφαλής σε ανθρώπους αφρικανικής καταγωγής είναι επίσης ωοειδείς, προκαλώντας τα μαλλιά τους να είναι σγουρά. Το χρώμα των μαλλιών προσδιορίζεται από τη διανομή μελανοσωμάτων στον άξονα των μαλλιών. Ο βολβός των μαλλιών περιέχει μελανοκύτταρα που συνθέτουν μελανοσώματα και τα μεταφέρουν στα κερατινοκύτταρα της μήτρας βολβών (bulb matrix). Οι άνθρωποι αφρικανικής καταγωγής έχουν την τάση να έχουν μεγαλύτερα μελανοσώματα από τους Καυκάσιους, των οποίων τα μικρότερα μελανοσώματα συσσωρεύονται σε μεμβρανώδη συμπλέγματα. Τα κόκκινα μαλλιά περιέχουν σφαιρικά μελανοσώματα. Η γήρανση προκαλεί απώλεια μελανοκυττάρων και αντίστοιχη μείωση στην παραγωγή μελανοσωμάτων και έχει ως αποτέλεσμα το γκριζό χρώμα στα μαλλιά (Blume-Peytavi&Vogt, 2011).

Η ανάπτυξη των τριχών συμβαίνει κυκλικά, αλλά κάθε θυλάκιο λειτουργεί ως ανεξάρτητη μονάδα. Ο κυτταρικός κύκλος ανάπτυξης της τρίχας αποτελείται από τρία στάδια: το αναγεννητικό, το καταγωγικό και το τελογενή. Το αναγεννητικό, που είναι το ενεργό στάδιο ανάπτυξης, συνήθως διαρκεί περίπου τρία έως πέντε χρόνια στο τριχωτό της κεφαλής, κατά τη διάρκεια των οποίων οι τρίχες αναπτύσσονται με ρυθμό περίπου 0,33 mm ανά ημέρα. Το μήκος της φάσης αναγέννησης μειώνεται με την ηλικία και μειώνεται δραματικά σε άτομα με αλωπεκία. Το καταγωγικό στάδιο διαρκεί συνήθως περίπου δύο εβδομάδες και είναι μια περίοδος επανεμφάνισης που έχει σαν αποτέλεσμα σχηματισμό μαλλιών αφού πολλά κύτταρα στην εξωτερική θήκη των ριζών υποβάλλονται σε απόπτωση. Η φάση ανάπαυσης, η τελογενής φάση, διαρκεί περίπου τρεις έως πέντε μήνες στο τριχωτό της κεφαλής και οι τρίχες σε αυτό το στάδιο ωθούνται τελικά από τον αναπτυσσόμενο άξονά της. Άλλες περιοχές του σώματος τείνουν να έχουν μικρότερες φάσεις ανενεργών και μεγαλύτερων τελογενών, προκαλώντας μικρότερη διάρκεια ζωής στις περισσότερες τρίχες του σώματος και παραμένουν σε ισχύ για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους (Purbaetal., 2014). Δύο εκκρινόμενα μόρια που μπορεί να έχουν σημαντικούς ρόλους στην ανάπτυξη θυλάκων

τριχών και στην ανακύκλωσή τους είναι ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 και ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών 7. Σε πειραματικά ζώα όπως ποντίκια, και οι δύο παράγονται από την δερματική παπίλα και έχουν υποδοχείς κυρίως σε υπερκείμενα πλέγματα κυττάρων. Οι ορμονικοί παράγοντες που ελέγχουν την ανάπτυξη των τριχών περιλαμβάνουν τα οιστρογόνα, τις θυρεοειδικές ορμόνες, τα γλυκοκορτικοειδή, τα ρετινοειδή, την προλακτίνη και την αυξητική ορμόνη. Οι ορμόνες με το πιο εντυπωσιακό αποτέλεσμα είναι τα ανδρογόνα: η τεστοστερόνη και ο δραστικός μεταβολίτης της και η διυδροτεστοστερόνη, που δρουν μέσω υποδοχέων ανδρογόνων στην δερματική θηλή. Αυτές οι ορμόνες αυξάνουν το μέγεθος των τριχοθυλακίων σε περιοχές που εξαρτώνται από τα ανδρογόνα, όπως η περιοχή του προσώπου στους άνδρες κατά την εφηβεία. Αργότερα στη ζωή, ωστόσο, μπορούν να προκαλέσουν σμίκρυνση των ωοθυλακίων στο τριχωτό της κεφαλής με αποτέλεσμα την αλωπεκία των ανδρογόνων. Εκτός από τις σπάνιες συγγενείς ανωμαλίες των μαλλιών που προκαλούνται από μεταλλάξεις σε κερατίνες ή άλλες δομικές πρωτεΐνες και αλωπεκία που προκαλούν ουλές, η απώλεια μαλλιών και η ανεπιθύμητη τριχοφυΐα αντανακλούν στις αποκλίσεις του κύκλου των τριχοθυλακίων και επομένως θεωρούνται αναστρέψιμα γεγονότα (Meyeretal., 2008). Ο κύκλος της τρίχας μπορεί να ποικίλει ανάλογα με διάφορους φυσιολογικούς παράγοντες. Η εγκυμοσύνη, για παράδειγμα, συχνά έχει ως αποτέλεσμα την παράταση της τελογένους φάσης και έναν αυξημένο αριθμό τριχών του τριχωτού της κεφαλής στη φάση αναγέννησης. Όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων εξισορροπούνται μετά την γέννα, οι τελογενής τρίχες χάνονται ενώ οι τρίχες των αντισωμάτων ταυτόχρονα μετατρέπονται σε τελογενή και αυτή η μεγάλη ποσότητα τελογενών τριχών σταδιακά χάνεται μέσα σε τρεις έως πέντε μήνες. Ο σύγχρονος τερματισμός του αναγεννητικού ή τελογενικού είναι γνωστός ως telogen effluvium και συχνά παρατηρείται μετά από τραύματα, όπως είναι ο τοκετός, η χειρουργική επέμβαση, η απώλεια βάρους και το έντονο στρες, ενώ επίσης σχετίζεται με φάρμακα, ενδοκρινικές διαταραχές, αναιμία και υποσιτισμό. Στις περισσότερες περιπτώσεις ακολουθεί η διαδικασία αναγέννησης τριχών, με εξαίρεση οποιαδήποτε μεταβολική ή θρεπτική ανεπάρκεια (Purbaetal., 2014).

9. Σμηγματογόνοι αδένες

Οι σμηγματογόνοι αδένες βρίσκονται σε μεγαλύτερο αριθμό στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής, αλλά υπάρχουν σε όλες σχεδόν τις άλλες θέσεις του σώματος, με εξαίρεση την ταρσική πλάκα των βλεφάρων, τον στοματικό βλεννογόνο και τα γειτονικά άκρα του χείλους, την

ακροβυστία και τον πλευρικό βλεννογόνο του ανδρικού γεννητικού οργάνου, καθώς και σε σημεία των γυναικείων γεννητικών οργάνων. Τα κύτταρα των σμηγματογόνων αδένων περιέχουν άφθονα λιπιδικά σταγονίδια γνωστά ως σμήγμα στο κυτταρόπλασμα τους και είναι διατεταγμένα σε λοβούς από το ανώτερο τμήμα του θυλάκιου της τρίχας. Βασικά κύτταρα βλαστοκύτταρα που περιβάλλουν τον λοβό δημιουργούν τα γεμάτα με λιπίδια κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια εκδιώκονται στο τμήμα της μεμβράνης του τριχοθυλακίου μέσω του σμηγματογόνου αγωγού. Οι σμηγματογόνοι αδένες θεωρούνται εξελικτικά σημαντικοί για την παροχή δευτερογενούς λίπανσης κατά τη διέλευση μέσω του καναλιού γέννησης. Αυτή η επιπλέον λίπανση καλύπτει τις επιφάνειες που έρχονται σε άμεση επαφή με το κανάλι γέννησης, συμπεριλαμβανομένης της κορυφής, του πρόσθιου τριχωτού της κεφαλής πάνω από το μέτωπο έως τη μύτη, την κατώτερη γραμμή της γνάθου, των ώμων και του θώρακα (Alexanderetal., 2011).

10. Τα νύχια

Τα νύχια παρέχουν προστασία στα άκρα των δακτύλων, ενισχύουν την αίσθηση και επιτρέπουν την κατανόηση μικρών αντικειμένων. Το σημείο κάτω από τα νύχια είναι μέρος του συμπλέγματος των νυχιών που περιέχει αιμοφόρα αγγεία, νεύρα, μελανοκύτταρα και έχει παράλληλες ραβδώσεις. Η πλάκα νυχιών σχηματίζεται από ένα σύμπλεγμα κερατινοκυττάρων. Τα νύχια αυξάνονται κατά μέσο όρο 0,1 mm ανά ημέρα, δύο έως τρεις φορές ταχύτερα από το ρυθμό ανάπτυξης των νυχιών. Λόγω του αργού ρυθμού ανάπτυξης, τα νύχια μπορούν να παρέχουν πληροφορίες από νωρίς για τυχόν τοξική έκθεση ή ασθένεια. Για παράδειγμα, η δηλητηρίαση από το αρσενικό μπορεί να προκαλέσει οριζόντιο υποχρωματισμό σε όλες τις πλάκες νυχιών που είναι γνωστές ως γραμμές Mees(Jamesetal., 2006).

11. Το χόριο

Το χόριο είναι ένα ολοκληρωμένο σύστημα ινώδους, νηματώδους και άμορφου συνδετικού ιστού που φιλοξενεί ένα σύστημα διέγερσης που προκαλείται από νευρικά και αγγειακά δίκτυα, επιδερμικά προερχόμενα προσαρτήματα, ινοβλάστες, μακροφάγα και μαστοκύτταρα. Άλλα

κύτταρα που μεταφέρονται στο αίμα, συμπεριλαμβανομένων των λεμφοκυττάρων, των πλασματικών κυττάρων και άλλων λευκοκυττάρων, εισέρχονται στο δέρμα μετά από διάφορα ερεθίσματα. Το χόριο περιλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του δέρματος και παρέχει ελαστικότητα και αντοχή σε εφελκυσμό. Προστατεύει το σώμα από μηχανικές βλάβες, δεσμεύει το νερό, βοηθά στην θερμική ρύθμιση και περιλαμβάνει υποδοχείς αισθητήριων ερεθισμάτων. Το δέρμα αλληλεπιδρά με την επιδερμίδα για τη διατήρηση των ιδιοτήτων και των δύο ιστών (Venus, Waterman&McNab, 2010). Οι δύο περιοχές συνεργάζονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης στην μορφογένεση της δερματικής-επιδερμικής σύνδεσης και των επιδερμικών προσθηκών και αλληλεπιδρούν στην αποκατάσταση και αναδιαμόρφωση του δέρματος καθώς θεραπεύονται τα τραύματα. Το χόριο δεν υφίσταται μια προφανή αλληλουχία διαφοροποίησης που παραλληλίζει την επιδερμική διαφοροποίηση, αλλά η δομή και η οργάνωση των συνιστωσών του συνδετικού ιστού μπορούν να προβλεφτούν ανάλογα με το βάθος. Τα συστατικά του πλέγματος, συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου και του ελαστικού συνδετικού ιστού, επίσης ποικίλλουν ανάλογα με το βάθος και υφίστανται ένα κύκλο εργασιών και αναδιαμορφώνονται σε φυσιολογικό δέρμα, σε παθολογικές διεργασίες και σε ανταπόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα (Jeppsetal., 2013). Τα συστατικά του δέρματος είναι μεσοδερμικά ως προς την προέλευση εκτός από τα νεύρα, τα οποία, όπως τα μελανοκύτταρα, προέρχονται από τη νευρική κορυφή. Μέχρι την έκτη εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής, το χόριο είναι απλώς μια δεξαμενή δενδριτικών κυττάρων γεμάτο με όξινους βλεννοπολυσακχαρίτες, οι οποίοι είναι οι πρόδρομοι των ινοβλαστών. Μέχρι τη 12η εβδομάδα, οι ινοβλάστες συνθέτουν ενεργά τις ίνες δικτύωσης, τις ελαστικές ίνες και το κολλαγόνο. Ένα αγγειακό δίκτυο αναπτύσσεται και τα λιπώδη κύτταρα εμφανίζονται κάτω από το χόριο μέχρι την 24η εβδομάδα (Slominskietal., 2012). Το βρεφικό χόριο αποτελείται από μικρές δέσμες κολλαγόνου, ενώ το ενήλικο χόριο περιέχει παχύτερες δέσμες κολλαγόνου. Πολλοί ινοβλάστες υπάρχουν στο βρεφικό δέρμα, αλλά λίγοι παραμένουν μέχρι την ενηλικίωση. Το κύριο συστατικό του δέρματος είναι το κολλαγόνο, μια ινώδης οικογένεια πρωτεϊνών με τουλάχιστον 15 γενετικά διακριτούς τύπους στο ανθρώπινο δέρμα. Το κολλαγόνο αποτελεί μια μεγάλη δομική πρωτεΐνη για ολόκληρο το σώμα, βρίσκεται στους τένοντες, τους συνδέσμους, την επένδυση των οστών και το χόριο (Venus, Waterman&McNab, 2010). Το κολλαγόνο είναι ένα σημαντικό ανθεκτικό στην πίεση υλικό του δέρματος. Οι ελαστικές ίνες, από την άλλη πλευρά, παίζουν ρόλο στη διατήρηση της ελαστικότητας, αλλά κάνουν πολύ λίγα για να αντισταθούν στην παραμόρφωση και το σχίσιμο του δέρματος. Οι ίνες κολλαγόνου βρίσκονται σε μια σταθερή κατάσταση ροής, συστατικά των ινών του κολλαγόνου είναι τα πρωτεολυτικά ένζυμα που ονομάζονται εφεδρικές κολλαγενάσες και αντικαθίστανται από νέες ίνες. Το κολλαγόνο αντιπροσωπεύει το 70% του ξηρού βάρους του δέρματος (Jamesetal., 2006).

Οι ινοβλάστες ενσωματώνουν το μόριο προκολλαγόνου, μια ειδική αλυσίδα ελικοειδούς πολυπεπτιδίου. Στη συνέχεια, το κύτταρο εκκρίνει τους ινοβλάστες και συναρμολογούνται με αυτόν τον τρόπο ινίδια κολλαγόνου. Τα αμινοξέα γλυσίνη, υδροξυπρολίνη και υδροξυλυσίνη εμπλουτίζουν ιδιαίτερα το κολλαγόνο. Τα ινώδη κολλαγόνα που βρίσκονται στο δέρμα αποτελούν τη μείζονα ομάδα και είναι οι πιο άφθονες πρωτεΐνες στο σώμα. Το κύριο συστατικό του δέρματος είναι το κολλαγόνο τύπου I. Αραιά τοποθετημένες ίνες κολλαγόνου βρίσκονται στο εξωτερικό λεπτό στρώμα του χορίου, ενώ σημαντικές δέσμες κολλαγόνου σημειώνονται και στο δικτυωτό χόριο (reticular dermis). Το κολλαγόνο τύπου IV βρίσκεται στη βάση της μεμβράνης και το κύριο δομικό συστατικό της αγκίστρωσης ινιδίων είναι το κολλαγόνο τύπου VII, το οποίο παράγεται κυρίως από τα κερατινοκύτταρα. Η ελαστική ίνα διαφέρει τόσο δομικά όσο και χημικά από το κολλαγόνο και αποτελείται από δύο συστατικά: νημάτια πρωτεϊνών και ελασίνη, μια άμορφη πρωτεΐνη (Venus, Waterman&McNab, 2010). Ο ινοβλάστης συντήκεται με ελαστική ίνα στο εξωκυτταρικό πλέγμα του δέρματος, το οποίο αποτελείται από γλυκοζαμινογλυκάνες. Οι ίνες είναι λεπτές στο τριχοειδές χόριο (papillary dermis) και χονδροειδείς στο δικτυωτό χόριο. Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα δευτερεύον συστατικό του κανονικού δέρματος αλλά είναι και ο κύριος βλεννοπολυσακχαρίτης που συσσωρεύεται σε παθολογικές καταστάσεις (Slominski et al., 2012).

12. Το δερματικό αγγειακό σύστημα

Το δερματικό αγγειακό σύστημα αποτελείται από δύο πλέγματα τα οποία επικοινωνούν: το επιφανειακό πλέγμα (subpapillary) το οποίο αποτελείται από τα μετακλιματικά φλεβίδια που βρίσκονται στη διασταύρωση του θηλώδους και δικτυωτού πλέγματος και το χαμηλότερο πλέγμα στη δερματική-υποδόρια διεπαφή. Τα δερματικά πλέγματα τροφοδοτούνται από τα τριχοειδή αγγεία, τα τελικά αρτηρίδια και από τα φλεβίδια του επιφανειακού πλέγματος (Pober and Sessa, 2014). Το βαθύτερο πλέγμα τροφοδοτείται από τα μεγαλύτερα αιμοφόρα αγγεία και είναι πιο περίπλοκο γύρω από τις εξαρτηματικές δομές. Η ροή του αίματος στο ανθρώπινο δέρμα αυξομειώνεται σημαντικά σε ανταπόκριση των θερμικών καταπονήσεων λόγω των ρυθμίσεων του πρόωπου-πρόσθιου υποθάλαμου. Η αγγειοδιαστολή και η αυξημένη ροή του αίματος στο δέρμα, μαζί με την εφίδρωση, είναι ζωτικής σημασίας για τη διασπορά της θερμότητας κατά την έκθεση σε θερμότητα και την άσκηση. Κατά τη διάρκεια της έκθεσης στο κρύο, η αγγειοσυστολή στο δέρμα μειώνει την απώλεια θερμότητας από το σώμα ώστε να αποφευχθεί υποθερμία. Ο παραλλαγμένος έλεγχος της ροής του αίματος του δέρματος μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ικανότητα να

διατηρήσει την κανονική θερμοκρασία του σώματος. Για παράδειγμα, βλάβες στον έλεγχο δερματικών αγγείων σημειώνεται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου II και μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θερμοπληξίας και θερμικής εξάντλησης κατά τη διάρκεια περιόδων με υψηλές εξωτερικές θερμοκρασίες. Ομοίως, οι ορμόνες εμμηνόπαυσης έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση εξάψεων (Wassef et al., 2015).

13. Οι μύες του προσώπου

Η θέση του πυρήνα στο κέντρο του κυττάρου των μυών και η απουσία ράβδωσης διακρίνει τους λείους μύες από τους γραμμωτούς μύες. Οι μυϊκές ίνες βρίσκονται στο συνδετικό ιστό του άνω δέρματος και επισυνάπτονται στο θύλακα της τρίχας κάτω από τους σμηγματογόνους αδένες. Βρίσκονται σε μια τέτοια γωνία στο θύλακα της τρίχας, όπου όταν συναφθεί, το θυλάκιο τρίχας τραβιέται σε κάθετη θέση, παραμορφώνει το δέρμα και προκαλεί «ανατριχίλα». Οι διαφορετικές διαμορφώσεις συνθέτουν μικρές δέσμες των λείων μυών των φλεβών και των αρτηριών και ρυθμίζουν την θερμοκρασία και των διακλαδώσεων του αίματος στο σώμα. Οι γραμμωτοί ή οι εθελοντικοί μυϊκές βρίσκονται στο δέρμα του λαιμού και στο δέρμα του προσώπου ως μυών έκφρασης. Το επιφανειακό απονευρωτικό μυϊκό σύστημα είναι ένα περίπλοκο δίκτυο μυών, με περιτονία και απονευρώσεις που συνδέουν τους μυς με τα εξαρτήματα που κινούνται (Hutto and Vattoth, 2015).

14. Οι νευρικές απολήξεις στο δέρμα

Οι δέσμες των νεύρων, μαζί με τα αρτηρίδια και τα φλεβίδια, βρίσκονται σε μεγάλη ποσότητα στις νευροαγγειακές δέσμες του δέρματος. Τα σωματίδια Meissner, τα οποία βρίσκονται στις δερμικές θηλές, βοηθούν στη μεσολάβηση της αφής και βρίσκονται κυρίως στις κοιλιακές πλευρές των χεριών και των ποδιών. Τα σωματίδια Meissner υπάρχουν σε μεγαλύτερη αφθονία στα χέρια, με μεγαλύτερη συγκέντρωση στα δάχτυλα (LI, 2004). Τα αιμοσφαίρια Vater-Pacini είναι μεγάλα όργανα απολήξεων νευρώνων που δημιουργούν μια αίσθηση της πίεσης και βρίσκονται στο βαθύτερο τμήμα του δέρματος στις επιφάνειες που ασκείται πίεση και στα γεννητικά όργανα. Το άλγος, η θερμοκρασία και η αίσθηση της φαγούρας μεταδίδονται από τις νευρικές ίνες που

καταλήγουν γύρω από τα τριχοθυλάκια και το θηλώδες δέρμα. Η αγγειοσυστολή ρυθμίζεται από τις μεταγαγγλιακές ίνες αδρενεργικών του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Το σύστημα αυτό ρυθμίζει τις εκκρίσεις των αδένων και τη συστολή των μυών των θυλάκων των τριχών. Οι εκκρίσεις του ιδρώτα, από την άλλη, διαμεσολαβούν από τις χολινεργικές ίνες (Griffiths et al., 2016).

15. Τα μαστοκύτταρα

Τα μαστοκύτταρα αποτελούν εξειδικευμένα εκκριτικά κύτταρα που προέρχονται από το μυελό των οστών και διανέμονται στους συνδετικούς ιστούς σε όλο το σώμα. Αν και υπάρχουν σε μεγαλύτερους αριθμούς στο θηλώδες δέρμα, μπορούν επίσης να βρεθούν στο υποδόριο λίπος. Στο κανονικό δέρμα, τα μαστοκύτταρα εμφανίζονται ως οβάλ ατρακτοειδή κύτταρα με ένα κεντρικό πυρήνα στρογγυλού προς οβάλ σχήματος. Τα περισσότερα μαστοκύτταρα βρίσκονται κοντά στα αιμοφόρα αγγεία, ειδικά στα μετακλιματικά φλεβίδια. Κατά τη μεγέθυνση, τα μαστοκύτταρα αποκαλύπτουν αρκετές μεγάλες και μακριές λάχνες στην περιφέρειά τους. Οι μαστοκύτταρικοί κόκκοι είναι στρογγυλοί, οβάλ ή γωνιακές μεμβράνες που δεσμεύουν δομές που περιέχουν ισταμίνη, ηπαρίνη, πρωτεΐνάσεις σερίνης και ορισμένες κυτοκίνες (Cherwinski et al., 2005). Η επιφάνεια του κυττάρου περιέχει εκατοντάδες χιλιάδες υποδοχείς γλυκοπρωτεΐνης για ανοσοσφαιρίνες E τύπου I ή συνδετικού ιστού μαστοκυττάρων που βρίσκονται στο δερματικό και υποβλεννογόνο χιτώνα. Τα βλεννογόνα μαστοκύτταρα ή τύπου II βρίσκονται στο βλεννογόνο του αναπνευστικού συστήματος και του εντέρου. Τα μαστοκύτταρα συσσωρεύονται στο δέρμα λόγω ανώμαλου πολλαπλασιασμού, μετανάστευσης και αποτυχίας της απόπτωσης όταν παρουσιαστεί μαστοκυττάρωση. Παραδοσιακά συνδέονται με την αλλεργική αντίδραση και πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι τα κύτταρα αυτά μπορεί επίσης να είναι ικανά να ρυθμίζουν φλεγμονές, να διατηρούν κεντρικές άμυνες και έμφυτη ανοσία. Τα μαστοκύτταρα μπορούν να υποβληθούν σε ενεργοποίηση από αντιγόνα ή αλλεργιογόνα που ενεργούν μέσω της υψηλής συγγένειας υποδοχέων για την ανοσοσφαιρίνη E, υπεροξειδίων, πρωτεϊνών συμπληρώματος, νευροπεπτιδίων, και λιποπρωτεϊνών. Μετά την ενεργοποίηση, τα μαστοκύτταρα εκκρίνουν ισταμίνη, λευκοτριένια και πολλές κυτταροκίνες και χημειοκίνες. Αυτοί οι μεσολαβητές μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας για τη γένεση μιας φλεγμονώδης απόκρισης. Λόγω της εν δυνάμει έκφρασης της θέσης και της μεσολάβησης τους, τα μαστοκύτταρα θεωρείται ότι παίζουν ενεργό ρόλο σε πολλές παθήσεις όπως

η αλλεργία, οι παρασιτικές ασθένειες, η αθηροσκλήρωση, η κακοήθεια, το άσθμα, η πνευμονική ίνωση, και η αρθρίτιδα(Krishnaswamy, Ajitawi, &Chi, 2006).

16. Το υποδόριο λίπος

Εμβρυολογικά, προς το τέλος του πέμπτου μήνα τα λιπώδη κύτταρα αρχίζουν να αναπτύσσονται στον υποδόριο ιστό. Αυτά τα λόβια κυτταρικού λίπους ή λιποκύτταρα χωρίζονται από ινώδη διαφράγματα τα οποία αποτελούνται από μεγάλα αιμοφόρα αγγεία και κολλαγόνο. Το υποδόριο λίπος ποικίλει σε πάχος ανάλογα με την περιοχή του δέρματος. Ο υποδόριος ιστός θεωρείται ένα ενδοκρινές όργανο που παρέχει στο σώμα άνωση και λειτουργεί ως αποθήκη ενέργειας. Η μετατροπή ορμόνης πραγματοποιείται στον υποδόριο ιστό, όπου επιτρέπει τη μετατροπή ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη με αρωματάση. Τα λιποκύτταρα παράγουν λεπτίνη, μια ορμόνη που ρυθμίζει το σωματικό βάρος μέσω του υποθαλάμου (Braverman and Keh-Yen, 1981).

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση τα τρία στρώματα του δέρματος αποτελούν ένα αποτελεσματικό φραγμό στο εξωτερικό περιβάλλον, επιτρέπουν τη μετάδοση αισθητηριακών πληροφοριών και εξυπηρετούν σημαντικά στην διατήρηση της ομοιόστασης. Η δυναμική επιδερμίδα παράγει συνεχώς ένα προστατευτικό εξωτερικό στρώμα κερατινοκυττάρων καθώς τα κύτταρα υφίστανται τη διαδικασία της κερατινοποίησης και της τερματικής διαφοροποίησης. Το κολλαγόνο και τα ελαστικά νήματα της δερματικής στιβάδας παρέχουν την απαραίτητη αντοχή που χρειάζεται να έχει το δέρμα, ενώ το στρώμα του υποδόριου λίπους παρέχει μια αποθήκη ενέργειας για το σώμα. Ο υψηλός ρυθμός πολλαπλασιασμού των κυττάρων στην επιδερμίδα και στον επιθηλιακό ιστό κατά κύριο λόγο αλλά και το γεγονός ότι αυτός ο ιστός εκτίθεται πιο συχνά σε σωματική και χημική βλάβη έχει ως αποτέλεσμα το εξαιρετικά υψηλό ποσοστό καρκίνων του δέρματος που βρέθηκαν σε ανθρώπους σε σύγκριση με άλλους τύπους καρκίνου.

Κεφάλαιο 2 Χημειοθεραπεία - δερματική τοξικότητα και ο ρόλος του νοσηλευτή

Εισαγωγή

Στο κεφάλαιο που θα ακολουθήσει θα αναλυθεί η δερματική τοξικότητα μετά από χημειοθεραπευτικές αγωγές καθώς και ο ρόλος του νοσηλευτή καθ' όλη την διάρκεια της διαδικασίας. Στο πρώτο στάδιο αναλύεται η περίπτωση της νόσου του καρκίνου, η πολυπλοκότητά του καθώς και τα αίτια εμφάνισής του. Οι καρκινικές μεταστάσεις είναι το επόμενο θέμα που αναλύεται ώστε να σκιαγραφηθεί το σύνολο των διαδικασιών και των επιπλοκών που τις δημιουργεί. Η χημειοθεραπεία αποτελεί μια πολύ βασική θεραπευτική μέθοδο για την καταπολέμηση του καρκίνου, στην συνέχεια της ανάλυσης γίνεται αναφορά στους στόχους της χημειοθεραπείας καθώς και μια περιγραφή των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ευρέως από την ιατρική κοινότητα. Επίσης περιγράφονται όλες οι ανεπιθύμητες παρενέργειες της θεραπείας και των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Σε αυτό το σημείο παρατίθεται μια αναλυτική περιγραφή όλων των μορφών δερματικής τοξικότητας που ενδέχεται να παρουσιαστούν μετά από την χορήγηση των φαρμάκων της χημειοθεραπευτικής αγωγής και τις επιπτώσεις τους στον άνθρωπο. Στο τέλος του κεφαλαίου γίνεται μια παράθεση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την σημαντικότητα των νοσηλευτών ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι περιπτώσεις εμφάνισης δερματικής τοξικότητας μετά την χορήγηση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων.

1. Η βιολογία του καρκίνου

Ο καρκίνος είναι μια ετερογενή ομάδα παθήσεων που χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη των κυττάρων. Τα διάφορα είδη καρκίνων ταξινομούνται γενικά από τον τύπο των κυττάρων ή των οργάνων, από τα οποία προέρχονται. Δεδομένου ότι ένας κακοήθης όγκος μπορεί να εμφανιστεί σε σχεδόν όλες τις περιοχές του σώματος, υπάρχουν πάνω από 100 διαφορετικούς τύποι καρκίνων. Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια εξαιρετικά πολύπλοκη και ποικίλει ανά περίπτωση. Ωστόσο, ένα σύνολο χαρακτηριστικών είναι κοινό μεταξύ σχεδόν όλων των κακοήθων όγκων. Αυτά τα χαρακτηριστικά, που ονομάζονται σήμα κατατεθέν του καρκίνου, είναι ένα ενιαίο σύνολο δυνατοτήτων που αποκτώνται κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης (Ricci-Vitiani et al., 2006).

Τα αρχικά χαρακτηριστικά του καρκίνου είναι σημάδια αυτάρκειας στην ανάπτυξη, αναισθησία σε ανάπτυξη ανασταλτικών σημάτων, υπεκφυγή για προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο, απεριόριστες δυνατότητες πολλαπλασιασμού, διαρκή αγγειογένεση και εισβολή στους ιστούς και μετάσταση. Η λίστα των χαρακτηριστικών έχει επεκταθεί περαιτέρω με αναδυόμενα χαρακτηριστικά γνώρισμα όπως η απορρύθμιση της κυτταρικής ενέργειας και αποφυγή της ανοσολογικής ανταπόκρισης. Επιπλέον, προτάθηκαν ενεργοποιημένα χαρακτηριστικά, όπως είναι η φλεγμονή που προκαλείται από τους όγκους, η αστάθεια του γονιδιώματος και η μετάλλαξη (SURESH, 2007).

2. Αίτια του καρκίνου

Ο καρκίνος συχνά περιγράφεται ως η νόσος του γονιδιώματος επειδή αποκτά τα χαρακτηριστικά του μέσω της συσσώρευσης των μεταλλάξεων του DNA και της αστάθειας του γονιδιώματος. Ωστόσο, εκτιμάται ότι μόνο το 5-10% του καρκίνου προκαλείται από κληρονομικά χαρακτηριστικά και το υπόλοιπο 90-95% είτε προκλήθηκε ή συνέβαλαν σε αυτό περιβαλλοντικοί παράγοντες (Martin-Moreno, Soerjomataram and Magnusson, 2008).

Παγκοσμίως, περίπου το 18% των περιπτώσεων καρκίνου προκαλούνται από μολύνσεις όπως ιούς, βακτήρια και παράσιτα. Οι Ογκογόνοι ιοί είναι υπεύθυνοι για την πλειονότητα των περιπτώσεων καρκίνου. Οι ανθρώπινοι ιοί του θηλώματος (HPV) προκαλούν 5,2% όλων των καρκίνων, οι ιοί ηπατίτιδας Β και C το 4,9%, ο ιός Epstein - Barr το 1%, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) μαζί με τον ιός ανθρώπινο έρπητα το 8 - 0,9%. Οι ογκογόνοι ιοί παρεμβαίνουν με κρίσιμα κυτταρικά μονοπάτια των κυττάρων υποδοχής και επηρεάζουν την ανάπτυξη των κυττάρων, την αθανασία τους, τη γενετική σταθερότητα, την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση (σχήμα 1.3). Έτσι, τα μολυσμένα κύτταρα αποκτούν το χαρακτηριστικό γνώρισμα των καρκίνων, που οδηγούν σε καρκινογένεση (Siegel, Naishadham and Jemal, 2013).

3. Η μετάσταση του καρκίνου

Η μετάσταση είναι η αιτία που προκαλεί περισσότερο από το 90% των θανάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Προκειμένου να δημιουργηθούν μεταστατικές αλλοιώσεις, τα πρωτογενή καρκινικά κύτταρα εισβάλλουν στο τοπικό περιβάλλον και διαπερνούν τα τοιχώματα των λεμφικών και των αιμοφόρων αγγείων, για να επιβιώσουν στην κυκλοφορία, και να εισβάλλουν και να προσαρμοστούν στο περιβάλλον ενός μακρινού οργάνου. Οι πρωτογενείς όγκοι διαφέρουν μορφολογικά και σε μοριακό επίπεδο ανάλογα με την προέλευση του ιστού και της μετάστασης όπου κληρονομούν τα χαρακτηριστικά της αρχικής τοποθεσίας τους. Οι διάφοροι τύποι καρκίνων ανταποκρίνονται σε διαφορετικές θεραπείες, και η κλινική διαχείριση του καρκίνου επιλέγεται με βάση την κύρια τοποθεσία τους. Ωστόσο, στο 3-5% τοις εκατό όλων των τύπων καρκίνων που έχουν διαγνωστεί, δεν είναι δυνατή η ανίχνευση της κύριας τοποθεσίας η οποία μπορεί να καθορίσει την παρουσία μεταστατικών αλλοιώσεων. Το σύνδρομο ονομάζεται καρκίνος άγνωστου προέλευσης (CUP) και θέτει μια σημαντική πρόκληση για τη θεραπεία (Gupta and Massagué, 2006).

4. Οι χημειοθεραπείες ως μέθοδος αντιμετώπισης του καρκίνου

Η χημειοθεραπεία είναι μια μέθοδος για τη θεραπεία του καρκίνου, κατά την οποία χρησιμοποιείται ένα φάρμακο ή ένας συνδυασμός φαρμάκων. Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιεί ισχυρά φάρμακα που δρουν επιβραδύνοντας ή σταματώντας τα καρκινικά κύτταρα από την καλλιέργεια, διάδοση ή τον πολλαπλασιασμό τους σε άλλα μέρη του σώματος. Η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες όπως η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία, για να επιβεβαιώσει ότι όλα τα καρκινικά κύτταρα έχουν εξαλειφθεί (Morrison, 2010). Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα εισέρχονται στο αίμα και επομένως είναι δυνατόν να φτάσουν σε όλα τα μέρη του σώματος. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα έχουν σκοπό να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα τους έτσι ώστε να μην μπορούν να διαιρεθούν και να αναπτυχθούν. Τα φάρμακα μπορούν επίσης να επηρεάσουν τα φυσιολογικά κύτταρα που αναπτύσσονται και διαιρούνται με γρήγορους ρυθμούς και αυτό μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες. Αυτές είναι συνήθως παροδικές, επειδή τα υγιή κύτταρα μπορούν να επανέλθουν γρήγορα και οι μόνιμες βλάβες είναι σπάνιες στις περισσότερες χημειοθεραπείες (Ribatti, 2007).

Οι χημειοθεραπείες μπορούν να χορηγηθούν με πολλούς τρόπους:

- Μέσω ένεσης: Η χημειοθεραπεία δίνεται από έναν εμβολιασμό σε ένα μυ από το χέρι, στον μηρό ή το ισχίο ή ακριβώς κάτω από το δέρμα στο λιπαρό μέρος στο χέρι, στο πόδι, ή στην κοιλιακή χώρα.
- Ενδοαρτηριακή: Η χημειοθεραπεία πηγαίνει απευθείας στην αρτηρία που τροφοδοτεί τον καρκίνο.
- Ενδοπεριτοναϊκή: Η χημειοθεραπεία που πηγαίνει απευθείας στην περιτοναϊκή κοιλότητα (η περιοχή που περιέχει τα όργανα όπως το έντερο, το στομάχι, το συκώτι και οι ωθήκες).
- Ενδοφλέβια: Η χημειοθεραπεία πηγαίνει άμεσα σε μια φλέβα.
- Τοπικά: Η χημειοθεραπεία έρχεται σε μια κρέμα που τοποθετείται πάνω στο δέρμα.
- Από το στόμα: Η χημειοθεραπεία έρχεται σε χάπια, κάψουλες ή υγρά που μπορεί να καταπιεί ο ασθενής (DeVita and Chu, 2008).

5. Οι στόχοι της χημειοθεραπείας

Οι κύριοι στόχοι της χημειοθεραπείας είναι: Α) να καταστρέψουν τον καρκίνο (συνδυασμός χημειοθεραπείας). Η χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί από μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου. Β) να συρρικνωθεί ο όγκος πριν από άλλες θεραπείες (εισαγωγική χημειοθεραπεία)(Ozols, 2005). Μερικές φορές η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία είναι πιο επιτυχής αν η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται πρώτη για να μειωθεί το μέγεθος του όγκου του καρκίνου. Γ) να καταστρέψουν τα υπολειμματικά καρκινικά κύτταρα μετά από άλλες θεραπείες (επικουρική χημειοθεραπεία). Ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου, η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία δεν μπορεί να είναι σε θέση να αφαιρέσει όλα τα καρκινικά κύτταρα από τον ασθενή(Smith, 2006). Δ) Για να προετοιμάσει την ασθενή για μεταμόσχευση μυελού των οστών ή αρχέγονων κυττάρων (αφαιρετική χημειοθεραπεία). Ορισμένοι καρκίνοι μπορεί να αντιμετωπιστούν με μυελό των οστών ή από μεταμοσχεύσεις βλαστικών κυττάρων από έναν υγιή δότη. Πριν πραγματοποιηθεί η μεταμόσχευση, αρχικά ο μυελός του ασθενούς με καρκίνο καταστρέφεται χρησιμοποιώντας υψηλές δόσεις φαρμάκων χημειοθεραπείας. Ε) να ανακουφίσει τα συμπτώματα του καρκίνου (παρηγορητική χημειοθεραπεία). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η χημειοθεραπεία μπορεί να μειώσει τον πόνο και άλλα συμπτώματα του καρκίνου(Pham et al., 2006).

6. Τύποι φαρμάκων χημειοθεραπείας

Τα φάρμακα χημειοθεραπείας μπορούν να διαχωριστούν σε διάφορες ομάδες με βάση το πώς λειτουργούν, τη χημική τους δομή και τη σχέση τους με άλλα φάρμακα. Μερικά φάρμακα χημειοθεραπείας ομαδοποιούνται μαζί επειδή προήλθαν από το ίδιο φυτό. Επειδή ορισμένα φάρμακα δρουν με περισσότερους από έναν τρόπο, μπορεί να ανήκουν σε περισσότερες από μία ομάδες (Kerbel, 2007).

6.1 Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες βλάπτουν απευθείας το DNA για να αποτρέψουν τα καρκινικά κύτταρα από το να αναπαραχθούν. Ως μία ομάδα φαρμάκων, αυτοί οι παράγοντες δεν είναι για κάποια συγκεκριμένα στάδια δηλαδή, λειτουργούν σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία σε πολλές διαφορετικές μορφές καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της οξείας και χρόνιας λευχαιμίας, του λεμφώματος, της ασθένειας Hodgkin, καθώς και στον καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού και των ωθηκών (Ho, Lyonel Carre and Patel, 2016). Επειδή τα φάρμακα αυτά προκαλούν βλάβες στο DNA, μπορούν να προκαλέσουν μακροχρόνιες βλάβες και στο μυελό των οστών. Σε μερικές σπάνιες περιπτώσεις, αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε οξεία λευχαιμία. Ο κίνδυνος λευχαιμίας από αλκυλιωτικούς παράγοντες είναι «δοσο-εξαρτώμενες,» που σημαίνει ότι ο κίνδυνος είναι μικρός με χαμηλότερες δόσεις, αλλά ανεβαίνει όταν το συνολικό ποσό των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται αυξάνεται. Ο κίνδυνος λευχαιμίας μετά από τη χρήση αλκυλιωτικών παραγόντων είναι υψηλότερη από 5 έως 10 χρόνια μετά τη θεραπεία (Fu, Calvo and Samson, 2012).

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί αλκυλιωτικοί παράγοντες, όπως:

- Αζωτούχες ενώσεις: μεχλωροραιθαμίνη, χλωραμβουκίλη, κυκλοφωσφαμίδη (Cytosan), ιφωσφαμίδης, και μελφαλάν.
- Νιτροζουρίες: στρεπτοζοκίνη, η καρμουστίνη (BCNU), η οποία περιλαμβάνει και λομουστίνη

- Σουλφονικών αλκυλεστέρων: βουσουλφάνη
- Τριαζίνες: δακαρβαζίνη (DTIC) και τεμοζολομίδη (Temoda r)
- Αιθυλενιμίνες: θειοτέπας και αλτρεταμίνη (hexamethylmelamine)

Τα παράγωγα πλατίνης (σισπλατίνη, καρβοπλατίνη και οξαλαπλατίνη) μερικές φορές ομαδοποιούνται και ονομάζονται αλκυλιωτικοί παράγοντες, επειδή σκοτώνουν κύτταρα με παρόμοιο τρόπο. Τα φάρμακα αυτά είναι λιγότερο πιθανό από ό, τι οι αλκυλιωτικοί πράκτορες να προκαλέσουν λευχαιμία (Kondo et al., 2010)

6.2 Οι Αντιμεταβολίτες

Οι αντιμεταβολίτες είναι μια κατηγορία φαρμάκων που παρεμβαίνουν με την ανάπτυξη του DNA και του RNA, αντικαθιστώντας τα συνήθη δομικά στοιχεία του RNA και DNA. Οι παράγοντες αυτοί βλάπτουν τα κύτταρα κατά την φάση S. Χρησιμοποιούνται συνήθως για τη θεραπεία της λευχαιμίας, για όγκους του μαστού, των ωοθηκών, και του εντερικού σωλήνα, καθώς και άλλων τύπων καρκίνου. Παραδείγματα αντιμεταβολιτών είναι η 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), καπεσιταβίνη (Xeloda), οι αντιμεταβολίτες 6-μερκαπτοπουρίνης (6-MP), η μεθοτρεξάτη, η γεμισιταβίνη (Gemzar), κυταραβίνη (AraC), η φλουδαραβίνη και η πεμετρεξίδη (Alimta) (Joensuu, 2008).

7. Αντιβιοτικά για αντιμετώπιση των όγκων

7.1 Ανθρακυκλίνες

Οι ανθρακυκλίνες είναι αντιβιοτικά κατά των όγκων που παρεμβαίνουν με ένζυμα που εμπλέκονται στην αντιγραφή του DNA. Αυτοί οι πράκτορες εργάζονται σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Έτσι, χρησιμοποιούνται ευρέως για μια ποικιλία καρκίνων. Παραδείγματα ανθρακυκλίνων είναι η δαουνουρομυκίνη, η δοξορουβικήνη (Αδριαμυκίνη) κ.α. Άλλα αντιβιοτικά κατά των όγκων περιλαμβάνουν τα ναρκωτικά ακτινομυκίνης-D, βλεομυκίνης και μιτομυκίνης-C (Solomon and Gabizon, 2008). Η μιτοξαντρόνη είναι ένα αντιβιοτικό κατά των όγκων που είναι παρόμοιο με τη δοξορουβικήνη με πολλούς τρόπους, συμπεριλαμβανομένων των δυνατοτήτων του να βλάπτουν την καρδιά. Αυτό το φάρμακο επίσης δρα ως ένας αναστολέας της τοποϊσομεράσης II και μπορεί να οδηγήσει σε θεραπεία που σχετίζονται με λευχαιμία. Η μιτοξαντρόνη

χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του μαστού, στο λέμφωμα και τη λευχαιμία (Cortés-Funes and Coronado, 2007).

7.2 Αναστολείς της τοποϊσομεράσης

Αυτά τα φάρμακα παρεμβαίνουν με ένζυμα που ονομάζονται τοποϊσομεράση τύπου II, τα οποία βοηθούν να χωριστούν τα σκέλη του DNA, ώστε να μπορούν να αντιγραφούν. Χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ορισμένων τύπων λευχαιμίας, καθώς και των πνευμόνων, των ωθηκών, των γαστρεντερικών και άλλων τύπων καρκίνου. Παραδείγματα της τοποϊσομεράσης που περιλαμβάνουν αναστολείς είναι η τοποτεκάνη και η ιρινοτεκάνη (CPT-11). Παραδείγματα αναστολείς της τοποϊσομεράσης II είναι η ετοποσίδη (VP-16) και η τενιποσίδη. Η μιτοξαντρόνη επίσης αναστέλλει την τοποϊσομεράση II (Pommier, 2013).

7.3 Οι μιτωτικοί αναστολείς

Οι μιτωτικοί αναστολείς είναι συχνά φυτικά αλκαλοειδή και άλλες ενώσεις που προέρχονται από φυσικά προϊόντα. Μπορούν να σταματήσουν την μίτωση ή να αναστέλλουν τα ένζυμα από την παραγωγή των πρωτεϊνών που απαιτείται για την αναπαραγωγή των κυττάρων. Τα φάρμακα αυτά λειτουργούν κατά τη διάρκεια της φάσης M του κυτταρικού κύκλου, αλλά μπορεί να βλάψει τα κύτταρα σε όλες τις φάσεις. Χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση πολλών διαφορετικών τύπων καρκίνου, όπως του μαστού, του πνεύμονα, του μυελώματος, τα λεμφώματα και τις λευχαιμίες. Τα φάρμακα αυτά είναι γνωστά για τις δυνατότητές τους και μπορούν να προκαλέσουν περιφερική νευρική βλάβη, που μπορεί να είναι μια παρενέργεια δόσοπεριοριστική

Παραδείγματα αναστολείς της μίτωσης :

- Οι ταξάνες: πακλιταξέλη (Taxol) και ντοσεταξέλη (Taxotere)
- εποθιλόνες: ιξαβεπιλόνη (Ixempria)
- τα αλκαλοειδή της βίνκα: βινβλαστίνη (Velban), βινκριστίνη (Oncovin) και βινορελβίνη (Navelbine)
- εστραμουστίνη (Emscyt) (Jiang et al., 2006).

7.4 Τα Κορτικοστεροειδή

Τα στεροειδή είναι φυσικές ορμόνες και φάρμακα ορμόνης που είναι χρήσιμα στη θεραπεία ορισμένων τύπων καρκίνου (λέμφωμα, λευχαιμία και πολλαπλό μυέλωμα), καθώς και σε άλλες ασθένειες. Όταν αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για να σκοτώσουν τα καρκινικά κύτταρα ή να επιβραδύνουν την ανάπτυξή τους, θεωρούνται φάρμακα χημειοθεραπείας. Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συνήθως ως αντιεμετικά, ώστε να βοηθήσουν στην πρόληψη της ναυτίας και του εμετού που προκαλείται από τη χημειοθεραπεία πολλές φορές σε αρκετά μεγάλο βαθμό. Χρησιμοποιούνται επίσης πριν τη χημειοθεραπεία στη βοήθεια να αποτρέψουν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις (αντιδράσεις υπερευαισθησίας). Όταν ένα κορτικοστεροειδές χρησιμοποιείται για την πρόληψη του εμετού ή για αλλεργικές αντιδράσεις, δεν θεωρείται χημειοθεραπεία (Zhang et al., 2006).

7.5 Διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα δρουν με ελαφρώς διαφορετικούς τρόπους και δεν ταιριάζουν αρκετά σε οποιαδήποτε από τις άλλες κατηγορίες. Για παράδειγμα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η L-ασπαραγινάση, η οποία είναι ένα ένζυμο και ο ανασταλτικός παράγοντας πρωτεοσώματων όπως η βορτεξομίμη (Velcade) (Sullivan, 2011).

7.6 Άλλοι τύποι φαρμάκων κατά του καρκίνου

Κάποια άλλα φάρμακα και βιολογικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου, δεν θεωρούνται συνήθως «χημειοθεραπεία». Ενώ τα φάρμακα χημειοθεραπείας τείνουν να επωφεληθούν το γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται γρήγορα, αυτά τα άλλα ναρκωτικά έχουν ως στόχο τις διαφορετικές ιδιότητες που ξεχωρίζουν τα φυσιολογικά κύτταρα από τα καρκινικά κύτταρα. Συχνά, έχουν λιγότερο σοβαρές παρενέργειες από αυτές που συνήθως

προκαλούνται από τα φάρμακα χημειοθεραπείας, επειδή έχουν ως στόχο να εργαστούν κυρίως πάνω σε καρκινικά κύτταρα τα οποία δεν είναι φυσιολογικά, υγιή κύτταρα. Πολλά χρησιμοποιούνται μαζί με τις χημειοθεραπείες.

8. Στοχευμένες Θεραπείες

Καθώς οι ερευνητές προσπαθούν να μάθουν περισσότερα σχετικά με τις εσωτερικές λειτουργίες των καρκινικών κυττάρων, έχουν αρχίσει να δημιουργούν νέα φάρμακα που επιτίθενται στα καρκινικά κύτταρα και πιο συγκεκριμένα από ό, τι τα φάρμακα στις παραδοσιακές μεθόδους χημειοθεραπείας. Τα περισσότερα φάρμακα επιτίθενται με μεταλλαγμένες εκδόσεις ορισμένων γονιδίων, ή σε κύτταρα που εκφράζουν πάρα πολλά αντίγραφα ενός συγκεκριμένου γονιδίου. Μόνο μερικά από αυτά τα φάρμακα είναι διαθέσιμα αυτή τη στιγμή. Παραδείγματα αυτών των φαρμάκων είναι τα εξής: η ματινίμπη (Gleevec), η γεφτινίμπη (Iressa), η ερλοτινίμπη (Tarceva), η σουντινίμπη (Sutent) και η βορτεζομίμπη (Velcade) (Coplen, 2008).

8.1 Παράγοντες διαφοροποίησης

Αυτά τα φάρμακα που δρουν στα καρκινικά κύτταρα για να τα κάνουν να ωριμάσουν ως φυσιολογικά κύτταρα. Τα παραδείγματα περιλαμβάνουν τα ρετινοειδή, η τρετινοΐνη (ATRA ή Atralin) και το βεξαροτένιο (Targretin), καθώς και το τριοξειδίο του αρσενικού (Arsenox)

8.2 Θεραπεία Ορμόνης

Τα φάρμακα σε αυτή την κατηγορία είναι ορμόνες του φύλου ή ορμόνες όπως φάρμακα, που αλλοιώνουν την ενέργεια ή την παραγωγή των ορμονών είτε σε θηλυκά είτε σε αρσενικά. Χρησιμοποιούνται για να επιβραδύνουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, του προστάτη, και του ενδομητρίου (της μήτρας), που συνήθως αναπτύσσονται ανταποκρινόμενοι σε φυσικές ορμόνες του σώματος. Αυτές οι ορμόνες θεραπείας του καρκίνου δεν λειτουργούν με τον ίδιο τρόπο ως τα πρότυπα φάρμακα χημειοθεραπείας, αλλά μάλλον με την παρεμπόδιση των καρκινικών κυττάρων χρησιμοποιώντας την ορμόνη που χρειάζεται για να αναπτυχθεί, ή αποτρέποντας το σώμα από την παραγωγή των ορμονών αυτών. Μερικά παραδείγματα είναι τα εξής:

- τα αντι-οιστρογόνα: φουλβεστράντη (Faslodex), ταμοξιφαίνη, και τορεμιφαίνη (Fareston)

- αναστολείς της αρωματάσης: αναστροζόλη (Arimidex), εξεμεστάνη (Aromasin), και λετροζόλη (Femara)
- προγεσταγόνα οξικής μεγεστρόλης (Megace)
- οιστρογόνα αντι-ανδρογόνα- δικαλουταμίδη (Casodex), φλουταμίδη (Eulexin) (He et al., 2010)

9. Ανεπιθύμητες παρενέργειες

Οι χημειοθεραπευτικές τεχνικές έχουν μια σειρά από παρενέργειες, που εξαρτώνται από το είδος των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Τα πιο συνηθισμένα φάρμακα επηρεάζουν κυρίως τα κύτταρα ταχείας διαίρεσης του σώματος, όπως τα κύτταρα του αίματος και τα κύτταρα που ευθυγραμμίζουν το στόμα, το στομάχι και τα έντερα (Μοργου, 2007). Κάποιες κοινές παρενέργειες περιλαμβάνουν:

Ναυτία και έμετος/απώλεια της όρεξης

Η ναυτία και ο έμετος είναι συχνές παρενέργειες, αλλά συνήθως μπορεί να ελεγχθούν με τη λήψη φαρμάκων ειδικά για την αντιμετώπιση αυτών των συμπτωμάτων όπως επίσης βοηθάει και η κατανάλωση αρκετών υγρών και η αποφυγή πικάντικων τροφών. Η απώλεια της όρεξης (ανορεξία) μπορεί να οφείλεται στη ναυτία ή το άγχος το οποίο έχουν οι ασθενείς του καρκίνου. Τα φάρμακα που έχουν υψηλή πιθανότητα να προκαλέσουν ναυτία ή έμετο περιλαμβάνουν σισπλατίνη, στρεπτοζοκίνη, δακαρβαζίνη, καρμουστίνη και δακτινομυκίνη. Εκείνοι με μέτρια δυνατότητες να μειώσουν τις ναυτίες περιλαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη, καρβοπλατίνη, μιτομυκίνη και L-ασπαραγινάση. Τα αντικαρκινικά φάρμακα με χαμηλή πιθανότητα να προκαλέσουν ναυτία ή έμετο περιλαμβάνουν φθοροουρακίλη, μεθοτρεξάτη, ετοποσίδη, βινκριστίνη και βλεομυκίνη (Jordan, Kasper and Schmolli, 2005).

Απώλεια μαλλιών

Μερικά φάρμακα χημειοθεραπείας προκαλούν απώλεια μαλλιών (αλωπεκία), αλλά είναι σχεδόν πάντα προσωρινό φαινόμενο. Η τριχοφυΐα δεν μπορεί να αρχίσει μέχρι αρκετές εβδομάδες μετά από την οριστική θεραπεία. Αυτό είναι η πιο κοινή επίδραση που έχει η χημειοθεραπεία στην εξωτερική επιφάνεια του σώματος (Grevelman and Breed, 2005).

Αναιμία και κόπωση

Το χαμηλό πλήθος αιμοσφαιρίων προκαλείται από την επίδραση της χημειοθεραπείας στο μυελό των οστών και μπορεί να οδηγήσει σε αναιμία, λοιμώξεις, εύκολη αιμορραγία και μώλωπες. Οι ασθενείς με αναιμία έχουν πολύ λίγα ερυθρά αιμοσφαίρια για να παραδώσουν το οξυγόνο και τις θρεπτικές ουσίες στους ιστούς του σώματος. Οι ασθενείς με αναιμία αισθάνονται κουρασμένοι και αδύναμοι. Αν τα επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων πέσουν πολύ χαμηλά, μπορεί να χρειαστεί και μετάγγιση αίματος (Barrett-Lee et al., 2006).

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπείες είναι πιο πιθανό να προσβληθούν από λοιμώξεις. Αυτό συμβαίνει επειδή η μόλυνση καταπολέμησης λευκών αιμοσφαιρίων είναι μειωμένη. Το επίπεδο της μείωσης μπορεί να ποικίλει ανάλογα με τη δόση και το χρονοδιάγραμμα των θεραπειών, είτε αν το φάρμακο χρησιμοποιείται μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλους αντικαρκινικούς παράγοντες. Είναι σημαντικό για τους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπείες να αποφευχθεί οποιαδήποτε μόλυνση. Όταν ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, ο γιατρός μπορεί να συνταγογραφήσει φάρμακα που ονομάζονται παράγοντες τόνωσης που βοηθούν τα λευκά αιμοσφαίρια να αυξηθούν. Το neupogen και η λευκίνη είναι δύο διεγερτικά που χρησιμοποιούνται ως θεραπείες για να βοηθήσουν στην καταπολέμηση λοιμώξεων (Feld, 2008).

Ευκολία στην αιμορραγία και σε μώλωπες

Τα αιμοπετάλια είναι κύτταρα του αίματος που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος. Όταν οι ασθενείς δεν έχουν αρκετά αιμοπετάλια, μπορεί να αιμορραγούν ή να αποκτούν μώλωπες εύκολα, ακόμα και από μικρές βλάβες. Οι ασθενείς με χαμηλά αιμοπετάλια του αίματος θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλάξεις για την αποφυγή τραυματισμών. Φάρμακα όπως η ασπιρίνη και άλλα αναλγητικά μπορεί να επηρεάσουν τα αιμοπετάλια και να επιβραδύνουν τη διαδικασία της πήξης. Οι πληγές στο στόμα κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας μπορεί να προκαλέσουν ερεθισμό και ξηρότητα στο στόμα και το λαιμό. Στοματίτιδα ονομάζεται μια φλεγμονή στο στόμα κατά την οποία επώδυνες πληγές μπορεί να σχηματιστούν και μπορούν να δημιουργήσουν αιμορραγία και να μολυνθούν εύκολα. Οι προφυλάξεις για να αποφευχθεί αυτή η παρενέργεια συμπεριλαμβάνουν την οδοντιατρική περίθαλψη πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, το βούρτσισμα των δοντιών και των ούλων τακτικά με μια μαλακή βούρτσα και την αποφυγή στοματικών διαλυμάτων που περιέχουν αλάτι ή αλκοόλ. Η καλή στοματική υγιεινή είναι σημαντική (MaschmeyerandHaas, 2008).

Νευροπάθεια και άλλες βλάβες του νευρικού συστήματος

Οι ασθενείς με καρκίνο μπορεί να αναπτύξουν νευρολογικά προβλήματα εξαιτίας του καρκίνου ή των αντικαρκινικών φαρμάκων. Μια ποικιλία από προβλήματα μπορούν να αναπτυχθούν, συμπεριλαμβανομένης της αλλαγμένης πνευματικής εγρήγορσης, αλλαγές στη γεύση και μυρωδιά, επιληπτικές κρίσεις και περιφερική νευροπάθεια (μούδιασμα και αίσθημα καύσου και/ή αδυναμία ή μούδιασμα των χεριών ή/και ποδιών). Διαφορετικά φάρμακα μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορα είδη νευρολογικών διαταραχών (van Dalen et al., 2011).

Επιπτώσεις στην καρδιά

Ορισμένα αντικαρκινικά φάρμακα βλάπτουν την καρδιά. Στις περιπτώσεις αυτές, η δοσολογία πρέπει να παρακολουθείται στενά σε μια προσπάθεια να αποφευχθεί τυχόν ζημιά στην καρδιά. Ειδικά φάρμακα που μπορεί να είναι τοξικά για την καρδιά περιλαμβάνουν δαουνορουμπικίνη,

δοξορουμπικίνη, υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης και σε ορισμένες περιπτώσεις 5-FU(Chen et al., 2007).

Επιπτώσεις στα νεφρά

Ένας μεγάλος αριθμός αντικαρκινικών φαρμάκων μπορεί να βλάψει τα νεφρά. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα φάρμακα περιλαμβάνουν υψηλές δόσεις μεθοτρεξάτης ή 6-MP καθώς και τακτικές δόσεις L-ασπαραγινάση, σισπλατίνη, στρεπτοζοκίνη και μιτομυκίνης γ. Κάποια προβλήματα στα νεφρά μπορεί να μειωθούν με τη λήψη επαρκών ποσοτήτων σε υγρά. Ο δευτερεύον κίνδυνος νεφρικής βλάβης είναι ότι το ένα λιγότερο λειτουργικό νεφρό μπορεί να είναι πιο επιρρεπής σε περαιτέρω τοξικότητα που προκαλείται από άλλα αντικαρκινικά φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής (Chen et al., 2007).

Αναπνευστικά προβλήματα

Ασθενείς με καρκίνο που έχουν υποστεί ακτινοβολία στην περιοχή του θώρακα είναι πιο ευαίσθητοι σε αναπνευστικές επιπλοκές. Η νιτροζουρία ή βλεομυκίνη προκαλεί τον πιο κοινό τύπο της αναπνευστικής τοξικότητας, που ονομάζεται πνευμονική ίνωση (Joos, 2005).

Σεξουαλική λειτουργία

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να οδηγήσουν σε διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες και η προκαρβαζίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απουσία σπέρματος σε έναν άνδρα και την έλλειψη της έμμηνης ρύσης σε μια γυναίκα. Οι ασθενείς σε ηλικία τεκνοποίησης αποτρέπονται συνήθως από το να συλλάβουν ενώ υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία λόγω των ελαττωμάτων που μπορεί να προκαλέσουν στο έμβρυο (Gershenson et al., 2007).

Προβλήματα όρασης

Ορισμένα αντικαρκινικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν την όραση ενός ατόμου. Οι υψηλές δόσεις κυκλοφωσφαμίδης μπορεί να προκαλέσουν θολή όραση στα παιδιά, ενώ μερικές αλκυλιωτικών παραγόντων μπορεί να προκαλέσουν καταρράκτη. Η ταμοξιφαίνη μπορεί να είναι καταστρεπτική στον αμφιβληστροειδή και η σισπλατίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο οπτικό νεύρο. Η επιπεφυκίτιδα, κοινώς ονομαζόμενη ως ασθένεια των οφθαλμών, είναι θεραπεύσιμο πρόβλημα που παρουσιάζεται με πολλά αντικαρκινικά φάρμακα (Abramson, 2014).

10. Τοξικότητα του δέρματος

Τα αντινεοπλασματικά φάρμακα που σχετίζονται με εκδηλώσεις στο δέρμα μπορεί να οφείλονται σε χημειοθεραπείες ή στοχευμένες θεραπείας του δέρματος. Πολλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα προκαλούν απροσδιόριστες δερματολογικές τοξικότητες, συμπεριλαμβανομένης της αλωπεκίας, βλεννογονίτιδας και ονυχοδυστροφίας. Μερικές στοχευμένες θεραπείες, όπως οι αναστολείς υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και οι αναστολείς πρωτεοσωμάτων προκαλούν διαφορετικές μορφές δερματικών αντιδράσεων. Κάποιες συγκεκριμένες δερματολογικές επιπλοκές μπορεί να προκύψουν όπως αντιδράσεις ακτινοβολίας ανάκλησης, λοιμώδες ερύθημα και υπέρχρωση του δέρματος (Pinto et al., 2011).

11. Κοινοί τύποι τοξικότητας του δέρματος

11.1 Βλεννογονίτιδα

Η φλεγμονή των βλεννογόνων του στόματος και του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να προκύψει λόγω της υψηλής κυτταρικής αναγέννηση και τον ρυθμό ανάπτυξης των κυττάρων. Εμφανίζεται στο 5-20% των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, ενώ, το 60-100% των ασθενών που λαμβάνουν φάρμακα πριν από τη μετάγγιση των βλαστικών κυττάρων. Μπορεί να παρουσιαστεί με ερύθημα του ακολουθείται από διάβρωση και εξέλκωση του στόματος. Λόγω της συμμετοχής του γαστρεντερικού σωλήνα μπορεί να προκύψει και διάρροια. Οι περισσότεροι από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που προκαλούν βλεννογονίτιδα, επηρεάζοντας ιδιαίτερα από τη σύνθεση του DNA (Lalla and Peterson, 2006). Η ταυτόχρονη χρήση της

ακτινοθεραπείας μαζί με την χημειοθεραπεία ενισχύει τη χημειοθεραπεία που προκαλεί τη στοματική βλεννογονίτιδα. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για τη στοματική βλεννογονίτιδα. Η μεθοτρεξάτη, οι ανθρακυκλίνες και η κυκλοφωσφαμίδη συνήθως προκαλούν βλεννογονίτιδες. Η στοματική βλεννογονίτιδα μπορεί να προληφθεί με προφορική κρυοθεραπεία χρησιμοποιώντας πάγο πριν ή κατά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας. Επίσης, η συστηματική χρήση των αυξητικών παραγόντων κερατινοκυττάρων μειώνει την πιθανότητα της βλεννογονίτιδας. Η τοπική θεραπεία με λείζερ στόματος χαμηλής ισχύος χρησιμοποιείται επίσης ως ένα προληπτικό μέτρο για ασθενείς που χρήζουν χημειοθεραπείας για μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Είναι σπάνιο να απειλήσει τη ζωή ενός ασθενούς η συγκεκριμένη παρενέργεια. Σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί σίτιση μέσω σωλήνα. Η θεραπεία είναι κατά βάση υποστηρικτικής φροντίδας με σύμπτωμα βελτίωσης (Ogata et al., 2015).

Οι ουσίες επικάλυψης των μυκητιάσεων, η καθημερινή στοματική φροντίδα και τα αναλγητικά είναι οι επιλογές θεραπείας. Η καθημερινή στοματική φροντίδα: περιλαμβάνει την αφαίρεση των οδοντοστοιχιών και απαλό καθαρισμό του στόματος και των δοντιών.. Οι ουσίες επικάλυψης των μυκητιάσεων είναι οι εξής: επίκαιρη καολίνη/πηκτίνη, διφαινυδραμίνη, στοματικά αντιόξινα και μαλτοδεξτρίνη.

Η θεραπεία περιλαμβάνει: τσιπ πάγου, τοπικές λύσεις με αναισθητικό , επίκαιρη μορφίνη θειικού σε νερό, στόματος ή ενδοφλέβια αναλγησία με οπιοειδή (Lalla, Sonis and Peterson, 2008).

11.2 Αλωπεκία

Η τριχόπτωση είναι η πιο κοινή παρενέργεια λόγω χημειοθεραπείας, συνήθως παροδική όπου υποχωρεί μετά από τη διακοπή της θεραπείας.. Οι περισσότεροι περιπτώσεις αλωπεκίας που προκαλούνται από την αξονική τομογραφία είναι αναστρέψιμες, αλλά, κάποιοι αλκυλιωτικοί παράγοντες και ταξάνες που μειώνουν την αλωπεκία σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να γίνει μόνιμη. Η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να προκαλέσει μόνιμη απώλεια μαλλιών. Ξεκινά συνήθως μέσα σε 1-2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση (Yang and Thai, 2015). Οι ταξάνες με ανθρακυκλίνες είναι κυρίως υπεύθυνες για την αλωπεκία. Η θεραπεία περιλαμβάνει την ψύξη του τριχωτού της κεφαλής, με χρήση ενός επιδέσμου της κεφαλής και ανοσοποιητικής θεραπείας μέχρι να ρυθμιστούν οι κυτοκίνες. Αλλά όλες αυτές οι θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές. Οι αναστολείς EGFR μπορεί να προκαλέσουν αργή ανάπτυξη των μαλλιών, εύθραυστα μαλλιά και πυκνά μαλλιά. Η ψύξη του τριχωτού της κεφαλής μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προληπτική προσέγγιση, αλλά

υπάρχει ευρύτερη αποδοχή στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η μινοξιδίλη χρησιμοποιείται μετά την ολοκλήρωση της αξονικής τομογραφίας και θεωρείται ότι βοηθά στην αναγέννηση των μαλλιών (van den Hurk et al., 2013).

11.3 Εξαγγειώσεις

Είναι η ακούσια διαρροή των ναρκωτικών μέσω των αγγείων σε περιβάλλοντες ιστούς, διάμεσου ρήξης αγγείων ή με άμεση διείσδυση. Φαίνεται ότι στο 0,1-6% στους ενήλικες αντιμετωπίζεται με αξονική τομογραφία. Αυτό εξαρτάται από τον όγκο, τη συγκέντρωση και τα είδη των φαρμάκων που χορηγούνται. Οι εξαγγειώσεις οδηγούν σε πόνο, ερύθημα, εξέλκωση και σε νέκρωση ιστών σε σοβαρές περιπτώσεις. Τα φάρμακα που προκαλούν εξαγγειώσεις χωρίζονται σε μη-ερεθιστικά, και ερεθιστικά φάρμακα. Μη-ερεθιστικές ουσίες προκαλούν οίδημα στο σημείο της εξαγγειώσης χωρίς να προκαλούν βλάβη των ιστών. Οι ερεθιστικές ουσίες είναι φάρμακα με πιο ήπια φλεγμονώδη αντίδραση που οδηγεί σε ερύθημα, οίδημα, πόνο και ζημιές των ιστών χωρίς νέκρωση και τα συμπτώματα είναι συνήθως βραχυπρόθεσμα και εξαφανίζονται στη συνέχεια. Τα βισικάντι είναι φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν πιο σοβαρές βλάβες των ιστών σε μακρινή διάρκεια και μπορεί να οδηγήσουν και σε νέκρωση των ιστών (Pesnani, 2016).

(α) Φάρμακα χωρίς ερεθισμούς: κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, χλωραμβουκίλη

(β) Φάρμακα που προκαλούν ερεθισμούς:

1) αλκυλιωτικοί πράκτορες

2) Ταξάνες

3) Αναστολείς της τοποϊσομεράσης

(γ) βισικάντι: 1) Ανθρακυκλίνες (δοξορουβικίνη,)

2) Αλκαλοειδή της Βίνκα (βινκριστίνη, βινβλαστίνη)

3) Αζωτούχες ενώσεις

Οι κατάλληλες φλεβικές αξιολογήσεις είναι σημαντικές και μπορεί να απαιτήσουν μόνιμο καθετήρα. Η έγχυση 20 ml φυσιολογικού ορού μόνο μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας μειώνει την πιθανότητα τοξικών υπολειμμάτων (Perez-Fidalgo and Cervantes, 2013). Κατά τη διάρκεια της έγχυσης τα βισικάντι φάρμακα πρέπει να είναι μικρότερης δόσης. Στις περιπτώσεις μικρότερης εμπλοκής, τα σημάδια και τα συμπτώματα θα εξαφανιστούν μετά από μερικές εβδομάδες. Η άμεση διακοπή της έγχυσης σε αυτή την περίπτωση πρέπει να εφαρμοστεί. Η τοπική

εφαρμογή θερμότητας έχει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την αραίωση του φαρμάκου. Στην εξαγγείωση εξαιτίας φάρμακων όπως η βινκριστίνη και βινορελβίνη, η εφαρμογή αρχικής θερμότητας γίνεται για 30 λεπτά, ακολουθούμενη από την εφαρμογή πάγου. Η εφαρμογή πάγου προκαλεί αγγειοσυστολή με αποτέλεσμα την υποβάθμιση των τοξικών μεταβολιτών, μειώνοντας τον πόνο και την φλεγμονή. Το επίμονο ερύθημα ή οίδημα χωρίς έλκος ή παρουσία εκτεταμένης περιοχής του νεκρωτικού ιστού ή εξέλκωση του δέρματος μπορεί να απαιτεί χειρουργική επέμβαση. Σε περίπτωση αποτυχίας, τα έλκη μπορεί να απαιτούν χειρουργικό καθαρισμό. Οι τένοντες, τα νεύρα και τα αγγεία μπορεί να περιλαμβάνουν προκύπτουσες συσπάσεις, νευρικών ελλειμμάτων, σύνδρομο συμπίεσης νεύρων και αντανακλαστικά συμπαθητικής δυστροφίας (Schulmeister, 2009).

11.4 Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σε γενικές γραμμές όλα τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η πλειοψηφία είναι τύπου ι (IgE) και παρουσιάζονται με κνίδωση, αγγειοοιδήματα και αναφυλαξία εντός της πρώτης ώρας της χημειοθεραπείας. Επίσης, ο τύπος αντιδράσεων IV (αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής) μπορεί να προκύψει λόγω τοπικής χρήσης των αζωτούχων υπεριτών. Οι ταξάνες, , είναι ως επί το πλείστον υπεύθυνες για αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Το σύνδρομο του StevenJohnson, τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και εξανθηματικών εκρήξεων είναι σοβαρές απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς αντιδράσεις που μπορεί να συμβούν λόγω χορήγησης της χημειοθεραπείας (Castells, 2006).

11.5 Κάποιες συγκεκριμένες επιπλοκές

Είναι η ανάπτυξη ερυθήματος σε περιοχές που έχουν υποστεί εγκαύματα από τον ήλιο προηγουμένως ή που έλαβαν θεραπεία με ακτινοθεραπεία. Ο μηχανισμός δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Τα φλεγμονώδη εξανθήματα παρουσιάζονται με τη μορφή ερυθήματος. Αυτή η αντίδραση εξαρτάται από το φάρμακο και παρουσιάζεται στο 1,8% με 11,5% των περιπτώσεων. Είναι πιο έντονο στις εκτεθειμένες περιοχές του δέρματος στον ήλιο. Μπορεί να υπάρξει επιμονή

της υπολειμματικής υπέρχρωσης για μήνες ή ακόμη και χρόνια. Η διακοπή του φαρμάκου, η εφαρμογή φυσικών αντηλιακών ή ψυχρών επιθεμάτων, τα συστηματικά αντισταμινικά φάρμακα, η χρήση τοπικά ή από του στόματος κορτικοστεροειδών, και η ελαχιστοποίηση της έκθεσης στον ήλιο είναι οι κυριότερες επιλογές στη διαχείριση και αντιμετώπιση των περιπτώσεων αυτών (Sanborn and Sauer, 2008). Η γεμισιταβίνη, η μεθοτρεξάτη, η ντοσεταξέλη, η ετοποσίδη και η δοξορουβικίνη είναι παράγοντες που προκαλούν τέτοιου είδους αντιδράσεις. Φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη, 5-FU, η δακαρβαζίνη έχουν φωτοευαισθησία και ως αποτελέσματα προκαλούν εγκαύματα από τον ήλιο ακόμα και σε ελάχιστη έκθεση. Η αντίδραση στις υπεριώδεις ακτίνες ανάκλησης είναι παρόμοια με την ανάκληση αντίδρασης σε ακτινοβολία. Παρουσιάζεται σε έκθεση στο φάρμακο σε περιοχές που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία υπεριωδών ακτίνων και τα παθολογικά ευρήματα είναι παρόμοια με την ανάκληση αντίδρασης σε ακτινοβολία (Wyatt, Leonard and Sachs, 2006).

11.6 Τοξικό ερύθημα

Είναι το ερύθημα που είναι συχνά επώδυνο και αρχίζει μέσα σε 2 με 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας και υποχωρεί μετά από τη διακοπή του φαρμάκου. Τα συμπληρώματα πυριδοξίνης μπορεί να μειώσουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα του σύνδρομου χεριών-ποδιών (HFS). Η σοβαρότητα του συνδρόμου αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας της έκθεσης (Cox, 1986). Παρουσιάζεται σε διάφορες μορφές και διακρίνεται σε βαθμούς 1, 2 και 3. Ο 1^{ος} βαθμός αποτελείται από ήπια ερυθρήματα με φαγούρα και αίσθημα καύσεως αλλά χωρίς να επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες. Στον 2ο βαθμό οι βλάβες είναι επώδυνες προκαλώντας δυσκολίες στις καθημερινές δραστηριότητες και με επιφάνεια ανέπαφου δέρματος. Στον 3ο βαθμό, ο πόνος είναι σοβαρός και η καταστροφή των ιστών που συμβαίνει προκαλεί φουσκάλες και ξεφλούδισμα του δέρματος. Το ερύθημα των άκρων παρουσιάζεται στην ράχη του χεριού, γύρω από τα μετακάρπια και υπάρχει και πιθανότητα εμφάνισης ονυχόλυσης. Το HFS είναι η πιο συχνή δερματική παρενέργεια που προκαλείται από την καπεσιταμίνη. Είναι ως επί το πλείστον περιορισμένη σε παλάμες και πέλματα και παρουσιάζεται πιο συχνά σε μελαμψούς ασθενείς (Payne et al., 2006). Η κλασική παρουσίαση του HFS είναι μύηση με διμερείς μούδιασμα και μυρμηκίαση στις παλάμες και τα πέλματα με την σταδιακή ανάπτυξη των ερυθρημάτων. Επώδυνο οίδημα σε διάφορους βαθμούς μπορεί να αναπτυχθεί και μπορεί να εξελιχθεί σε απολέπιση και ρωγμές. Πιθανοί μηχανισμοί είναι: α) η άμεση τοξική δράση στα μελανοκύτταρα, β)

οι αυξημένες εκκρίσεις της αδρενοκορτικοτροφικής ορμόνης και μελανοκύτταρης τόνωσης των ορμονών λόγω της τοξικότητας των επινεφριδίων, γ) ανεπάρκεια σε αναστολείς της τυροσινάσης, δ) σχηματισμός των σταθερών συγκροτημάτων φαρμακευτικής μελανίνης και ε) η δημοσίευση φλεγμονώδους μελάγχρωσης μετά τοξικότητας (Miller et al., 2014). Η αρχική παρουσίαση είναι μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα πάνω από τις παλάμες ή και τις πατούσες που ακολουθείται από οδυνηρό πρήξιμο, ερυθρές πλάκες και σταδιακά ξεφλούδισμα του δέρματος, με ανάλυση των συμπτωμάτων. Η ερυθρότητα του δέρματος πάνω από τις παλάμες και τα πέλματα, με ή χωρίς παρουσία φυσαλίδων είναι οι πιο κοινές εκδηλώσεις. Η αίσθηση του δέρματος μπορεί να μεταβληθεί (δυσαισθησία) και μπορεί να είναι τόσο σοβαρή που να επηρεάζει τις καθημερινές δραστηριότητες. Η συνήθης πορεία είναι το πρώιμο τραύμα της απολέπισης, ακολουθούμενο από την εκ νέου επιθήλιο. Εμφανίζεται και σπάνια στα γόνατα, τους αγκώνες και αλλού. Εμφανίζεται συνήθως μετά από χημειοθεραπεία και σπάνια προκαλούνται από την ασθένεια δρεπάνοκυττάρων, σε ασθενείς μεταμόσχευσης μυελού των οστών (Martorel et al., 2011). Τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο μεταξύ ημερών έως και μηνών μετά τη χορήγηση φαρμάκων και εξαρτάται από την δόση και την ταχύτητα της διαχείρισης χορηγιών φαρμάκων. Ο ακριβής μηχανισμός είναι άγνωστος. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός του εν λόγω σύνδρομου δεν είναι γνωστός μέχρι και σήμερα. Μπορεί να υπάρχουν κάποιες θεωρίες πίσω από αυτό όπως: διαφορές θερμοκρασίας, αγγειακή ανατομία, διαφορά στο είδος των κυττάρων (ταχέως διαιρούμενα επιδερμικά κύτταρα και αδένες εκκρίσεων). Οι αλλοιώσεις συνήθως εξαφανίζονται μέσα σε λίγες εβδομάδες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Το 5-FU, καπεσιταμπίνη, η δοξορουβικίνη, η βινκριστίνη, η βινβλαστίνη, η ταξάνη, η λιποσωμιακή δοξορουβικίνη είναι οι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν το σύνδρομο. Το ερύθημα των άκρων προκαλείται από τους αναστολείς κινάσης της τυροσίνης που φαίνεται να είναι διαφορετική από εκείνη που προκαλείται από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Το σύνδρομο προκαλείται από την ταξάνη εξαρτάται από τη δόση τροποποίησης ή διακοπής της αγωγής ή και τα δύο και είναι η επιλογή για τη θεραπεία της. Δεν υπάρχει κανένα αποτελεσματικό μέτρο για την πρόληψη του. Η Ψύξη των χεριών και των ποδιών μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη τέτοιου είδους αλλοιώσεων. Οι θεραπείες περιλαμβάνουν διακοπή φαρμάκων, μείωση της δόσης, διακοπή του φαρμάκου, χρήση κορτικοστεροειδών, πυριδοξίνης και συμπτωματικής θεραπείας (Carvalho et al., 2011).

11.7 Δερματική υπέρχρωση

Μπορεί να εμφανιστεί δερματική υπέρχρωση μετά από έκθεση στην κυτταροτοξική CT. Προσβάλλει συνήθως το δέρμα, τα μαλλιά, τα νύχια και τους βλεννογόνους. Η δερματική υπέρχρωση μπορεί να συμβεί σε οποιοδήποτε μέρος του δέρματος (μαλλιά, νύχια και στις βλεννογόνους μεμβράνες). Ο μηχανισμός της επαγόμενης από CT υπερπηκτοποίησης είναι ακόμη ασαφής. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπέρχρωση. Διαλύεται μετά από μήνες ή χρόνια ολοκλήρωσης κύκλων χημειοθεραπείας (Grimes, 2009).

- Η βουσουλφάνη προκαλεί μια παρόμοια κατάσταση σαν αυτή της υπέρχρωσης, προκαλεί επίσης υπερμελάγχρωση, που είναι αυτοπεριοριζόμενη και εξαρτώμενη από τη δόση
- Η κυκλοφωσφαμίδη, η φωσφαμίδη δημιουργεί υπερχρωματοποίηση των νυχιών, των παλαμών και των πέλματων.
- Το 5-FU προκαλεί σαν παρενέργεια στον οργανισμό αιματολογική τοξικότητα αλλά μπορεί ακόμη να προκαλέσει καταστριφή των γειτονικών ιστών κατά την χορήγηση με αποτέλεσμα πόνο, κάψιμο και ερυθρότητα στο σημείο εγχυσης.
- Παράγοντες με βάση την πλατίνα και θειοτέπα δημιουργούν τοπική υπερμελάγχρωση σε περιοχές που υπάρχει τραύμα.

Οι επαγόμενες από καπεσιταβίνη υπερ-χρωματισμοί είναι μια περιοχή σύγχυσης καθώς είναι μια αυτο-ανεπτυγμένη βλάβη ή είναι μια πρώιμη εκδήλωση του HFS. Ωστόσο, σύμφωνα με την παγκόσμια βιβλιογραφία, οι υπερχρωματισμοί μπορεί να είναι εκδηλώσεις που σχετίζονται με το HFS. Η επαγόμενη από το Capecitabine υπέρχρωση στην γλώσσα μπορεί να συμβεί αλλά η πιθανότητα είναι εξαιρετικά σπάνια. Η καπεσιταβίνη είναι ένα αντινεοπλασματικό φάρμακο για το στόμα και χρησιμοποιείται στις περισσότερες κακοήθειες GI και μεταστατικούς καρκίνους του μαστού (Geddes&Cohen, 2010). Η βλεννογονίτιδα, η υπερχολερυθριναιμία, η διάρροια, η μυελοκαταστολή και το σύνδρομο χειρός-ποδός είναι οι δερματολογικές εκδηλώσεις που προκαλούνται από την καπεσιταβίνη. Η καπεσιταβίνη μπορεί να προκαλέσει υπερχρωματισμό στις παλάμες και τα πέλματα, αλλά και χρωματισμό πάνω από τη γλώσσα το οποίο είναι και το πιο σπάνιο. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί να διακοπεί η φαρμακευτική αγωγή ή να μειωθεί η δόση. Η μείωση της δόσης και η έναρξη με χαμηλότερη δόση που ακολουθείται από μεταγενέστερη κλιμάκωση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το ποσοστό ανεκτικότητας χωρίς να διακυβεύεται η αποτελεσματικότητα της μεθόδου (MacDonaldetal., 2013). Η καπεσιταβίνη μπορεί να προκαλέσει αλλαγές στα νύχια όπως: κοκκίωμα περιμετρικά του νυχιού, τις γραμμές του Beau,

την ονυχόλυση, την ονυχοδεσία και τη μελανονυχία. Ένα μοναδικό μοτίβο μπορεί να παρουσιαστεί που προκαλείται από τη βλεομυκίνη και παρουσιάζει σκούρες καφέ γραμμικές ράβδους μήκους σχεδόν 10 εκατοστών που διασταυρώνονται μεταξύ τους. Η λευκομυκίνη προκαλεί κνησμό του κορμού και έχει ως αποτέλεσμα την τοπική συσσώρευση του φαρμάκου στο δέρμα. Το 5-FU, η βινορελβίνη και η δαουνορουβικίνη μπορεί να προκαλέσουν υπέρχρωση της επιδερμίδας, των νυχιών και της βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας. Η διακοπή του φαρμάκου, η χρήση αντισταμινικών με πρόσληψη από το στόμα και η τοπική υδροκινόνη είναι οι διάφορες θεραπευτικές επιλογές (Geddes&Cohen, 2010).

11.8 Άλλα ερυθήματα

Ένα προσωρινό ερύθημα πολλές φορές παρουσιάζεται ιδιαίτερα στα σημεία του προσώπου, του αυχένα, των αυτιών, του άνω θώρακα και της άνω κοιλίας. Η μεταβατική αγγειοδιαστολή λόγω του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή η άμεση επίδραση των ουσιών που κυκλοφορούν στα αγγειακά τοιχώματα προκαλούν έξαψη. Η L-ασπαραγγάση και η βλεομυκίνη προκαλούν ένα ερέθισμα αμέσως μετά την έγχυση. Άλλοι παράγοντες που προκαλούν αυτό το ερέθισμα περιλαμβάνουν ρινοτεκάνη, αναστολέα τοποϊσομεράσης I, ορμονικούς παράγοντες (ταμοξιφένη, αναστροζόλη, λευπρολίδη, φλουταμίδη, διαιθυλοστιλβεστερόλη), 5-FU, καρβοπλατίνη, σισπλατίνη, κυκλοφωσφαμίδη, δακαρβαζίνη, δοξορουβικίνη, ετοποσίδη και μεθοτρεξάτη (Castellsetal., 2008).

12. Η σημασία των νοσηλευτών στις χημειοθεραπευτικές κλινικές

Ενώ μία από τις συστάσεις της διεθνής συμβουλευτικής ομάδας για περιπτώσεις χημειοθεραπειών προτείνει την περαιτέρω ανάπτυξη υπηρεσιών χημειοθεραπείας υπό την καθοδήγηση του νοσοκόμου, η απόφαση για την εποπτεία και διεξαγωγή της θεραπείας αποτελεί κύριο μέλημα του ογκολόγου. Οι νοσηλευτές, ως σημαντικό μέλος της διεπιστημονικής ομάδας, μπορούν να εφαρμόσουν το συμφωνημένο σχέδιο, αξιολογώντας και προσαρμόζοντας την θεραπευτική αγωγή καθώς αυτή εξελίσσεται. Ωστόσο, είναι ζωτικής σημασίας οι ασθενείς να παραμένουν σε επαφή με τον ογκολόγο τους στα διάφορα στάδια της θεραπευτικής αγωγής όπως και καθορίζεται συνήθως από την πολιτική του εκάστοτε νοσοκομείου (Pintoetal., 2011).

Ο σκοπός της κλινικής ανασκόπησης πριν από κάθε κύκλο χημειοθεραπείας είναι για να προσδιοριστούν οι τυχόν τοξικότητες που βίωσε ο ασθενής, να εκτιμηθεί η ικανότητα του ατόμου να συνεχίσει και να εφαρμοστούν τυχόν προγραμματισμένες αλλαγές στην μορφή της θεραπείας. Ένας νοσηλευτής που αναλαμβάνει αυτή την αναθεώρηση πρέπει να είναι ικανός και να διαθέτει τις απαραίτητες γνώσεις σχετικά με τη συγκεκριμένη χημειοθεραπεία που λαμβάνει ο ασθενής και τον σκοπό που έχει θέσει ο ογκολόγος. Οι γνώσεις και οι δεξιότητες του νοσηλευτή παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο κατά την διεξαγωγή της θεραπείας, καθώς και η κριτική του σκέψη στο να προσαρμόζεται γρήγορα στην αντιμετώπιση έκτακτων καταστάσεων (Cirillo, etal., 2009).

Η χημειοθεραπεία έχει σημαντικές και προβλέψιμες τοξικότητες, οι πιο σοβαρές από τις οποίες είναι πιθανό να αναπτυχθούν ενώ ο ασθενής βρίσκεται στο σπίτι μεταξύ των κύκλων της θεραπείας. Συνήθως αυτά είναι θέματα που επιλύονται με το χρόνο. Στην κλινική, η αξιολόγηση του ασθενή από τους νοσηλευτές είναι πολύ σημαντική διαδικασία καθώς γνωστοποιεί την ύπαρξη τυχόν τοξικότητας και καθορίζει την ανάγκη παρέμβασης. Εάν ο ασθενής κριθεί ότι δεν βρίσκεται σε κάποιο κίνδυνο να υποστεί κάποια δερματική τοξικότητα, η χημειοθεραπεία μπορεί να συνεχιστεί (Pintoetal., 2011). Είναι σημαντικό ότι ο νοσηλευτής πρέπει να είναι εξειδικευμένος και να διαθέτει εξαιρετικές τεχνικές επικοινωνίας για να μπορέσει να αποκτήσει βασικές πληροφορίες από τον ασθενή σχετικά με τον τρόπο που αισθάνεται και να μην βασιστεί στην αξιολόγησή του μόνο από το αποτέλεσμα μιας οπτικής επαφής. Χρειάζονται επίσης προχωρημένες δεξιότητες κατανόησης του ιστορικού του ασθενούς γιατί πολλές φορές οι ασθενείς είναι απρόθυμοι να περιγράψουν πόσο άσχημες ήταν οι παρενέργειες, επειδή φοβόντουσαν μην διακοπεί η χημειοθεραπεία τους. Αυτό αποτέλεσε ένα πολύ ξεκάθαρο εύρημα σε ελέγχους που έγιναν σε μετεγχειρητικούς θανάτους που σημειώθηκαν εντός 30 ημερών από τη χημειοθεραπεία. Ομοίως, η Εθνική Υπηρεσία Ασφάλειας Ασθενών έχει προειδοποιήσει σχετικά με την περίπτωση φαρμάκων

που λαμβάνονται από το στόμα και την ανάγκη να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη συμμόρφωση του ασθενούς. Πράγματι, διαπιστώθηκε ότι η συνεχιζόμενη υποστήριξη κατά τη διάρκεια ενός κύκλου θεραπείας, όχι μόνο σε κλινικές συναντήσεις, αυξάνει τη συμμόρφωση και την ασφάλεια των φαρμάκων που χορηγούνται από το στόμα.

Εκτός από τη φυσική αξιολόγηση, είναι απαραίτητο η νοσοκόμα να αξιολογεί τον ψυχολογικό αντίκτυπο της διάγνωσης του καρκίνου και της θεραπείας. Αυτό περιλαμβάνει το πόσο καλά αντιμετωπίζει ο ασθενής την επίδραση της χημειοθεραπείας στην καθημερινή του ζωή. Η αβεβαιότητα σχετικά με τα αποτελέσματα της θεραπείας μπορεί επίσης να προσθέσει αγωνία ή και φόβο τόσο στους ασθενείς αλλά και στις οικογένειές τους (Grenon, & Chan, 2009).

Η παρουσία σωματικών συμπτωμάτων μπορεί συχνά να έχει επιζήμια αποτελέσματα στην ψυχολογική ευημερία ενός ατόμου. Η αλλαγές που παρατηρούνται στο σώμα των ασθενών λόγω απώλειας ή προσθήκης βάρους, απώλειας μαλλιών, υφής του δέρματος, αλλαγής νυχιών, πιθανότητα κόπωσης, διαχείρισης του στόματος και απώλειας άκρων μπορεί να προκαλέσει σύγχυση στον ψυχολογικό τους κόσμο (Pintoetal., 2011). Η αντίληψη του ατόμου για τον εαυτό του αμφισβητείται και απαιτείται η μετάβαση σε έναν νέο εαυτό κάτι που πολλές φορές είναι πολύ δύσκολο, σε αυτό το σημείο η στάση του νοσηλευτή παίζει επίσης κομβικό ρόλο στην εξομάλυνση της κατάστασής του. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα πλαίσιο αξιολόγησης γνωστό ως ολιστική εκτίμηση των αναγκών για τον εντοπισμό και την αντιμετώπιση αυτών των ζητημάτων. Το πλαίσιο αυτό έχει μεταφραστεί σε ένα πλαίσιο προβληματισμού, συμπεριλαμβανομένης μιας μεθόδου μέτρησης κινδύνου, η οποία ζητά από τον ασθενή να αξιολογήσει την ψυχολογική του ευεξία. Δεδομένου του μεγάλου χρόνου που χρειάζεται για αυτές τις θεραπείες και των πολλών πτυχών της τροχιάς της νόσου, αυτή η αυτοαξιολόγηση είναι πιθανό να αλλάξει. Ως εκ τούτου, είναι εξαιρετικά σημαντικό οι εκτιμήσεις της ευημερίας του ασθενή να γίνονται σε τακτά χρονικά διαστήματα, επειδή πρόκειται για μια σημαντική πτυχή της ποιοτικής φροντίδας που παρέχει κατά κύριο μέλημα ο νοσοκόμος. Πρέπει να γίνονται συστάσεις σε πιο ειδικευμένη υποστήριξη εάν απαιτείται (Edmondsetal., 2012).

Για να μπορέσει ένας νοσηλευτής να προβεί σε μια σωστή αξιολόγηση, είναι σημαντικό να υπάρχουν συστήματα που να καταγράφουν τυχόν συμπτώματα που μπορεί να αναπτύξει ο ασθενής. Η γενική ευημερία καταγράφεται χρησιμοποιώντας εργαλεία κατάστασης απόδοσης και ολιστικής αξιολόγησης των αναγκών και οι τοξικότητες καταγράφονται χρησιμοποιώντας κοινά κριτήρια τοξικότητας. Αυτό το εργαλείο τοξικότητας ενσωματώνεται επίσης στα πρωτόκολλα των κλινικών δοκιμών και έτσι εξασφαλίζει τη συνεκτικότητα της πρακτικής σε όλους τους κλινικούς τομείς. είτε

σε δοκιμαστικά πρότυπα είτε σε κλασικά χημειοθεραπευτικά σχήματα (Wilkes&Barton-Burke, 2013).

Η συνεχιζόμενη αξιολόγηση ενός ασθενούς που λαμβάνει χημειοθεραπεία γίνεται συχνά με ποικίλους τρόπους, που κυμαίνονται από το πιο επίσημο κλινικό περιβάλλον σε ένα νοσοκομείο έως την κοινότητα ή τηλεφωνικά. Επίσης πραγματοποιήθηκαν μελέτες χρησιμοποιώντας λογισμικό κινητής τηλεφωνίας για να επιτρέψουν στους ασθενείς να εισάγουν τις τοξικότητές τους, οι οποίες στη συνέχεια μεταδίδονται στους επαγγελματίες που φροντίζουν γι' αυτούς. Αυτά τα συστήματα δημιουργούν ειδοποιήσεις στον επαγγελματία υγείας που έρχεται στη συνέχεια σε επαφή με τον ασθενή για να συζητήσει τις παρενέργειες και να αναπτύξει ένα σχέδιο δράσης για τον ασθενή (Edmondsetal., 2012).

12.1 Η ανάγκη εξαγωγής των κατάλληλων πληροφοριών από τους ασθενείς.

Για να δοθεί η δυνατότητα στον ασθενή να λάβει αποφάσεις σχετικά με τις πιθανές επιλογές της θεραπείας, θα πρέπει να ενημερωθούν οι κατάλληλες πληροφορίες σχετικά με το σκοπό της θεραπείας, τις πιθανές παρενέργειες και τον τρόπο αντιμετώπισής τους, τα αναμενόμενα αποτελέσματα της θεραπείας, καθώς και την περίπτωση που η θεραπεία που χορηγείται πρέπει να τερματιστεί. Άλλες εκτιμήσεις περιλαμβάνουν τις ενδεχόμενες κλινικές δοκιμές. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, η MacmillanCancerCare και η CancerResearchUK παρέχουν υψηλής ποιότητας πληροφορίες βασισμένες σε θεραπείες που πληρούν τα απαιτούμενα πρότυπα της πολιτικής DOH (Gravisetal., 2014). Έρευνες για την εμπειρία των ασθενών στον Καρκίνο ανέφερε σημαντικές διαφορές στο ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν ότι οι ανεπιθύμητες παρενέργειες εξηγήθηκαν κατά τρόπο κατανοητό από τους νοσοκόμους. Υπάρχει επίσης ανάγκη ανάπτυξης τοπικών πληροφοριών, εγκαταστάσεις όπως πάρκινγκ αυτοκινήτων, κέντρα πληροφόρησης, υπηρεσίες φαρμακείων και ομάδες υποστήριξης. Τέτοιες πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν στην πλοήγηση ενός ασθενή μέσα από την περίπλοκη διαδικασία της χημειοθεραπείας και να μειώσουν το άγχος του. Οι έρευνες για την εμπειρία των ασθενών με καρκίνο ανέφερε ότι μόνο το 54% των ασθενών προσφέρθηκαν τέτοιες συμβουλές. Οι νοσοκόμοι φαίνεται ότι πρέπει να συνεργαστούν με τις ομάδες των ασθενών και να εξασφαλίσουν ότι οι πληροφορίες που παρέχουν είναι στη μορφή που απαιτείται από τους ασθενείς (Edmondsetal., 2012).

Σύμφωνα με μελέτες, αποτελεί βασικό στοιχείο του ρόλου του νοσοκόμου σε ασθενείς που χορηγούνται χημικοθεραπευτικοί κύκλοι να εξασφαλίσει ότι τόσο ο ασθενής όσο και ο γιατρός έχουν τις απαιτούμενες πληροφορίες για να λάβουν μια τεκμηριωμένη απόφαση σχετικά με τις επιλογές της θεραπείας. Η ανάγκη αυτή αυξάνεται όταν η χημειοθεραπεία γίνεται με την χορήγηση χαπιού και ο ρόλος του νοσοκόμου είναι ακόμη πιο σημαντικός (Pintoetal., 2011).

12.2 Η διαδικασία παροχής πληροφοριών

Η διαδικασία παροχής πληροφοριών συχνά ξεκινά από την αρχική διαβούλευση όταν συζητούνται συγκεκριμένες πληροφορίες σχετικά με τη χημειοθεραπεία και υποστηρίζονται από γραπτές πληροφορίες. Πολλές οργανώσεις παρέχουν στους ασθενείς και τις οικογένειές τους συμβουλές μεταξύ της αρχικής επίσκεψης στην κλινική και της χημειοθεραπείας, διότι αυτό δίνει στους ασθενείς την ευκαιρία να κατανοήσουν τις πληροφορίες και να θέσουν τις σωστές ερωτήσεις πριν από την έναρξη της θεραπείας. Είναι επιτακτική ανάγκη η νοσηλεύτρια που παρέχει αυτή τη διαβούλευση να έχει γνώσεις για τη χημειοθεραπεία και να είναι σε θέση να διατυπώσει τι θα συμβεί κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των πιθανών παρενεργειών και της αντιμετώπισής τους (McKenzieetal., 2011).

Η διαβούλευση θα πρέπει να διαρθρώνεται και να υποστηρίζεται από γραπτό έντυπο και να είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες των συγκεκριμένων ασθενών. Ο νοσηλευτής είναι υπεύθυνος να δημιουργήσει ένα ημερολόγιο ασθενούς για την καταγραφή τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να αντιμετωπίσει ο ασθενής και, σημαντικότερα, επισημαίνει τα στοιχεία επικοινωνίας για μια 24ωρη τηλεφωνική γραμμή βοήθειας. Πρέπει επίσης να υπάρχει χρόνος για την επανάληψη του τι πρέπει να κάνει ο ασθενής σε περίπτωση ειδικών παρενεργειών. Η διασφάλιση ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει τις πληροφορίες που παρέχονται, ιδιαίτερα σε σχέση με ογκολογικές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, είναι ζωτικής σημασίας. Συγκεκριμένα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια τεχνική διδασκαλίας με την οποία οι ασθενείς καλούνται να αναμεταδώσουν με δικά τους λόγια περιγράφοντας την κατάσταση (Grenon, &Chan, 2009) .

Κατά την παροχή πληροφοριών, έχει καταστεί όλο και πιο σημαντικό να εξεταστούν οι ανάγκες ενημέρωσης των νοσοκόμων κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με έρευνες οι νοσοκόμοι εξέφρασαν την ανάγκη για την συλλογή διαφορετικών πληροφοριών για περιπτώσεις που χρειάζονται να χειριστούν μια δύσκολη συνομιλία με έναν ασθενή. Δεδομένης της εξάρτησης των υπηρεσιών της χημειοθεραπείας με την κατανόηση της κατάστασης του ασθενή από τους

νοσηλευτές, έρευνες έχουν δείξει την σημαντικότητα της σχέσης ασθενή με νοσηλευτή (Gravisetal., 2014).

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση η σωστή διάγνωση ενός κακοήθι όγκου είναι απαραίτητη πριν από την επιλογή των σωστών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, έτσι ώστε να μπορούν να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα ανάλογα με τα φάρμακα που θα χρησιμοποιηθούν ώστε να αποφευχθούν σοβαρές δερματικές επιπλοκές. Η αξιολόγηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς από τον νοσηλευτή αλλά και από τον επιβλέπων γιατρό πριν από τη θεραπεία είναι απαραίτητη πριν από την επιλογή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας. Διάφορα χημειοθεραπευτικά φάρμακα προκαλούν διάφορους τύπους γενικών αλλά και ειδικών δερματολογικών αντιδράσεων. Η ποιότητα ζωής των ασθενών επηρεάζεται από αυτές τις αντιδράσεις, ιδιαίτερα στην περίπτωση των νεαρών γυναικών. Επίσης, αυτές οι αντιδράσεις έρχονται σε άμεση αλληλεπίδραση με το σχήμα της χημειοθεραπείας και μπορεί να προκληθεί μείωση του χρονοδιαγράμματος της δοσολογίας ή αλλαγή των χορηγούμενων φαρμάκων. Λαμβάνοντας υπόψη αυτούς τους δύο παράγοντες, οι νοσηλευτές θα πρέπει να γνωρίζουν τις λεπτομέρειες των δερματολογικών επιπλοκών που σχετίζονται με το κάθε χημειοθεραπευτικό σχήμα ξεχωριστά, τον τρόπο της πιθανής πρόληψης από αυτές τις επιπλοκές και τη διαχείριση αυτών των επιπλοκών.

Οι νοσηλευτές πρέπει να αναπτύξουν ιδιαίτερα τεχνικές όπως η δυνατότητα σωστής επεξεργασίας των πληροφοριών σχετικά με το ιστορικό του ασθενή αλλά και τις επικοινωνιακές τους δεξιότητες, ώστε να μπορούν ανά πάσα στιγμή να αξιολογούν την κατάσταση. Συγκεκριμένα οι επικοινωνιακές δεξιότητες είναι πολύ σημαντικό προτέρημα για έναν νοσηλευτή, διότι σε πολλές περιπτώσεις πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων ο νοσηλευτής είναι αναγκασμένος να πρέπει να βγάλει κάποιο συμπέρασμα από την προφορική αναφορά του ασθενή με βάση το πώς νιώθει και το επίπεδο των ενοχλήσεων που αντιλαμβάνεται. Παρότι η συμβολή του νοσηλευτή είναι πολύ σημαντική και απαραίτητη η άμεση συνεννόηση και συνεργασία με τον επιβλέπων γιατρό είναι επίσης ένα θέμα υψίστης σημασίας.

Κεφάλαιο 3 Το δέρμα μετά την ακτινοθεραπεία

Εισαγωγή

Η ακτινοθεραπεία είναι μέρος της θεραπείας του καρκίνου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μια πλειοψηφία ασθενών κάποια στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας τους. Είναι γνωστό πώς η ακτινοθεραπεία που χρησιμοποιείται για τη καταστροφή των καρκινικών κυττάρων μπορεί να βλάψει τους υγιείς ιστούς και ιδιαίτερα το δερματικό ιστό, με τον οποίο έχει άμεση επαφή και να δημιουργήσει παρενέργειες. (Hymes S.R., Strom E.A., Fife C 2006)

1. Η τοξικότητα του ακτινοβολούμενου δέρματος

Ένα εξαιρετικά μεγάλο ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν θεραπευτικό σχήμα με γνώμονα την ακτινοθεραπεία θα εμφανίσει μια μέτρια έως σοβαρή αντίδραση στο ακτινοβολούμενο δέρμα. Στόχος αυτού του είδους της θεραπείας είναι να εξουδετερωθούν τα καρκινικά κύτταρα και να αποτραπεί όσο το δυνατόν περισσότερο η βλάβη του δέρματος. Οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας που ταλαιπωρούν το δέρμα του ασθενή σχετίζονται με διάφορους παράγοντες, κάποιοι από τους οποίους είναι : η θέση της θεραπείας, ο όγκος του ακτινοβολημένου ιστού, το ποσό της δόσης της ακτινοβολίας, πόσο καιρό εκτίθεται το δέρμα στην ακτινοβολία και πολλοί άλλοι παράγοντες που αυξάνουν τις πιθανότητες για βέβαιη ύπαρξη παρενεργειών. (Humaira M., Zarnaz W., Ijaz A., M. Zafar A. 2013)

Είναι γνωστό ότι όποια θεραπεία υπάρχει για την εξουδετέρωση οποιουδήποτε όγκου είναι ως κάποιο βαθμό αρκετά επιθετική ώστε να δημιουργήσει ανεπιθύμητες παρενέργειες στο δέρμα. Οι παρενέργειες που εμφανίζονται στο ακτινοβολούμενο δέρμα είναι πολλών ειδών, σε μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων, που μπορεί να ξεκινήσουν αρχικά από ήπιες αντιδράσεις έως πολύ σοβαρές, με τη πιο συχνή να είναι η οξεία δερματική αντίδραση. (Salvo N., Barnes E., van Draanen J., Stacey E., Mitera G., Breen D.2010)

Υπάρχουν ορισμοί για την ανάπτυξη της τοξικότητας του δέρματος που δρουν βοηθητικά για την σταδιακή αντιμετώπιση και ανάλογα με την σοβαρότητα διακρίνονται στα εξής:

- **Ήπια τοξικότητα:** αναπτύσσεται εντοπισμένη φλεγμονώδης αντίδραση που έχει ελάχιστα έως καθόλου συμπτώματα και χωρίς επιπτώσεις στις καθημερινές δραστηριότητες.
- **Μέτρια τοξικότητα:** η φλεγμονώδη αντίδραση εξελίσσεται σε γενικευμένη με ήπιο κνησμό ή ευαισθησία και χωρίς να επιδρά στις καθημερινές δραστηριότητες
- **Σοβαρή τοξικότητα:** η γενικευμένη φλεγμονώδης αντίδραση συνεχίζει, αλλά ο κνησμός ή η ευαισθησία επιδεινώνεται και αυτό έχει σημαντικό αντίκτυπο στην καθημερινή δραστηριότητα, με σοβαρές πιθανότητες για επιπλέον ανάπτυξη φλεγμονών. (Lynch T.J., Kim E.S., Eaby B., Garey J., West D.P. Lacouture M.E.2007)

2. Βιολογικοί παράγοντες που επηρεάζουν τις αντιδράσεις του δέρματος

Οι ιστοί που κινδυνεύουν από τις επιδράσεις της ακτινοβολίας είναι το δέρμα, τα μαλλιά, το υποδόριο λίπος και οι μυς. Το είδος του τραυματισμού ποικίλει και εξαρτάται τη σχέση ανάμεσα στη δόση και στην απόκριση αλλά και την κινητική της επούλωσης. Παράγοντες όπως η συνολική δόση, το διάστημα μεταξύ των εκθέσεων ακτινοβολίας και το μέγεθος της ακτινοβολημένης περιοχής επηρεάζει την έκφραση κι τη σοβαρότητα της ακτινοβολίας. Οι φυσικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή είναι το κάπνισμα, η κακή διατροφή, η ακεραιότητα του δέρματος, η παχυσαρκία, οι επικαλυπτόμενες πτυχές του δέρματος και η θέση του ακτινοβολημένου δέρματος. Η πιο ευαίσθητη περιοχή στην οποία πρέπει να εφαρμόζονται όλα τα μέτρα πρόληψης και αντιμετώπισης βλαβών είναι το πρόσθιο τμήμα του λαιμού, αλλά και περιοχές που είναι λιγότερο ευαίσθητες όπως οι επιφάνειες κάμψεων των άκρων, ο κορμός, η πλάτη, ο αυχένας, το τριχωτό της κεφαλής και οι παλάμες των χεριών. Τέλος, τα άτομα που έχουν ανοιχτόχρωμα μαλλιά και δέρμα τείνουν να είναι πιο ευαίσθητα στην επίδραση της ακτινοβολίας από τους υπόλοιπους.

Ελαττώματα στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA κάνουν τα άτομα που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία πιο ευαίσθητα σε πιθανές αντιδράσεις του δέρματος. Ο πληθυσμός που έχει αυτή τη προδιάθεση είναι σχετικά μικρός και περιλαμβάνει άτομα με ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο γονίδιο που ευθύνεται για τη τελαγγειεκτασία. Επίσης, ασθενείς που πάσχουν από κληρονομικά αποφραγμένο βασικό κυτταρικό καρκίνωμα (σύνδρομο Gorlin) μπορεί να αποκτήσουν εκτεταμένους δερματικούς όγκους. Υπάρχουν και άλλες διαταραχές γενετικής φύσεως που επηρεάζουν την επισκευή του DNA και έχει βρεθεί ότι αυξάνουν την ευαισθησία στην

ακτινοβολία. Τέτοιες καταστάσεις είναι η αναιμία Fanconi, το κληρονομικό κακόηθες μελάνωμα και το σύνδρομο δυσπλαστικού νεύρου.

Διαταραχές αυτοανοσίας και συνδετικού ιστού αυξάνουν την ευαισθησία στην ανάπτυξη σοβαρών επιπτώσεων από την ακτινοβολία. Η αιτία παραμένει άγνωστη. Τέτοιου είδους διαταραχές είναι η σκληροδερμία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος αν και δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι υπάρχει συσχέτιση με τις δερματικές αντιδράσεις. Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων αποτελεί παράγοντα ευαισθητοποίησης αυτών των ασθενών. Ακόμα κάποιες διαταραχές όπως ο υπερθυρεοειδισμός και ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζονται επίσης με αυξημένη ευαισθησία στην ακτινοβολία.

Υπάρχει ένας αριθμός φαρμάκων που είναι γνωστό ότι αυξάνει τη ραδιοευαισθησία και όταν χορηγούνται συνδυαστικά με την ακτινοθεραπεία τότε μπορούν να οδηγήσουν σε δερματική τοξικότητα.

Η ανάκληση ακτινοβολίας είναι μια φλεγμονώδης δερματική αντίδραση που μπορεί να εμφανιστεί μετά από κάποια λεπτά έως και ημέρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και εβδομάδες έως χρόνια μετά την έκθεση στην ακτινοβολία, σε ένα προηγουμένως ακτινοβολημένο τμήμα του σώματος. Τα φάρμακα που προκαλούν τέτοιες αντιδράσεις είναι οι χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, τα αντιβιοτικά, οι στατίνες και τα φυτικά σκευάσματα.

2.1 Ραδιοβιολογία τραυματισμών από ακτινοβολία

Μια από τις βασικές αρχές της ακτινοθεραπείας αποτελεί η αποφυγή σοβαρού τραυματισμού σε υγιείς ιστούς. Για να παραμείνουν, όμως οι ιστοί σε μεγάλο βαθμό ανέπαφοι θα πρέπει να προσαρμοστεί και το πλάνο θεραπείας, που στηρίζεται στη κλασματοποίηση της δόσης του χρόνου, τα οποία είναι κλασικά κλάσματα που κατανέμονται σε εβδομάδες. Ο βαθμός επίδρασης της ακτινοβολίας σε φυσιολογικούς ιστούς εξαρτάται κυρίως από τη δόση ακτινοβολίας, το μέγεθος του κλάσματος και την ακεραιότητα του ιστού, δηλαδή αν προϋπήρχε άλλη θεραπεία που να έχει προκαλέσει βλάβες όπως χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία. Σε περίπτωση παρηγορητικής θεραπείας φαίνεται να εφαρμόζεται θεραπεία με υπερδιέγερση, όπου ο αριθμός των κλασμάτων είναι μικρότερος και η δόση ανά κλάσμα είναι μεγαλύτερη. Οι δερματικές αντιδράσεις είναι πολύ πιο έντονες όταν χορηγείται υψηλή δόση κλασμάτων και ανάλογα με τη θέση της θεραπείας που οδηγούν σε σχετικά υψηλές δόσεις στην επιφάνεια του δέρματος.

Οι συνεδρίες που πραγματοποιούνται είναι μία έως λίγες συνεδρίες για ημέρες έως μήνες. Ο αριθμός των συνεδριών και ο χρόνος που εκτίθεται ο ασθενής στην ακτινοθεραπεία εξαρτώνται από την υποκείμενη διαδικασία της νόσου και από άλλους παράγοντες όπως το είδος του υλικού που χρησιμοποιείται. Το ίδιο τμήμα του δέρματος του ασθενούς μπορεί να ακτινοβολείται σε διαφορετικές επεμβατικές συνεδρίες.

Το διάστημα μεταξύ των συνεδριών είναι πολύ σημαντικό, γιατί πραγματοποιείται η κυτταρική επισκευή του DNA και ο πολλαπλασιασμός. Μέσω του πολλαπλασιασμού επιτυγχάνεται η αντικατάσταση των νεκρών κυττάρων και η επισκευή της βλάβης των βιώσιμων κυττάρων του DNA, περιορίζοντας έτσι τα αποτελέσματα της ακτινοβολίας. Η περίοδος αποκατάστασης μπορεί να διαρκέσει 1 ημέρα από την έκθεση, ενώ ο πολλαπλασιασμός χρειάζεται αρκετούς μήνες για να ολοκληρωθεί.

Ο αναγκαίος χρόνος για την επαναδημιουργία ιστού σε ακτινοβολημένο δέρμα εξαρτάται από τον τύπο του δέρματος. Για την απόκριση της υγρής απολέπισης, ο πολλαπλασιασμός δεν πραγματοποιείται τις πρώτες δύο εβδομάδες, γιατί πρώτα πρέπει να εξαντληθούν τα αποθέματα κυττάρων πριν ξεκινήσει ο πολλαπλασιασμός από επιζώντα κύτταρα. Μετά τη χορήγηση μικρών δόσεων ακτινοβολίας στο δέρμα ο πολλαπλασιασμός των εξαντλημένων κυττάρων στο βασικό στρώμα του δέρματος είναι πλήρης εντός 2 μηνών. Αντιθέτως όμως όταν η δόση είναι υψηλή τότε ελαττώνεται πολύ ο αριθμός κυττάρων στο βασικό στρώμα και για το λόγο καθυστερεί ο πολλαπλασιασμός.

Οι επεμβατικές συνεδρίες προγραμματίζονται από κάποιες ημέρες έως και μήνες, γι' αυτό μπορεί να γίνει δύσκολη η αναδόμηση του δερματικού ιστού καθώς εξαρτάται τόσο από την ανασύσταση των βιώσιμων επιζώντων κυττάρων όσο και από την ανάκτηση του δέρματος μεταξύ των συνεδριών. (Balter S., Hopewell J.W., Miller D.L., Wagner L.K., Zelefsky M.J. 2010)

3. Τρόποι εμφάνισης της τοξικότητας του ακτινοβολούμενου δέρματος

Κατά τον Vandavelde G. 2000, οι αντιδράσεις του δέρματος που εμφανίζονται στη πορεία της ακτινοθεραπείας οφείλονται κυρίως σε μια ιδιαίτερα μειωμένη ικανότητα των διαφοροποιημένων κυττάρων να πολλαπλασιάζονται. Τα κύτταρα του δέρματος όπως είναι γνωστό διαιρούνται με πολύ γρήγορους ρυθμούς, για το λόγο αυτό υπάρχει μια έντονη ευαισθησία ως προς τις ζημιές που

προκαλούνται από την επίδραση της ακτινοβολίας. Στο σημείο του δέρματος όπου στοχεύουν οι ακτίνες είναι και το μοναδικό στο οποίο θα δημιουργηθούν ήπιες ή σοβαρές αντιδράσεις.

Υπάρχουν κάποιοι φυσικοί παράγοντες που μπορούν να επιδεινώσουν τα δερματικά προβλήματα όπως το κάπνισμα, ανεπαρκής θρεπτικά συστατικά, παχυσαρκία και επικαλυμμένες πτυχώσεις του δέρματος, προδιαθέτουν τους ασθενείς σε δερματίτιδα από ακτινοβολία. Η τοποθέτηση του ασθενούς σε σωστή θέση για τη μείωση της πρόσκρουσης των πτυχών του δέρματος, η χρήση προστατευτικών ασπίδων για το δέρμα σε ευαίσθητες περιοχές και η καθυστέρηση της θεραπείας μέχρις ότου να αντιμετωπιστούν κατάλληλα τα προϋπάρχοντα δερματικά προβλήματα μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των δερματικών προβλημάτων που προέρχονται από την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας. (Hymes S.R. et al. 2006)

Οι οξείες δερματικές αντιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν πρώτη φορά με ένα ήπιο σύμπτωμα όπως η φαγούρα και στη συνέχεια με πόνο και μειωμένη αισθητική εμφάνιση και με αυτό το τρόπο να προκαλέσουν σημαντικά προβλήματα στη ποιότητας της ζωής του ατόμου. (Salvo N. et al 2010)

Στις δερματικές αντιδράσεις περιλαμβάνεται ο κνησμός, οι περιφερικές αλλοιώσεις (που τις περισσότερες φορές εμφανίζονται ως παρωνυχία), η ξηροδερμία, οι διάφορες ανωμαλίες της τριχοφυΐας (όπως η αλωπεκία του τριχωτού της κεφαλής, η τριχομεγαλία των βλεφαρίδων και η αύξηση των τριχών του προσώπου) και τελαγγειεκτασία (δηλαδή διαστολή των τριχοειδών αγγείων). (Lynch T.J. et al. 2007)

Οι επιδράσεις της ακτινοβολίας που γίνονται ορατές από την έναρξη της ή λίγο αργότερα, μπορεί να εμφανιστούν σαν ένα ήπιο ερύθημα που γρήγορα μπορεί να εξελιχθεί με ή χωρίς υγρή απολέπιση και περιστασιακά έλκος του δέρματος. Έχει αποδειχθεί κλινικά ο συσχετισμός της όψιμης τοξικότητας με τις οξείες αντιδράσεις: Οι Lilla et al. έδειξαν ότι η τελαγγειεκτασία είναι καθυστερημένο επακόλουθο της υγρής απολέπισης. Πέρα από την αισθητική του δέρματος και τα προβλήματα υγείας και έκβασης που μπορεί να δημιουργήσει η τοξικότητα του δέρματος, μπορεί ακόμα να προκαλέσει πόνο και δυσφορία και να περιορίσει σημαντικά τις καθημερινές δραστηριότητες. Για το λόγο αυτό αποτελεί σημαντική πρόκληση η μείωση των παρενεργειών και η ταυτόχρονη διατήρηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας.

Κάποια χαρακτηριστικά όπως ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) παίζουν ένα σημαντικό ρόλο μαζί με μια άγνωστη συμβολή γενετικών παραγόντων. Ακόμα δεν έχουν βρεθεί βασικά στοιχεία που να αποδεικνύουν τη κληρονομικότητα της κλινικής ακτινοευαισθησίας με βάση το οικογενειακό ιστορικό ακτινοθεραπευτικής τοξικότητας. Η οξεία τοξικότητα αρχίζει από την εξάντληση της ανταπόκρισης των επιθηλιακών ιστών και την φθορά των μικροαγγείων. (De Langhe S. Mulliez T. Veldeman L. Remouchamps V. Van Greveling A. Gilsoul M. et al. 2014)

Οι μεταβολές του δέρματος μπορεί να εμφανιστούν μετά από μήνες ή και χρόνια από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας. Η χρώση του δέρματος επίσης μεταβάλλεται από την ραδιενεργή επίδραση της ακτινοβολίας στα μελανοκύτταρα. Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις που δημιουργούνται προκαλούν εναποθέσεις κολλαγόνου και μεταβολές που παρατηρούνται στις φάσεις που συμβαίνει ο πολλαπλασιασμός και η αναδιαμόρφωση στην επούλωση των πληγών μετά από ακτινοθεραπεία. Ίνωση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ελαστικότητά των ιστών εμποδίζοντας έτσι το εύρος της κίνησης και προκαλώντας στενώσεις, ατροφία και μειωμένη αντοχή ιστού. Έχουν παρατηρηθεί ελάχιστες περιπτώσεις ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων, αποκόλληση, συρίγγιο, αποτυχίες μοσχευμάτων ιστού και άλλες επιπλοκές που συμβαίνουν από την ακτινοθεραπεία. Δυστυχώς, οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί από παλιότερα μέχρι σήμερα δεν είναι αρκετές και δε παρέχουν κατάλληλες μεθόδους για την πρόληψη ή τη θεραπεία των μεταβολών του δέρματος.(Feight D., Bruce S., McQuestion M.2011)

3.1 Διαταραχές χρωματισμού

Ανάλογα με τη δόση που λαμβάνει ο ασθενής και τη διάρκεια της θεραπείας μπορεί να εμφανίσει αποχρωματισμό στα μαλλιά και στο δέρμα, η διαταραχή αυτή όμως είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Ο μηχανισμός που υποκρύπτεται είναι άγνωστος, ενώ ο αριθμός των μελανοκυττάρων παραμένει ο ίδιος και δεν υπάρχει ποσοτική μεταβολή. Χαρακτηριστικά χρώματα είναι τα σκούρα μπλε και γκρι. (Dy G.K., Adjei A.A. 2013)

Καταστάσεις που βλάπτουν το ακτινοβολημένο δέρμα όπως το ηλιακό έγκαυμα, η τριβή και η βιοψία μπορεί να επιδεινώσουν την ανταπόκριση των ιστών στη θεραπεία και αυξάνουν την πιθανότητα μόλυνσης. Περιοχές του δέρματος που είναι λεπτές, όπως η πρόσθια κνήμη και το πέλμα του ποδιού, μπορεί να είναι πιο επιρρεπείς σε τραυματισμό από ακτινοβολία.

Οι βλάβες από την ακτινοθεραπεία μπορεί να δημιουργηθούν στην επιδερμίδα, στο χόριο και στους υποδόριους ιστούς. Οι βλάβες εξαρτώνται από τη δόση της ακτινοβολίας και τους βιολογικούς παράγοντες και ταξινομούνται ως στιγμιαίες, πρώιμες και ενδιάμεσες ή καθυστερημένες όσον αφορά τον χρόνο έκφρασής τους.

Στιγμιαίες αντιδράσεις

Οι αντιδράσεις που εμφανίζονται στιγμιαία σε μικρό χρονικό διάστημα από την έναρξη της ακτινοβολίας δε ξεπερνούν τις δύο βδομάδες. Η ερυθματική αντίδραση γνωστή και ως πρόωρη ή 24ωρη είναι η πιο συχνή οξεία φλεγμονώδη αντίδραση με μια σχετική αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, που εμφανίζεται από λίγες ώρες έως και 24 ώρες μετά από την ακτινοβολήση.

Πολύ σοβαρές είναι οι άμεσες αντιδράσεις μετά από πολύ υψηλές δόσεις ακτινοβολήσης. Οι βλάβες αυτές ποικίλλουν από το έλκος μέχρι την ολική νέκρωση και αναπτύσσονται μεταξύ 14 και 25 ημερών μετά την έκθεση. Η εμφάνιση αυτού του τρόπου αντίδρασης μετά από μια παρέμβαση πρέπει να εξεταστεί με εξαιρετική ανησυχία.

Πρώιμες αντιδράσεις

Οι πρώιμες αντιδράσεις εντοπίζονται στα βασικά κύτταρα της επιδερμίδας και στη βλαστική περιοχή των θυλάκων των τριχών που ονομάζονται βλαστοκύτταρα, τα κύτταρα αυτά πολλαπλασιάζονται ταχύτατα και εμφανίζονται 2-8 εβδομάδες μετά την έκθεση. Η διαφοροποίηση και η απώλεια κυττάρων συνεχίζονται κανονικά, αλλά ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και η ανάπτυξη νέων κυττάρων αναστέλλεται από την επίδραση της ακτινοβολίας. Η αναπαραγωγικότητα και η επιβίωση των βλαστικών κυττάρων εξαρτάται από τη δόση της ακτινοβολίας, η οποία συσχετίζεται με την σοβαρότητα των επιδράσεων της στην επιδερμίδα και στα μαλλιά.

Μια δευτερογενής φλεγμονώδης αντίδραση που εμφανίζεται στην επιδερμίδα είναι η ερυθματώδης αντίδραση και αποτελεί μια από τις επιδράσεις της ακτινοθεραπείας. Έχουν προηγηθεί μελέτες όπου εκτίθενται οι ασθενείς σε μία μόνο δόση ακτινοβολίας ή υψηλότερη, ή σε μια σειρά ημερησίων κλασματοποιημένων δόσεων, όπου αποδεικνύουν σημαντική μείωση στον αριθμό των κυττάρων, που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση του DNA κατά την κυτταρική προετοιμασία της διαίρεσης και στον αριθμό των κυττάρων που λαμβάνουν χώρα στη διαδικασία της μίτωσης. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι υπάρχει σοβαρή μείωση στην παραγωγή κυττάρων. Τα κύτταρα που δεν είναι αναπαραγωγικά βιώσιμα και εντοπίζονται στο βασικό στρώμα της επιδερμίδας συνεχώς διαφοροποιούνται και να μεταναστεύουν στα ανώτερα στρώματα της επιδερμίδας, με αποτέλεσμα να προκαλείται μια σταθερή μείωση στην πυκνότητα και τον αριθμό

των κυττάρων στο βασικό στρώμα της επιδερμίδας. Ο ρυθμός με τον οποίο μειώνεται η πυκνότητα των βασικών κυττάρων εξαρτάται από το πόσο γρήγορα ανανεώνεται η επιδερμίδα στο σημείο όπου έχει προηγηθεί η ακτινοβολία, σε διάστημα περίπου 4-6 εβδομάδες. Αν επέλθει πτώση της πυκνότητας των βασικών κυττάρων στο μισό της κανονικής της τιμής τότε παρέχεται ένα ερέθισμα στα υπόλοιπα βιώσιμα βλαστικά κύτταρα που βρίσκονται στο βασικό στρώμα για να πολλαπλασιαστούν με γρήγορους ρυθμούς, όμως ο αριθμός αυτών των κυττάρων θα εξαρτηθεί από τη δόση της ακτινοβολίας. Τα κύτταρα αυτά που πολλαπλασιάζονται σχηματίζουν αποικίες βιώσιμων κυττάρων εντός της εκφυλιστικής επιδερμίδας.

Ο αριθμός των αποικιών αυτών σχετίζεται με τη δόση, για το λόγο αυτό εάν αναπτυχθούν μεγάλες αποικίες σε χορήγηση χαμηλότερης δόσης, τότε θα επέλθει η απόσβεση της υγρασίας και η ερυθματώδης αντίδραση θα υποχωρήσει. Αν η επιδερμίδα παρουσιαστεί ως υπερπλασία τότε έχει δημιουργηθεί κλινικά μια ξηρή απολέπιση. Σε περίπτωση που συμβεί το αντίθετο, δηλαδή η δόση είναι υψηλή τότε ο αριθμός των αποικιών θα είναι περιορισμένος και έτσι τα κύτταρα και τα στρώματα των βιώσιμων κυττάρων θα χαθούν από τις περιοχές μεταξύ των αποικιών. Με το τρόπο αυτό αναπτύσσεται υγρή απολέπιση, για αυτό και στις περιοχές αυτές παρατηρούνται αποικίες βιώσιμων κυττάρων. Η επιδερμίδα αναγεννιέται συνεχώς μέσω του πολλαπλασιασμού των κυττάρων σε αυτές τις κυτταρικές αποικίες, όμως το έντονο κόκκινο ερύθημα επιμένει μέχρι να ολοκληρωθεί η διαδικασία αυτή.

Σε υψηλές δόσεις ακτινοβολίας σε περιοχές όπου αναπτύσσεται υγρή απολέπιση, δημιουργείται μόλυνση και αφυδάτωση στους υποεπιθηλιακούς ιστούς, που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη δευτερογενούς εξέλκωσης και στην απώλεια δερματικού ιστού. Για να αντιμετωπιστούν αυτές οι αλλοιώσεις του δέρματος απαιτείται χειρουργική παρέμβαση για την αφαίρεση τους στο ακτινοβολημένο δέρμα και τον υποδόριο ιστό. Ο σχηματισμός ουλής θα είναι εκτεταμένος εάν δεν αντιμετωπιστούν αυτές οι βλάβες και γίνει η επούλωση αργά.

Ενδιάμεσες αντιδράσεις

Οι ενδιάμεσες αντιδράσεις κάνουν την εμφάνιση τους μετά από 6-52 εβδομάδες από την έναρξη της ακτινοβολήσης. Οι αντιδράσεις αυτές συνδέονται με την ανάπτυξη καθυστερημένων βλαβών στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων στο δέρμα και στο υποδόριο λίπος. Το δέρμα είναι νωθρό ή έχει μωβ χρώμα με μειωμένη ροή του αίματος και της αγγειακής πυκνότητας 12 εβδομάδες μετά την ακτινοβολία, ενδείξεις που προϋποθέτουν για την παρουσία ισχαιμίας. Η δόση της ακτινοθεραπείας καθορίζει την εμφάνιση έντονου-μωβ ερυθθήματος ή την δημιουργία δερματικής

νέκρωσης πλήρους ή μερικού πάχους. Η νέκρωση μπορεί να επηρεάσει μόνο ένα μέρος του πάχους του δέρματος, ενώ μπορεί να υπάρξουν και ενδείξεις για αγγειακές μεταβολές στο υποδόριο λίπος. Σε ορισμένες περιπτώσεις αυτές οι αγγειακές μεταβολές, όπως η νέκρωση, μπορεί να εντοπίζονται μόνο στο λίπος και όχι στο χόριο. Όταν οι περιοχές όπου έχει επέλθει νέκρωση μερικού πάχους θεραπευτούν, τότε η επιδερμίδα μεταναστεύει κάτω από τον νεκρό ιστό για να σχηματίσει μια νέα επικάλυψη. Περιοχές πλήρους πάχους νέκρωσης που είναι μικρές είτε επουλώνονται είτε αντιμετωπίζονται χειρουργικά για την απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού.

Για περιοχές του δέρματος στις οποίες δεν έχει αναπτυχθεί νέκρωση, η ροή του αίματος ανά μονάδα όγκου του δέρματος επιστρέφει στην κανονική κατάσταση όπως και το μέγεθος του δέρματος στην αρχικά ακτινοβολημένη περιοχή για χρονικό διάστημα από 12 έως 16 εβδομάδες μετά την έκθεση.

Μακροπρόθεσμες αντιδράσεις

Οι πρωτογενείς μακροχρόνιες αντιδράσεις είναι η ανάπτυξη λέπτυνσης, δηλαδή η μείωση του μεγέθους του αρχικού ακτινοβολημένου πεδίου ή η σκλήρυνση λόγω της ατροφίας του δερματικού όσο και υποδόριου λίπους, μετά από 40 εβδομάδες από την ακτινοβολήση. Οι μετρήσεις δείχνουν ότι το πάχος του δέρματος μετά την ακτινοβολήση στη φάση της λέπτυνσης αναπτύσσεται μεταξύ 52 και 78 εβδομάδων μετά την ακτινοβολήση. Η υγρή απολέπιση μπορεί να επιδεινώσει ακόμα περισσότερο τη σοβαρότητα της λέπτυνσης του δέρματος.

Μια άλλη μακροχρόνια αντίδραση είναι η τελαγγειεκτασία που προκαλείται από την ακτινοβολία, που αντιπροσωπεύει τη διαστολή των τριχοειδών αγγείων στο επιφανειακό θηλώδες χόριο, τα οποία είναι συχνά ορατά μέσω της επιδερμίδας. Οι αντιδράσεις αυτές παρατηρούνται μετά από 52 εβδομάδες από την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, αλλά αυξάνουν την εμφάνιση και τη σοβαρότητα τους για τουλάχιστον 10 χρόνια. Ο ρυθμός εξέλιξης συνδέεται με τη ποσότητα της χορηγούμενης δόσης. Η ανάπτυξη της τελαγγειεκτασίας είναι δευτερογενής σε εκφυλισμό λείων μυών στα τελικά αρτηρίδια στο χόριο. Οι περιοχές του δέρματος στις οποίες αναπτύσσεται η υγρή απολέπιση τείνουν να εμφανίζουν την τελαγγειεκτασία μακροπρόθεσμα.

Πέρα από αυτές τις αντιδράσεις που εμφανίζονται με τη πάροδο του χρόνου από την ακτινοθεραπεία υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για την ανάπτυξη νεοπλασμάτων στο δέρμα όπως το καρκίνωμα, το μελάνωμα και το σάρκωμα, με λανθάνουσες περιόδους που μπορούν να παραταθούν πέραν των 20 ετών. (Balter S. et al. 2010)

3.2 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ακτινικής δερματίτιδας

Υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που συμβάλλουν ιδιαίτερα στην εμφάνιση και επιδείνωση των δερματικών αντιδράσεων σε μεγάλο βαθμό :

A. Η περιοχή του σώματος: υπάρχουν κάποιες περιοχές του σώματος που είναι πιο ευαίσθητες όπως η βουβωνική περιοχή, οι μηροί, τα άκρα, το στήθος, η κοιλιά, το πρόσωπο, το μπροστινό μέρος του λαιμού και οι μασχάλες. Αυτό συμβαίνει κατά κύριο λόγο γιατί στα σημεία αυτά υπάρχει φυσιολογικά αυξημένη τοπική θερμότητα, υγρό περιβάλλον και μειωμένο αερισμό στις λόγω χρήσης σφικτού ρουχισμού.

B. Η τεχνική της ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται, αν για παράδειγμα το πεδίο είναι ένα ή είναι περισσότερα, αν είναι επαπτόμενα πεδία, η επικάλυψη του δέρματος και άλλα είδη τεχνικών.

Γ. Το σύνολο της δόσης καθώς και η δόση που εφαρμόζεται σε κάθε συνεδρία παίζει σημαντικό ρόλο, διότι αν η ποσότητα βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα τότε αυξάνονται και οι πιθανότητες για εμφάνιση σοβαρών αντιδράσεων στο δέρμα. Ωστόσο, εφαρμόζονται συχνές και υψηλές δόσεις ακτινοβολίας εάν πρόκειται για παρηγορητική θεραπεία. Η ημερήσια δόση κρίνει το συνολικό αριθμό των κυττάρων που καταστρέφεται ανά ακτινοβολία, έτσι μπορούν να εμφανιστεί ήδη ένα σημαντικό ποσοστό δερματικών αντιδράσεων λίγες μέρες μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας.

Δ. Συγχορηγούμενες θεραπείες: Αυτού του είδους οι θεραπείες που προϋποθέτουν τη ταυτόχρονη εφαρμογή και κάποιας άλλης θεραπείας, όπως η χρήση ορισμένων κυτταροστατικών ή όταν οι συνεδρίες ανά ημέρα είναι συχνές τότε υπάρχουν πιθανότητες για γρήγορη εμφάνιση δερματικών αντιδράσεων. (Ryan J.L., Brown K.R., Rzuclidlo E., McQuestion M., Hymes S.R., Salvo N. et al 2012)

ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

- Χρόνια έκθεση στις ακτίνες του ήλιου
- Σημεία του δέρματος που λόγω τοποθεσίας βρίσκονται σε συνεχή τριβή ή έχουν υποστεί πίεση λόγω σφικτών ρούχων
- Ηλικία: οι νεότεροι άνθρωποι είναι πιο ευαίσθητοι από τα ηλικιωμένα άτομα
- Φύλο
- Παχυσαρκία
- Κάπνισμα (Ryan J.L. et al. 2012)

3.3 Το σύνδρομο δερματικής ακτινοβολίας

Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται μετά από ακούσια έκθεση του δέρματος σε ακτινοβολία, αλλά και μετά από ένα συνδυασμό φλεγμονωδών διεργασιών. Οι προφλεγμονώδεις διεργασίες προκαλούν μεταβολή της διαδικασίας του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η συνεχή και επαναλαμβανόμενη έκθεση του δέρματος στην ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές συνέπειες στους ιστούς του δέρματος, που δεν είχε τον απαιτούμενο χρόνο για να αποκαταστήσει τις υπάρχουσες βλάβες. Το οξύ ακτινοβολημένο δέρμα επιδεικνύει μια περιαγγειακή φλεγμονώδη διήθηση γύρω από τα διασταλμένα αιμοφόρα αγγεία, που οδηγεί στη διακοπή ανάπτυξης καινούριου ιστού.

Η προκαλούμενη από ακτινοβολία βλάβη ενδοθηλιακών κυττάρων ενεργοποιεί συστατικά του συστήματος πήξης, που με τη σειρά του προάγει την υπερπαραγωγή φλεγμονής και κυτταροκίνης. Η μακροχρόνια βλάβη της διαδικασίας αποκατάστασης επηρεάζει τελικά την ακεραιότητα της τραυματισμένης από ακτινοβολία τραύματος.

Οι ινοβλάστες μπορεί να μεταβάλλονται μόνιμα προκαλώντας δερματική ατροφία, συστολή και ίνωση. Αν και η συνολική δόση είναι ασφαλώς κρίσιμη για την πρόκληση προβλημάτων στο δέρμα, οι καθυστερημένες επιδράσεις μπορεί να εξαρτώνται περισσότερο από τον τύπο της ακτινοβολίας, την περιοχή, τον όγκο, το μέγεθος του κλάσματος και τα χρονοδιαγράμματα δοσολογίας / κλάσματος.

Και η αγγειακή σκλήρυνση και η ίνωση ακτινοβολίας είναι, εν μέρει, που σχετίζονται με τη βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων και τον αγγειακό τραυματισμό. (Hymes S.R. et al. 2006)

3.4 Ακτινική Δερματίτιδα

Οι αντιδράσεις του δέρματος μπορούν να κάνουν την εμφάνισή τους κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, όμως έχουν σημειωθεί περιπτώσεις όπου οι μεταβολές εμφανίστηκαν μετά από μήνες ή και χρόνια. Υπάρχουν περιοχές του σώματος, όπου το δέρμα παρουσιάζει μεγαλύτερη ανεκτικότητα στην ακτινοβολία όπως το τριχωτό της κεφαλής σε σχέση με άλλα μέρη όπως είναι το πρόσωπο και ο λαιμός. Οι μεταβολές που μπορεί να εμφανιστούν ακόμα και χρόνια μετά τη θεραπεία διαφοροποιούνται ως επακόλουθες καθυστερημένες επιδράσεις, οι οποίες χαρακτηρίζονται από τη μη θεραπευτική οξεία δερματίτιδα ακτινοβολίας.

Αυτή η διαφοροποίηση της επίμονης μεταβολής, έχει τα χαρακτηριστικά ενός δέρματος τραυματισμένου, που υποφέρει από υπερχρωματισμό, υποσιτισμό, ατροφία και τελαγγειεκτασία. Περαιτέρω σοβαρές αντιδράσεις είναι η μόνιμη απώλεια νυχιών και στρωμάτων του δέρματος, η αλωπεκία και η μειωμένη ή η απουσία εφίδρωσης.

Το δέρμα που πάσχει από ατροφία προκαλεί επίσης μια ιδιαίτερα έντονη ευθραυστότητα και αποτελεί σημαντικό παράγοντα πρόκλησης διαβρώσεων και εξελκώσεων, καταστάσεις επώδυνες, με προδιάθεση για επιμόλυνση και αργή επούλωση.

Η νέκρωση του δέρματος συνδέεται με την χορήγηση υψηλής δόσης ακτινοβολίας, την οξεία δερματίτιδα και την δερματική ισχαιμία. Λόγω ανύπαρκτων αγγείων στη περιοχή της νέκρωσης η επούλωση είναι ένα δύσκολο κομμάτι αντιμετώπισης. Αυτά τα προβλήματα επιδεινώνονται ακόμα περισσότερο όταν συνυπάρχουν νόσοι όπως η περιφερική αγγειακή νόσο, ο διαβήτης και η νόσος του συνδετικού ιστού. (Hymes S.R. et al. 2006)

Συναισθηματικές αντιδράσεις

Μερικοί ασθενείς αναφέρουν συναισθηματικές αντιδράσεις στην εμφάνιση του ακτινοβολουμένου δέρματος. Αισθάνονται αναστατωμένοι, φοβισμένοι και μη ελκυστικοί, καθώς το δέρμα γίνεται πιο σκούρο και πιο άσχημο. Άλλοι ασθενείς όμως αναφέρουν ότι οι συναισθηματικές αντιδράσεις δημιουργούνται από τη σωματική τους ταλαιπωρία, όπως τον ερεθισμό του δέρματός που τους έκανε πιο ευερέθιστους. Σαν αποτέλεσμα οι θεραπείες διακόπτονταν μέχρι να βελτιωθούν οι δερματικές αντιδράσεις. Αυτό όμως δημιουργεί συναισθήματα ανησυχίας για το βαθμό επιτυχίας της ακτινοθεραπείας, γιατί δεν περιλαμβάνεται στις οδηγίες της θεραπείας.

Ημερήσια λειτουργία

Η δυσφορία που βιώνουν οι ασθενείς από την τοξικότητα του δέρματος επηρεάζει και τις καθημερινές λειτουργίες. Η χρήση λιπαρών κρεμών καταστρέφει τα ενδύματα των ασθενών. Άγχος φαίνεται να δημιουργεί και η επιλογή των ενδυμάτων ιδιαίτερα σε κοινωνικές περιπτώσεις. Η τοξικότητα του δέρματος προκαλεί προβλήματα στον ύπνο, λόγω καύσης και δυσκολία στην παραμονή του ύπνου γιατί είναι αναγκαία η αλλαγή της θέσης καθ' όλη τη διάρκεια της νύχτας. Η εποχή επίσης επηρεάζει τους ασθενείς, καθώς οι αλλαγές του δέρματος είναι πιο προβληματικές κατά τη διάρκεια της άνοιξης και του καλοκαιριού, γιατί είναι πιο έντονη η έκθεση στο ήλιο. Ακόμα, επειδή είναι απαγορευτική η χρήση του αποσμητικού οι ασθενείς ανησυχούν για την οσμή του σώματος.

Επίσης, μερικοί χρησιμοποιούν στρατηγικές αποφυγής συμπεριφοράς και αναφέρουν ότι προσπάθησαν επανειλημμένα να αποφύγουν να αναγνωρίσουν τις αλλαγές του δέρματος που προέκυψαν από τη θεραπεία ή να αποκαλύψουν το δέρμα τους σε άλλους. (Schnur J.B., Ouellette S.C., DiLorenzo T.A., Green S., Montgomery G.H. 2011)

4. Η αξιολόγηση της τοξικότητας του ακτινοβολούμενου δέρματος

Οι οξείες αντιδράσεις του δέρματος αξιολογούνται με τη χρήση τεσσάρων βαθμών σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου ΗΠΑ (National Cancer Institute, USA), οι οποίοι ταξινομούνται ανάλογα με τη σοβαρότητα των αντιδράσεων (Goldsmith & Papier 2010) :

- Βαθμός 1 : Θυλακοειδές ή ήπιο ερύθημα ή ερυθρότητα ξηρό, απολέπιση ή απομάκρυνση
- Βαθμός 2 : Εντοπίζεται ένα θυλακοειδές ελαφρύ έως βαθύ κόκκινο ερύθημα. Υγρή επιδερμόλυση εμφανίζεται κυρίως στις δερματικές πτυχές.
- Βαθμός 3 : Στο στάδιο αυτό υπάρχει συρρέουσα υγρή επιδερμολυσία που δεν περιορίζεται πλέον στις δερματικές πτυχές
- Βαθμός 4 : τέλος το ακτινοβολούμενο σημείο του δέρματος μπορεί να καταλήξει σε σοβαρή νέκρωση του πάχους του χορίου (Μπαφέ Ε., και συν. 2017)

Πιο αναλυτικά :

Στο πρώτο βαθμό, παρουσιάζονται θυλακοειδές ή ένα ήπιο γενικευμένο ερύθημα και πιθανόν ξηρή απολέπιση . Ακόμα μπορεί να εμφανιστεί κνησμός, αποτρίχωση και δυσπεψία. Η ξηρότητα και η

τριχόπτωση μπορούν να προκύψουν κατόπιν τραυματισμού των σμηγματογόνων αδένων και των θυλάκων των τριχών.

Στο δεύτερο βαθμό, περιλαμβάνεται επίμονο οίδημα ή ερύθημα, το οποίο αν συνεχιστεί μπορεί να οδηγήσει σε εστιακή απώλεια της επιδερμίδας και υγρή απολέπιση κυρίως στις πτυχές του δέρματος. Αυτό εμφανίζεται τις περισσότερες φορές μετά από 4 έως 5 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, έπειτα από την εφαρμογή μεγάλων δόσεων ακτινοβολίας. Χαρακτηριστική είναι η επιδερμική νέκρωση, με ινώδη εξιδρώματα και συχνά συνοδευόμενα από πόνο. Ιστολογικά, τα αρτηρίδια στη διαδρομή τους εμποδίζονται από τη δημιουργία ινώδους θρόμβων και οιδήματός. Ανάλογα με τη θέση του σώματος, αυτή η αντίδραση επιδεινώνεται 1 έως 2 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας θεραπείας και σταδιακά επουλώνεται. Ωστόσο η επιδερμίδα αναγεννιέται τη τρίτη έως πέμπτη εβδομάδα μετά το πέρας της θεραπείας και η πλήρη επούλωση συμβαίνει μέσα σε 1 έως 3 μήνες. Είναι πολύ σημαντικό να παρακολουθείται το δέρμα κατά τη χρονική διάρκεια της επούλωσης για σημεία επιμόλυνσης, ειδικά όταν πρόκειται για οργανισμούς που μπορούν να δράσουν ως υπεραντιγόνα. Τα υπεραντιγόνα έχουν την ικανότητα να αυξήσουν την παραγωγή κυτοκίνης αλλά και την ανάπτυξη φλεγμονής, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η φλεγμονή και να επιδεινωθεί η βλάβη του δέρματος.

Στο τρίτο βαθμό, εντοπίζεται συρρέουσα υγρή απολέπιση που επεκτείνεται πέρα από τις δερματικές πτυχές. Στη συνέχεια δημιουργούνται έλκη, αιμορραγία και τέλος νέκρωση.

Στο τέταρτο βαθμό, εάν δεν βελτιωθούν σύντομα οι προηγούμενες αντιδράσεις, τότε μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνιο έλκος του δέρματος και ίνωση, που μπορούν να καταλήξουν σε νέκρωση των υποκείμενων και οστικών δομών. Η επιθηλιακή βασική μεμβράνη και η λειτουργία του φραγμού σταδιακά διασπώνται προκαλώντας σημαντική απώλεια νερού και αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας τραυματισμών. (Hymes S.R. et al. 2006)

Οι αισθητικές επιπτώσεις της δερματικής τοξικότητας περιγράφονται καλύτερα από τους ασθενείς που βιώνουν τις επιπτώσεις της ακτινοθεραπείας, σε σχέση με: α) το πόνο και τη δυσφορία, όπου ο πόνος εξελίσσεται σε οξύ και συνοδεύεται από άγχος, ερεθισμό και ευαισθησία. β) τη καύση και τη θερμότητα, όπου οι ασθενείς περιγράφουν το αίσθημα σαν κάψιμο του στομάχου με ένα σίδερο και γ) ο κνησμός και το εξάνθημα. δ) αίσθημα τσιμπήματος στη περιοχή.

Κάποιοι ασθενείς περιγράφουν τη τοξικότητα του δέρματος σαν ηλιακό έγκαυμα, ωστόσο αρκετοί αναφέρουν το αντίθετο, καθώς τα ηλιακά εγκαύματα υποχωρούν γρήγορα ενώ αυτό που δημιουργείται από την ακτινοθεραπεία επιμένει και επιδεινώνεται συνέχεια για όσες βδομάδες διαρκεί η θεραπεία. Το χρώμα του δέρματος επίσης αλλάζει και οι ασθενείς συχνά κάνουν

αναφορές για ένα δέρμα κόκκινο ή ροζ, μαυρισμένο ή καφέ. Επίσης, χαρακτηρίζουν την υφή του δέρματος ως αποφλοιωτική. (Shnur J.B. et al. 2011)

5. Φλεγμονώδη αντίδραση

Υπάρχει ένα είδος τοξικότητας, το οποίο εμφανίζεται συχνά, μια φλεγμονώδη αντίδραση που αλλιώς περιγράφεται και ως ακμή ή ακμόμορφο εξάνθημα). Το εξάνθημα αυτό εντοπίζεται στο πρόσωπο και / ή στον ανώτερο κορμό και, συνήθως ο βαθμός της σοβαρότητας του αυξάνεται μετά από 1-2 εβδομάδες θεραπείας και γίνεται πιο σταθερό τις εβδομάδες που ακολουθούν. Πιο συγκεκριμένα, το εξάνθημα εξελίσσεται στις ακόλουθες φάσεις:

- ❖ Εβδομάδα 0-1 αισθητική διαταραχή με την εμφάνιση ερυθήματος και οιδήματος,
- ❖ εβδομάδα 1-3 φλεγμονώδης αντίδραση
- ❖ εβδομάδες 3-5 σχηματισμός κρούστας
- ❖ εβδομάδα 5-8 ερυθματώδεις αγγειεκτασίες
- ❖ εβδομάδες 4-6 σε αυτό το διάστημα, συνήθως το εξάνθημα υποχωρεί ή μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια του δεύτερου μήνα, παρόλα αυτά η παρουσία ερυθήματος και η ξηροδερμία παραμένουν σε περιοχές που προϋπήρχαν από την φλεγμονώδη αντίδραση. (Lynch T.J. et al. 2007)

6. Νοσηλευτική Φροντίδα -Γενικές Οδηγίες

Ο ρόλος του νοσηλευτή σχετικά με τη φροντίδα του δέρματος ξεκινάει πριν από την έναρξη της θεραπείας και έχει στόχο την παροχή πληροφοριών σχετικά με τις αναμενόμενες αντιδράσεις του δέρματος και τα απαιτούμενα προληπτικά μέτρα. Οι ασθενείς, στους οποίους το δέρμα παρουσιάζει έντονο κόκκινο ερύθημα την τελευταία ημέρα της ακτινοθεραπείας τους, κατά τις επόμενες ημέρες εξελίσσεται σε υγρή μορφή. Ο ρόλος του νοσηλευτή δε σταματάει μόλις τελειώσει η θεραπεία, η φροντίδα συνεχίζεται και μέσω του νοσηλευτή στο σπίτι μετά τη διαβούλευση του νοσηλευτή του νοσοκομείου σχετικά με τη φροντίδα του δέρματος. Σε σοβαρές δερματικές βλάβες, συνιστάται η αξιολόγηση της φροντίδας και της διαδικασίας της επούλωσης με το νοσηλευτή και τον ασθενή στο θάλαμο. Οι δερματικές αντιδράσεις που δημιουργούνται από την ακτινοθεραπεία τις περισσότερες

φορές επουλώνονται τις πρώτες δύο έως τρεις εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Συνεπώς, η νοσηλευτική φροντίδα θα πρέπει να δημιουργήσει τις σωστές συνθήκες για να ακολουθήσει η διαδικασία επούλωσης και να αποτρέψει τη σοβαρή μόλυνση και την ξηρότητα, καθώς και να περιορίσει το βάρος του ασθενή. Ακόμη, ο νοσηλευτής θα πρέπει να δώσει όλες τις σωστές οδηγίες και απαραίτητες πληροφορίες σύμφωνα με τα πρωτόκολλα περιποίησης πληγών. Μετά την επούλωση, το δέρμα μπορεί να εμφανίσει φυσιολογικά ένα σκούρο καφέ χρώμα, το οποίο θα εξαφανιστεί με το καιρό, παρόλα αυτά συνιστάται η εφαρμογή ειδικών τοπικών εφαρμογών ή αλοιφών ενυδάτωσης προκειμένου να επιταχυνθεί η διαδικασία. (Hymes S.R. et al. 2006)

Οι νοσηλευτές θα πρέπει να δώσουν κάποιες απαραίτητες γενικές οδηγίες για τη φροντίδα του δέρματος στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για να τους συμβουλέψουν :

- Πολύ καλό πλύσιμο της πληγείσας περιοχής με νερό και σαπούνι
- Καλό στέγνωμα της περιοχής με μαλακή πετσέτα
- Η χρήση αποσμητικού ενδείκνυται εάν το δέρμα είναι άθικτο (τα αποσμητικά δεν πρέπει να περιέχουν αλουμίνιο)
- Ενδείκνυται η χρήση ενυδατικών κρεμών ή λοσιόν εάν το δέρμα είναι και παραμένει άθικτο, όμως θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση τους πριν τη χορήγηση θεραπείας
- Ενδείκνυται η χρήση κρεμών με καλέντουλα
- Συνιστάται η χρήση ηλεκτρικής ξυριστικής μηχανής για αποτρίχωση της περιοχής
- Οι ασθενείς πρέπει να φορούν ρούχα που δεν είναι σφικτά και είναι από βαμβακερό υλικό
- Οι ασθενείς δε πρέπει να κολυμπούν σε πισίνες με χλώριο ή σάουνες
- Το δέρμα που υποβάλλεται σε θεραπεία θα πρέπει να προστατεύεται από ερεθιστικές ουσίες και από υπερβολικό ζεστό ή ψυχρό περιβάλλον
- Δε πρέπει να εφαρμόζονται αυτοκόλλητα στην περιοχή
- Ενδείκνυται η χρήση αντηλιακού με δείκτη προστασίας 30. Η ηλιοθεραπεία μεγάλης διάρκειας πρέπει να αποφεύγεται. (Λαβδανίτη Μ. 2015)

Συμβουλές διαχείρισης αντιδράσεων :

Στο πρώτο βαθμό όπου εμφανίζεται το ερύθημα και η ξηρή απολέπιση, είναι καλύτερο να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά. Η περιοχή πλένεται απαλά με καθαρό νερό μόνο ή σε συνδυασμό με κάποιο ήπιο καθαριστικό που διαθέτει χαμηλό pH που δεν επιδεινώνει περαιτέρω δερματίτιδα. Το καλό πλύσιμο της πληγείσας περιοχής μπορεί να μειώσει σημαντικά το βακτηριακό φορτίο και με το τρόπο αυτό να αποτρέψει τη δημιουργία φλεγμονής. Οι ασθενείς θα πρέπει να φορούν

ενδύματα άνετα που δε στενεύουν και δεν σφίγγουν περιοχές του σώματος που εκτίθενται σε ακτινοβολία και να αποφεύγουν περιττά τοπικά ερεθιστικά. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, θα πρέπει να αποφεύγουν αυστηρά τη χρήση πούδρας όπως το τάλκ και άλατα αλουμινίου ή μαγνησίου, όπως αυτά που βρίσκονται στα αντιδρωτικά, στις ακτινοβολούμενες περιοχές, διότι υπάρχει κίνδυνος να αυξηθεί η δόση της ακτινοβολίας στο επιφανειακό δέρμα. Η έκθεση στην υπερϊώδη ακτινοβολία πρέπει να αποφεύγεται όσο το δυνατόν περισσότερο και να αντιμετωπίζεται με χρήση αντηλιακών με μεγάλο δείκτη προστασίας, ενδύματα που θα ναι πάντα ανοιχτόχρωμα και καπέλο.

6.1 Περιποίηση τραύματος

Η θεραπεία του ερυθήματος και της στεγνής απολέπισης αποσκοπεί στη περιορισμένη απώλεια του ενδοαγγειακού νερού, τη μείωση του πόνου και τη πρόληψη της εξέλιξης σε υγρή απολέπιση. Συνήθως χρησιμοποιούνται ειδικά μαλακτικά που έχουν σαν βάση το πετρέλαιο, με ή χωρίς επικάλυψη υδρογέλης. Σημαντικά είναι επίσης και τα ραδιογαλακτώματα τα οποία χρησιμοποιούνται ως «ακτινοπροστατευτικά» επειδή είναι διεγέρτες κυττάρων μακροφάγων, των οποίων ο ρόλος είναι να απομακρύνουν τον νεκρωτικό ιστό, ακόμα προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και μειώνουν τις αγγειακές μεταβολές. Σκευάσματα που περιέχουν έλαιο σε νερό μαλακώνουν μη βιώσιμους ιστούς καθιστώντας έτσι εύκολη την απομάκρυνση τους.

Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που η εφαρμογή επιδέσμων είναι συχνή, γιατί βοηθούν στον χειρισμό εκκρίσεων που προέρχονται από τα τραύματα και στον έλεγχο του πόνου, καθώς επίσης και για την προστασία του δέρματος από εξωτερική μόλυνση. Επιπλέον, διατηρούν ένα υγρό περιβάλλον που ευνοεί την επανεπιθηλίωση, λύει το νεκρωτικό ιστό και ενισχύει τη φαγοκυττάρωση νεκρωτικού υλικού και βακτηρίων. Οι επίδεσμοι δεν είναι αυτοπροσκολλημένοι, οπότε πρέπει να αφαιρούνται λίγο πριν την έναρξη της θεραπείας. Μπορούν όμως να καθαριστούν και να εφαρμοστούν ξανά, ειδικά σε μη εκδηλωτικές πληγές. Περισσότερο καταπραϋντικοί είναι για τους ασθενείς οι επίδεσμοι όταν ψύχονται πριν από τη χρήση τους. Οι υδρόφιλες και λιπόφιλες κρέμες και αλοιφές συχνά χρησιμοποιούνται μόνοι ή με υδροπηκτώματα, των οποίων εφαρμογή έχει αποδείξει ότι είναι αποτελεσματική.

Στις βαριές εξιδρωτικές πληγές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αλγινικά ή αφροδιαλύματα, που είναι και απορροφητικά.

Οι ανθεκτικές εσχάρες μπορούν να απομακρύνονται με το χέρι εφόσον στον ασθενή έχει χορηγηθεί τοπική αναισθησία, αν δεν είναι δυνατό τότε μπορούν να υποβάλλονται σε θεραπεία με ενζυματικό καθαρισμό. Ένα άλλο είδος απομάκρυνσης νεκρωτικού και μολυσμένου ιστού είναι και η βιοχειρουργική αποξήρανση με αποστειρωμένα ζώντα βακκίνια, το οποίο αφήνει ανέπαφο το υγιή ιστό. Το αρνητικό σε τέτοιου είδους τεχνικές είναι ότι προκαλούν ελαττώματα στο δέρμα και τα μαλακά μόρια. Οι βιοσυνθετικοί επίδεσμοι, το τεχνητό δέρμα και το δέρμα βιοτεχνολογίας συμπεριλαμβάνονται στους νέους τρόπους ρύθμισης των επίμονων, μη θεραπευτικών ελκών. Επίσης, το λέιζερ ηλίου έχει φέρει ευεργετικά αποτελέσματα σε μερικούς ασθενείς που υποφέρουν από χρόνια δερματικά έλκη μετά από ακτινοθεραπεία, ακόμη συμβάλλουν στο πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη βελτίωση της κυκλοφορίας του δέρματος και την αγγειογένεση.

Η χρόνια ίνωση είναι δύσκολη δερματική επιπλοκή για να θεραπευτεί, πολλές φορές και μη αναστρέψιμη. Στη χρόνια ίνωση είναι αναγκαία υποστηρικτικά μέτρα για να αποφευχθεί η διάσπαση του δέρματος και η μόλυνση. Η φυσική θεραπεία, το βαθύ μασάζ, καθώς και η ενεργητική και παθητική σειρά ασκήσεων κίνησης αποτελούν τεχνικές κατάλληλες για να διατηρηθεί η κινητικότητα και να περιοριστούν σημαντικά τα συμπτώματα. Τα χρόνια έλκη και τα ύποπτα τραύματα μπορεί να χρειαστούν ιστοπαθολογική εξέταση για να αποκλειστεί η πιθανότητα δευτερογενούς κακοήθειας του δέρματος.

Η υπερβαρική οξυγονοθεραπεία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική για τη χρόνια δερματίτιδα ακτινοβολίας, γιατί μπορεί να προκαλέσει επανεπιθηλίωση μικρών περιοχών καθώς και στη σημαντική μείωση του πόνου, του οιδήματος και του ερυθήματος ή του λεμφοιδήματος. Επίσης, είναι χρήσιμη σε υπερευαισθησία που προκαλείται από την ακτινοβολία. Τέλος, βελτιώνει τη λειτουργία των ουδετερόφιλων, που έχουν σαν αποτέλεσμα την αυξημένη αντίσταση στη μόλυνση. (Hymes S.R. et al. 2006)

6.2 Πρακτικές διαχείρισης συμπτωμάτων

Με την εμπειρία που διαθέτουν οι ασθενείς από την δερματική τοξικότητα ανέπτυξαν μια ποικιλία στρατηγικών αντιμετώπισης, όπως η ψυχρότητα (π.χ. τοποθέτηση ψυχρής συμπίεσης στο δέρμα, τοποθέτηση κρεμών στο ψυγείο, δροσερό ντους). Τοποθέτηση μαξιλαριού στο ακτινοβολούμενο δέρμα τη νύχτα για να μειωθεί η τριβή, αν ενδείκνυται. Στις στρατηγικές αυτοθεραπείες περιλαμβάνεται και η λήψη φαρμάκων όπως η ακεταμινοφαίνη και η ιβουπροφαίνη για την

διαχείριση του πόνου και της δυσφορίας. Αποτελεσματική είναι και η χρήση κρέμας για το κνησμό και τη όπωση και η λήψη υπνωτικών χαπιών για την αντιμετώπιση αϋπνίας. Μερικοί ασθενείς προσέγγισαν συμπληρωματική / εναλλακτική ιατρική, όπως η αλόη βέρα, το έλαιο η βιταμίνης E και ο διαλογισμός.

Ψυχολογικές στρατηγικές:

Χρήσιμες αξιολογήθηκαν και οι ψυχολογικές στρατηγικές αντιμετώπισης, όπως η χρήση εικόνων με τοπία, η ύπαρξη εμπιστοσύνης στην ιατρική ομάδα και η μουσική. ([Schnur J.B.](#) et al. 2011)

Οίνος:

Ο ερυθρός οίνος έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει συστατικά που μπορούν να προστατέψουν το δέρμα από την επίδραση της ακτινοθεραπείας. Τα συστατικά αυτά είναι φυσικές ουσίες, όπως η ρεσβερατρόλη (RV) που ανιχνεύεται συγκεκριμένα στα κόκκινα σταφύλλια, το λυκοπένιο, το οποίο δρα αντιοξειδωτικά και κατά των ελεύθερων ριζών, η Βιταμίνη C και τέλος οι ανθοκυανίνες. Η προστατευτική αξία του κρασιού έχει αξιολογηθεί εκτός από την ακτινοθεραπεία και από άλλα είδη θεραπείας όπως η χημειοθεραπεία ή η ορμονοθεραπεία, όπου η επίδραση του φαίνεται να είναι μέτρια έναντι της τοξικότητας. (Di Franco R., Calvanese M., Munno P., Manzo P., Manzo R., Guida C. 2012)

Πλύσιμο:

Το πλύσιμο του δέρματος και των μαλλιών με ήπιο σαπούνι και νερό ή σκέτο νερό στην ακτινοβολούμενη περιοχή έχει αποδειχθεί αρκετά αποτελεσματικό για τη μείωση της συνεχώς αυξανόμενης τοξικότητας σε όσους υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Επιπλέον, το πλύσιμο βοηθάει στη μείωση του κνησμού, του ερυθρήματος αλλά και της απολέπισης σε σύγκριση με το μη πλύσιμο κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας

Αποσμητικό:

Υπάρχουν μελέτες που ευνοούν τη χρήση αποσμητικού. Από μια κλινική μελέτη των Theberge, Harel και Dagnault (2009) βρέθηκαν σημαντικά ευρήματα που ευνοούν τη χρήση αποσμητικού αργιλίου για τη μείωση της μασχαλιαίας δερματίτιδας (ερυθηματώδη μασχάλη) μασχαλιαίας υγρασίας, δυσφορίας στη μασχαλιαία περιοχή και πόνος σε ολόκληρη την περιοχή θεραπείας σε σύγκριση με εκείνοι που δεν χρησιμοποίησαν αποσμητικό.

6.3 Γενικές οδηγίες για την μείωση και αντιμετώπιση των δερματικών αντιδράσεων

Προφυλάξεις του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης

- Πρέπει να καθοριστεί έγκυρα ότι η δερματική αντίδραση δεν είναι αποτέλεσμα ταυτόχρονης χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής.
- Πρέπει να γίνει επαλήθευση ότι παρέχεται η σωστή δόση ακτινοθεραπείας και της κατανομής.

Απομάκρυνση υγρών

- Εφαρμογή επιδέσμων σε περίπτωση αιμορραγίας και εκκριμάτων.
- Χορήγηση τοπικών ή συστηματικών αντιμικροβιακών αν οι καλλιέργειες είναι θετικές ή αν υπάρχουν εμφανισμένες λοιμώξεις.

Προσωπική υγιεινή των ασθενών

- Η προσωπική υγιεινή πρέπει να συνεχίσει πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας από τον ασθενή.
- Χρήση ηλεκτρικού ξυραφιού, μόνο εάν είναι απαραίτητο.
- Χρήση αποσμητικού μόνο αν το δέρμα είναι άθικτο.
- Η περιοχή του δέρματος πρέπει να ξεπλένεται απαλά με ήπιο σαπούνι ή καθαριστικό ουδέτερο με pH και νερό.
- Χρήση ήπιου σαμπουάν εάν ο ασθενής λαμβάνει θεραπεία για κρανιακή ακτινοβολία.
- Μετά το ξέπλυμα το δέρμα πρέπει να στεγνώνεται με μαλακή πετσέτα.
- Πρέπει να αποφεύγονται να χρησιμοποιούνται τοπικές ενυδατικές κρέμες, πηκτές ή γαλακτώματα πριν από τη θεραπεία.
- Πρέπει να ακολουθούνται οι απαραίτητες πολιτικές για την προετοιμασία του δέρματος.
- Χρήση απλής, υδρόφιλης κρέμας χωρίς λανολίνη για τη παρεμπόδιση δερματικής διάσπασης.
- Χρήση αλοιφής καλέντουλας.
- Χρήση κρέμας κορτικοστεροειδών χαμηλής δόσης για την αντιμετώπιση του κνησμού ή ερεθισμού, αλλά χρειάζεται προσοχή γιατί η κατάχρηση αντενδείκνυται.

Ασφάλεια ασθενούς

- Πρέπει να αποφεύγεται η κολύμβηση σε λίμνες ή πισίνες όπως και η χρήση υδρομασάζ ή σάουνας.
- Στα πεδία θεραπείας :
 - πρέπει να αποφεύγονται οι ταινίες και οι κόλλες.
 - πρέπει να αποφεύγεται η χρήση πάγου ή τα μαξιλάρια θέρμανσης.
 - πρέπει να αποφεύγεται η έκθεση στον ήλιο καθ'όλη τη διάρκεια της ζωής του ασθενή (απαραίτητη είναι η χρήση αντηλιακού με δείκτη προστασίας μεγαλύτερο από 30).
 - Το δέρμα πρέπει να καλύπτεται για να προστατεύεται από τον ήλιο ή το κρύο.

Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της εξέλιξης της δερματίτιδας

Στο βαθμό 1 :

- Πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης.
- Η ενυδατική κρέμα είναι προαιρετική.
- Η χρήση αντιμικροβιακών είναι ενδεικτική.

Στο βαθμό 2 ή 3 :

- Πρέπει να ακολουθούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης.
- Σε περίπτωση που δεν υπάρχει μόλυνση μπορεί η προσέγγιση να είναι τοπική.
- Εάν παρουσιαστεί μόλυνση, πρέπει να εντοπιστεί ο μολυσματικός παράγοντας και να γίνει χρήση τοπικών αντιβιοτικών.

Στο βαθμό 4 :

- Γίνεται αντιμετώπιση κατά περίπτωση.
- Παρέχονται συμβουλές στον ασθενή για τη φροντίδα τραυμάτων ή τη διαχείριση ειδικών τραυμάτων. (Feight D. Et al. 2011)

Δερματίτιδα ακτινοβολίας

- Ενδείκνυται η χρήση τοπικών κορτικοστεροειδών
- Χρήση ψυκτικών διαλυμάτων ξήρανσης σε εξιδρωτικές βλάβες
- Χορήγηση αντιβιοτικών σε περίπτωση μόλυνσης
- Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση πεντοξιφυλλίνη ή γαλακτώματος τρολαμίνης

Ξηρότητα

- Χρήση υποαλλεργικών υγραντικών μαλακτικών ή κρέμας για ενυδάτωση
- Συνιστάται η αποφυγή τοπικών ρητινοειδών ή άλλων παρασκευασμάτων που ενισχύουν τη ξηρότητα του δέρματος (π.χ. πηκτές αλκοολών ή υπεροξειδίων)

- Να αποφεύγονται τα λουτρά ζεστού νερού / υπερβολική κολύμβηση

Κνησμός

- Συνιστάται η από του στόματος χορήγηση αντιισταμινικών
- Πρέπει να αποφεύγεται η συχνή χρήση τοπικών παραγόντων όπως τα αντιισταμινικά και η μενθόλη διότι τα δεδομένα αποτελεσματικότητας είναι μικτά

Παρωνυχία

- Συνιστάται η από του στόματος χορήγηση τετρακυκλίνης και τοπικών κορτικοστεροειδών
- Χορήγηση αντιμικροβιακών
- Τοπική φροντίδα (πρέπει να αποφεύγονται τα σφιχτά παπούτσια και το μανικιούρ / πεντικιούρ)
- Για να μειωθεί η πρόκληση ρωγμών πρέπει να αποφευχθεί η τριβή στο δέρμα
- Η χρήση ειδικής κόλλας για τη σφράγιση ρωγμών μπορεί να προστατέψει από τη μόλυνση και το πόνο
- Σε περιοχές που είναι ερυθματώδεις συνιστάται η χορήγηση στεροειδών ταινιών και υδροκολλοειδών (Dy G.K. et al. 2013)

6.4 Εγκεκριμένα σκεύασμα από τον FDA

1) Το υαλουρονική οξύ (Ha) : είναι το κύριο συστατικό της διακυτταρικής μήτρας του δέρματος, των αρθρώσεων και πολλών άλλων ιστών και οργάνων. Η φύσης του υαλουρονικού οξέος οδήγησε σε κλινικές εγχειρήσεις ματιών ή στην ανάπλαση χειρουργικών τραυμάτων. Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι μπορεί να χορηγηθεί από πολλούς οδούς όπως παρεντερικά και εισπνεόμενα.

Το πήκτωμα είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική εναλλακτική λύση με μικρό κόστος, για τη θεραπεία της δερματικής διάβρωσης.

Οι Elmashad et al (2015) διεξήγαγαν έρευνα σε δέρμα που έχει υποστεί φλεγμονή κατόπιν ακτινοβολίας εφαρμόζοντας μια υαλουρονική κρέμα για να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα της. Η εφαρμογή οδήγησε στην επιτυχημένη μείωση της ακτινικής δερματίτιδας στην ομάδα παρέμβασης. (Μπαφέ Ε. και συν. 2017)

2) Υδρόφιλες κρέμες και αλοιφή : Οι Di Franco et al (2013) διεξήγαγαν έρευνα σε άτομα που υποβάλλονταν σε ακτινοβολία για να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα που έχουν οι υδρόφιλες κρέμες και λοσιόν στο ακτινοβλούμενο δέρμα. Οι ερευνητές εφάρμοσαν σε κάθε ομάδα διαφορετικού είδους ενυδατική κρέμα για να ανακαλύψουν τη πιο αποτελεσματική. Μετά την

ολοκλήρωση της έρευνας, οι ερευνητές συμπέραναν ότι όλα τα είδη ενυδατικής κρέμας έχουν τα ίδια αποτελέσματα στο δέρμα των ατόμων. (Μπαφέ Ε., και συν. 2017)

3) Αλοιφή καλέντουλας : Οι Sharp et al (2013) για να ανακαλύψουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα της αλοιφής καλέντουλας τη σύγκριναν με μια απλή υδατική κρέμα στο ακτινοβολούμενο δέρμα σε ένα τυχαιοποιημένο δείγμα ατόμων . Το αποτέλεσμα της έρευνας δεν έδειξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο κρέμες, έτσι συμπέραναν ότι οι αντιδράσεις ακτινικής δερματίτιδας εξαρτώνται από το θεραπευτικό σχήμα της χορηγούμενης ακτινοβολίας, δηλαδή το ποσό και το είδος αυτής και όχι από την εφαρμογή κάποιας συγκεκριμένης κρέμας. (Μπαφέ Ε., και συν. 2017)

Ωστόσο υπάρχουν έρευνες που αποδεικνύουν το αντίθετο και παρουσιάζουν το καλέντουλο με ιδιαίτερες αντιοξειδωτικές και αντιβακτηριακές δράσεις που φαίνονται να διευρύνουν τη χρήση του και σε άλλες σοβαρές καταστάσεις του οργανισμού. Μια έρευνα απέδειξε ότι το καλέντουλο έχει μεγάλη προστατευτική αποτελεσματικότητα στην οροφαρυγγική βλεννογονίτιδα, κατάσταση που προκαλείται από ακτινοθεραπεία. Σημαντική θεωρήθηκε και η χρήση του σε μετεγχειρητική ακτινοβολία για τη καταπολέμηση της οξείας δερματίτιδας σε ασθενείς με καρκίνο. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς δεν ανέφεραν σημαντικές παρενέργειες από την χρήση της καλέντουλας, ωστόσο πρέπει να αποφεύγεται η εφαρμογή μεγάλης ποσότητας καθώς πρόκειται για βότανο. (Babae N., Moslemi D., Khalilpour M., Vejdani F., Moghadamnia Y., Bijani A. et al 2013)

4) Τοπικές στεροειδείς κρέμες : Χρησιμοποιούνται πολύ συχνά στο ακτινοβολούμενο δέρμα ως προφυλακτική θεραπεία για την δερματίτιδα, η οποία προήλθε από ισχυρή δόση ακτινοβολίας, επιδρώντας προστατευτικά σε περιπτώσεις όπου δεν υπήρχε ομοιογένεια στη δόση της ακτινοβολίας. (Franco D.R., Calvanese M., Murino P., Manzo R., Guida C., Gennaro D. 2012)

5) Αλόε βέρα : Η αλόη βέρα είναι ένα χυμώδες είδος φυτού, το οποίο προέρχεται από το γένος Aloe. Ευδοκίμει τις περισσότερες φορές ως άγριο φυτό σε τροπικά κλίματα παντού στον κόσμο και καλλιεργείται για να χρησιμοποιηθεί στη γεωργία και στην φαρμακευτική. Η αλόη βέρα προσφέρει δύο είδη προϊόντων: το κίτρινο latex, το οποίο είναι γνωστό ως χυμός αλόης, και ο πολτός φύλλων, στο οποίο βρίσκονται αποθηκευμένα τρόφιμα αλλά και θρεπτικά συστατικά τα οποία εμπεριέχονται στο gel της Aloe Vera. Η αλόη βέρα χρησιμοποιείται εδώ και πάρα πολλά έτη θεραπευτικά στο δέρμα με σκοπό να καταπολεμήσει καταστάσεις όπως είναι το κάψιμο του δέρματος, το έκζεμα και πολλές άλλες παθήσεις που ταλαιπωρούν το δέρμα. Επιπλέον τα θεραπευτικά της αποτελέσματα έχουν αναδειχθεί από προηγούμενες μελέτες ακόμα, στην

επαγόμενη από RT δερματίτιδα.(AhmadlooN., KadkhodaeiB.,OmidvariS., MosalaeiA., AnsariM., NasrollahiH. 2017)

Σημαντικά ήταν τα ευρήματα από τη δοκιμή που διεξήγαγαν οι Olsen et al. όπου ένας αριθμός ασθενών που έκαναν ακτινοθεραπεία συγκρίθηκαν για τη χρήση της αλόης. Τα αποτελέσματα που προέκυψαν αποδεικνύουν πως η διαφορά είναι ασήμαντη όταν οι δόσεις είναι χαμηλές. Ωστόσο στην άλλη ομάδα που λάμβανε μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας, το θεραπευτικό αποτέλεσμα της αλόης ήταν εξαιρετικά υψηλό. Συμπερασματικά, η προστατευτική χρήση της αλόης βέρας εμφανίζεται μόνο όταν η ακτινοθεραπεία είναι επιθετική. (Haddad P., Amouzgar-HashemiF., Chinichian S., Oghabian M.A., 2013)

6) Ηπαρινοειδείς ενυδατικές κρέμες : Οι Ogita et al. 2014 διεξήγαγαν μια έρευνα σε ένα τυχαίο δείγμα που λάμβανε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού, χρησιμοποιώντας ηπαρινοειδείς ενυδατικές κρέμες, απλές κρέμες ή τη μηδενική χρήση κρέμας, πριν και μετά τη θεραπεία, προκειμένου να ανακαλύψουν την ύπαρξη ή μη θεραπευτικής ιδιότητας της πρώτης. Ένα μήνα αργότερα η ομάδα που λάμβανε ηπαρινοειδείς ενυδατικές κρέμες εμφάνισε σημαντική πρόληψη ή μείωση της ξηροδερμίας καθώς και άλλων συμπτωμάτων όπως είναι ο πόνος και το ερύθημα που προκαλούνται από δερματίτιδα ακτινικού τύπου (Μπαφέ Ε., και συν. 2017)

7) Σκευάσματα με βάση έλαια : Οι Jensen et al (2011) διεξήγαγαν μια έρευνα σε ένα τυχαίο δείγμα με τη χρήση γαλακτώματος ελαίου σε νερό στη μια ομάδα από τις δύο, ενώ στην άλλη δε χρησιμοποιήθηκε κανένα είδος σκευάσματος, για να μελετήσουν την αποτελεσματικότητα του σε οξεία δερματίτιδα ακτινικού τύπου. Η επίδραση που είχε το γαλάκτωμα ήταν εξαιρετικά υψηλή, καθώς έφθανε σχεδόν μέχρι και στην πλήρη απαλοιφή της ακτινικής δερματίτιδας.

Πολλές άλλες έρευνες με διαφορετικά είδη σκευασμάτων με έλαια απέδειξαν τη σημαντικότητα της εφαρμογής τους στα συμπτώματα του ακτινοβολούμενου δέρματος. Οι Cui et al (2015) μελέτησαν το βαθμό της επίδρασης ενός τοπικού σκευάσματος το οποίο περιείχε ελαιόλαδο σαν βασικό στοιχείο. Το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε για τη πραγματοποίηση της παραπάνω έρευνας λάμβανε ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία για τη καταπολέμηση καρκινώματος στο ρινοφάρυγγα. Με την εκτέλεση της έρευνας σημειώθηκαν σημαντικά χαμηλότερα επεισόδια οξείας ακτινικής δερματίτιδας.(Μπαφέ Ε., και συν 2017)

8) Βιταμίνη E : Υπήρχε μια μελέτη περίπτωσης από τους Martella et al (2010) σε μια γυναίκα που λάμβανε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού και εμφάνισε πολλά συμπτώματα κάποια από τα οποία ήταν η δερματική νέκρωση και ερύθημα, έπειτα όμως από την εφαρμογή της βιταμίνης E σε

μορφή γέλης και τη χορήγηση αντιβιοτικής θεραπείας για ένα περίπου μήνα, σημειώθηκε σημαντική βελτίωση και υποχώρηση των παραπάνω συμπτωμάτων.

Αλληλεπίδραση μεταξύ διαφόρων τύπων παρενεργειών

Η χειρουργική επέμβαση είναι απαραίτητη σε περιπτώσεις οξείας εξέλκωσης, δευτερογενούς εξέλκωσης ή δερματικής νέκρωσης και συνήθως εντοπίζεται στο συνολικό πάχος του ακτινοβολημένου δέρματος και υποδόριων ιστών. Εάν υπάρχει καλή επούλωση τότε ελαχιστοποιούνται περαιτέρω αντιδράσεις που προκαλούνται από την ακτινοβολία. Σε περιπτώσεις που οι βλάβες είναι μικρές και πάσχει μόνο ένα μικρό τμήμα και η επούλωση δεν είναι καλή τότε υπάρχει κίνδυνος για σχηματισμό εκτεταμένου ουλώδους ιστού. Ο ατροφικός δερματικός ιστός διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για επακόλουθη διάσπαση και περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσει τα αποτελέσματα του τραύματος, με καθυστερημένη νέκρωση. Οι οδηγίες που δίνονται στους ασθενείς με ακτινοθεραπεία για τη φροντίδα του δέρματος να εφαρμόζονται και σε ασθενείς που λαμβάνουν μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας.

7. Συμπέρασμα

Οι αντιδράσεις του δέρματος αποτελούν ένα σοβαρό πρόβλημα για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία. Για το λόγο αυτό οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να γνωρίζουν από πριν ποια σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τις αντιδράσεις του δέρματος, έτσι ώστε να προσαρμόζονται ανάλογα τις παρεμβάσεις τους. (Μπαφέ Ε., και συν 2017)

Κεφάλαιο 4 Η δερματική τοξικότητα μετά από στοχευμένες θεραπείες και ανοσοθεραπείες

Εισαγωγή

Οι στοχευμένες θεραπείες, τη τελευταία δεκαετία έχουν φέρει πολλές αλλαγές στη θεραπεία του καρκίνου καθώς είναι καλύτερα ανεκτές από άλλες θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία, παρόλα αυτά σχετίζονται με πολλές παρενέργειες. Όλο και περισσότερα άτομα νοσούν από καρκίνο κάθε χρόνο, ωστόσο τα ποσοστά επιβίωσης αυξάνονται, για το λόγο αυτό είναι σημαντικό οι επαγγελματίες υγείας να προσφέρουν τη καλύτερη φροντίδα στους ασθενείς προκειμένου να βοηθήσουν στην καλύτερη πρόγνωση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

1. Στοχευμένες θεραπείες

Πρόκειται για θεραπείες που περιλαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή και έχουν σημειώσει εξαιρετικά αποτελέσματα για τη θεραπεία του καρκίνου τα τελευταία χρόνια. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνονται από μονοκλωνικά αντισώματα και αναστολείς μικρών μορίων, που αποτελούν βασικά συστατικά για τη διενέργεια της θεραπείας για τους καρκίνους που εμφανίζονται συχνότερα σε μέρη του σώματος όπως του μαστού, του παχέος εντέρου, του πνεύμονα, της λευχαιμίας και πολλών άλλων. Οι στοχευμένες θεραπείες διαφέρουν πολύ από τη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ως προς το μηχανισμό δράσης και τις τοξικότητες, όμως οι πρώτες είναι γενικά καλύτερα ανεκτές παρόλα αυτά μπορούν να εμφανίσουν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως το ακμήμορφο εξάνθημα, τη καρδιακή δυσλειτουργία, τη θρόμβωση, την υπέρταση και τη πρωτεϊνουρία. Η στοχευμένη θεραπεία χρησιμοποιείται όλο και πιο συχνά συνεχώς μεγαλώνει, λόγω της αύξησης του ποσοστού της εμφάνισης του καρκίνου τη τελευταία δεκαετία.

Η πιο συχνά χρησιμοποιημένη θεραπεία για το καρκίνο παλαιότερα ήταν η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Αυτά τα φάρμακα στοχεύουν σε ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, δηλαδή σε καρκινικά και φυσιολογικά κύτταρα. Ως αποτέλεσμα, εμφανίζονται ανεπιθύμητες παρενέργειες όπως είναι η αλωπεκία, συμπτώματα του γαστρεντερικού συστήματος και μυελοκαταστολή. Τη τελευταία δεκαετία, ωστόσο, έχει σημειωθεί αλλαγή στο θεραπευτικό σχήμα παρόλα αυτά η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία παραμένει ως θεραπεία εκλογής για πολλές κακοήθειες. Οι

στοχευμένες θεραπείες έχουν επεκτείνει την ιδέα της εξατομικευμένης θεραπείας λόγω της μεγάλης αποτελεσματικότητας που έχουν σε ασθενείς των οποίων οι καρκίνοι έχουν συγκεκριμένο μοριακό στόχο, με τη προϋπόθεση ότι θα υπάρχει τέτοιος στόχος. Η διάκριση αυτή μπορεί να εξαρτάται από την εθνικότητα το φύλο και την ιστολογία των όγκων.

1.1 Βιολογία της Στοχευμένης Θεραπείας

Η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία στοχεύει στην αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης. Εκτός από τα καρκινικά κύτταρα, άλλα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα, όπως είναι η τρίχα, το γαστρεντερικό επιθήλιο και ο μυελός των οστών επηρεάζονται από αυτά τα φάρμακα. Αντιθέτως, η στοχευμένη θεραπεία διακόπτει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων παρεμβάλλοντας σε συγκεκριμένα μόρια που απαιτούνται για την εξέλιξη και ανάπτυξη του όγκου. Κάποια από αυτά τα μόρια μπορεί να υπάρχουν σε φυσιολογικούς ιστούς, αλλά συχνά μεταλλάσσονται σε όγκους. Οι μοριακές οδοί που στοχεύονται περισσότερο στη θεραπεία στερεών όγκων (π.χ. καρκίνοι μαστού και πνεύμονος) είναι εκείνοι του υποδοχέα του επιδερμικού και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα. Αυτές οι οδοί μπορούν να ανασταλούν με διάφορους τρόπους: με δέσμευση και εξουδετερωτικά προσδέματα (δηλαδή, μόρια που δεσμεύονται με ειδικές θέσεις υποδοχέα σε κύτταρα). με την κατακράτηση θέσεων δέσμευσης υποδοχέα (εμποδίζοντας έτσι τη δέσμευση) και με την παρεμπόδιση της σηματοδότησης υποδοχέα εντός του καρκινικού κυττάρου.

Μεγάλα υδατοδιαλυτά μονοκλωνικά αντισώματα στοχεύουν σε εξωκυτταρικά συστατικά αυτών των οδών, όπως σε περιοχές σύνδεσης υποδοχέα. Αντίθετα, αναστολείς μικρών μορίων μπορούν να εισέλθουν σε κύτταρα και να παρεμποδίσουν τη σηματοδότηση του υποδοχέα και των μεταγενέστερων ενδοκυτταρικών μορίων. Ο δείκτης επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) βρίσκεται σε πολλαπλούς τύπους όγκων και συμβάλλει στον πολλαπλασιασμό, την είσοδο και τη μετανάστευση καρκινικών κυττάρων. Το ένζυμο EGFR είναι επίσης παρόν σε επιθηλιακό ιστό (δηλαδή δέρμα και βλεννογόνο), η αναστολή του οποίου μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοξικότητα στο δέρμα και στο γαστρεντερικό σύστημα. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ανάπτυξη ενός εξανθήματος σε πολλές περιπτώσεις φαίνεται να υποδηλώνει ότι η θεραπεία μπορεί να δουλεύει. Σε περίπτωση όπου η δερματολογική τοξικότητα επιδεινωθεί μπορεί να απαιτείται η διακοπή της χορήγησης του αναστολέα του EGFR και εφαρμογή μέτρων όπως τοπικά ή συστηματικά αντιβιοτικά, τοπικά ρετινοειδή ή στεροειδή για την αντιμετώπιση. Επιπροσθέτως, ένα μεγάλο

ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς EGFR θα αναπτύξουν διάρροια, αυτή η τοξικότητα όμως περιορίζεται με τη συμπτωματική θεραπεία, όπως η χορήγηση λοπεραμίδης (Imodium). Μια άλλη αξιοσημείωτη πρόοδος είναι ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), που στοχεύει στο περιορισμό της ανάπτυξης του καρκίνου με την πρόληψη της αγγειογένεσης, δηλαδή το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων από προϋπάρχοντα αγγειακά αγγεία, με το τρόπο αυτό οι όγκοι δεν μπορούν να αυξηθούν περισσότερο από 2 με 3 χιλιοστά πέρα από το υπάρχον αγγειακό σύστημα. (Gerber D.E. 2008)

1.2 Υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)

Ο υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μεμβράνης που βρίσκεται σε πολλά φυσιολογικά κύτταρα επιθηλιακής προέλευσης, παίζοντας σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό. Ο υποδοχέας αποτελείται από ένα τμήμα σύνδεσης εξωκυτταρικού συνδέτη, μια διαμεμβρανική περιοχή και ένα ενδοκυτταρικό πεδίο κινάσης-τυροσίνης. Εάν η EGFR δεν είναι ρυθμισμένη μπορεί να προκαλέσει ανεξέλεγκτη κυτταρική ανάπτυξη, πολλαπλασιασμό και αγγειογένεση που σχετίζεται με φτωχότερη πρόγνωση και συνολική επιβίωση. Οι αναστολείς αυτού του στόχου μπορούν ευρέως να ταξινομηθούν ως είτε αναστολείς κινάσης τυροσίνης (tkis) είτε μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs), και τα δύο από τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρή δερματική τοξικότητα.

1.3 Ανεπιθύμητες επιδράσεις της αναστολής του EGFR

Τα μονοκλωνικά αντισώματα που κατευθύνονται από το EGFR αποκλείουν αρκετές σοβαρές παρενέργειες που συμβαίνουν στη κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Ωστόσο, μια κατηγορία αναστολέων διακρίνεται από μια παθοφιλική αντίδραση που εμπλέκει το δέρμα. Το δερματικό εξάνθημα είναι κατά κύριο λόγο ήπιο έως μέτριο σε σοβαρότητα και απαιτεί θεραπευτική παρέμβαση σε περίπου το ένα τρίτο των ασθενών. Αν και το δερματικό εξάνθημα είναι αυτοπεριοριζόμενο και υποχωρεί χωρίς να μένουν ουλές, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συμμόρφωση στη θεραπεία και την ποιότητα ζωής. Το δέρμα είναι εκτεθειμένο σε βακτηριακή ανάπτυξη και σοβαρή λοίμωξη. Το δερματικό εξάνθημα μπορεί να οδηγήσει ενδεχομένως σε τροποποίηση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας.

Επιπλέον, άλλες παρενέργειες όπως ο πόνος, ο κνησμός και άγχος για την αισθητική εμφάνιση του εξανθήματος επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Οι προληπτικές στρατηγικές για τη διαχείριση του εξανθήματος μπορεί να προλάβουν πιθανές αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής του ασθενή.

1.4 Παθοφυσιολογία του δέρματος μετά τη μεσολάβηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων

Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα υπάρχει φυσιολογικά στην επιδερμίδα, τους σμηγματογόνους αδένες και το θυλάκιο των τριχών και έχει την ικανότητα να διατηρεί την υγεία του δέρματος φυσιολογική, προστατεύει από βλάβες που προκαλούνται από την υπερϊώδη ακτινοβολία, αναστέλλει τη φλεγμονή και επιταχύνει την επούλωση του τραύματος. Η αναστολή του EGFR πιστεύεται ότι προκαλεί απόφραξη και ρήξη λόγω πρόωρης επιθηλιακής διαφοροποίησης και αύξησης έκφρασης γονιδίων που διεγείρουν φλεγμονή, απόπτωση και πρόσδεση κυττάρων. Αυτός ο μεταβαλλόμενος φραγμός διαπερατότητας μπορεί να αύξηση την βακτηριακή ανάπτυξη, επιδεινώνοντας την βλάβη του δέρματος και την ανάπτυξη του δερματικού εξανθήματος.

1.5 Περιγραφή και συχνότητα εμφάνισης δερματικών εξανθημάτων με τη μεσολάβηση του EGFR mAb

Η θεραπεία με τον υποδοχέα EGFR συσχετίζεται με την επιδερμική τοξικότητα. Το δερματικό εξάνθημα είναι η κύρια δερματική τοξικότητα που σχετίζεται με τα mAbs, όμως υπάρχουν και άλλες παρενέργειες λιγότερο συνηθισμένες όπως ξηρό δέρμα, κνησμό, σχισμές, πελματιαίο εξάνθημα, υπερκεράτωση, βλεννογονίτιδα και πυογόνο κοκκίωμα. Μεταβολές μπορεί επίσης να εμφανιστούν στα μαλλιά, όπως αλωπεκία του τριχωτού της κεφαλής ή τριχομεγαλία των βλεφαρίδων και στα νύχια όπως η παρωνυχία.

Γενικά, το δερματικό εξάνθημα που συσχετίζεται με τη χρήση των mAbs τείνει να είναι πιο σοβαρό και πιο συνηθισμένο από ό, τι παρατηρείται με το tkis. Επίσης, προκαλείται μια πυώδη και φλυκταινώδη αντίδραση που μπορεί να απαιτεί πιο επιθετικές παρεμβάσεις για να αντιμετωπιστεί. Δερματικό εξάνθημα έχει αναφερθεί σε μεγάλο ποσοστό που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με mAbs, με τις περισσότερες περιπτώσεις να είναι ήπιας -με μέτριας σοβαρότητας. Το εξάνθημα εμφανίζεται συχνότερα σε περιοχές του προσώπου, του αυχένα, των ώμων, του άνω κορμού και του τριχωτού της κεφαλής και άλλων εκτεθειμένων στον ήλιο περιοχών του σώματος.

1.6 Χρονική γραμμή εξανθήματος δέρματος

Ένα εξάνθημα που προκαλείται από το EGFR ακολουθεί γενικά μια καλά κλινική πορεία. Τη πρώτη εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς παρουσιάζουν ερύθημα και οίδημα. Τις εβδομάδες 1 έως 3 σχηματίζεται κρούστα και παρά την επιτυχή θεραπεία, αυτές οι αντιδράσεις του δέρματος μέχρι τις εβδομάδες 4-6 μπορεί να παραμείνουν.

2. Συστάσεις για τη φροντίδα του εξανθήματος του δέρματος

Ειδικές συστάσεις για τη θεραπεία γίνονται σύμφωνα με την βαθμίδα δερματικής τοξικότητας. Οι βαθμοί 1, 2 και 3 αντικατοπτρίζουν την τοξικότητα του δέρματος που ανάλογα με τη σοβαρότητα διακρίνονται σε ήπια, μέτρια και σοβαρή αντίστοιχα. Παρόλο που αυτό το σύστημα ταξινόμησης προορίζεται κυρίως για δερματικό εξάνθημα που δημιουργείται συγκεκριμένα στο πρόσωπο και στο τριχωτό της κεφαλής, η ίδια βαθμολόγηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κνησμώδες εξάνθημα, ξηρό δέρμα, κνησμό και άλλες μεταβολές.

- Το τοπικό 2% κλινδαμυκίνης είναι ένα αντιβιοτικό αρκετά αποτελεσματικό και συνιστάται για ήπιο έως σοβαρό δερματικό εξάνθημα, ξήρανση, φλεγμονή και φλύκταινες που προκαλούνται από τη θεραπεία με EGFR.
- Η χρήση ενός τοπικού στεροειδούς χαμηλής έως μέσης ισχύος όπως 1% υδροκορτιζόνης συνιστάται σε μια βάση λοσιόν για την αντιμετώπιση ήπιου έως σοβαρού εξανθήματος με την αναστολή της φλεγμονής.
- Για μέτρια έως σοβαρή δερματική τοξικότητα, συνιστώνται τα από του στόματος ημισυνθετικά αντιβιοτικά τετρακυκλίνης μινοκυκλίνη ή δοξυκυκλίνη σε συγχορήγηση με τα φάρμακα που προαναφέρθηκαν.

- Ο τρόπος αντιμετώπισης των δερματικών αντιδράσεων θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή, ανάλογα με τον τύπο, τη σοβαρότητα και τη θέση της δερματικής τοξικότητας που προκαλείται από τη θεραπεία κατά του καρκίνου.
- Εάν η δερματική τοξικότητα δεν βελτιωθεί εντός 1-2 εβδομάδων από τη θεραπεία τότε θα πρέπει να γίνει παραπομπή ασθενών σε έναν δερματολόγο.
- Η παραπομπή συνιστάται επίσης εάν ο ασθενής αντιμετωπίζει σοβαρά συμπτώματα όπως οι νεκρώσεις, οι φλύκταινες ή πορφυρικές βλάβες ή εάν προκύψουν πολλαπλά προβλήματα στις τρίχες, τα νύχια και το δέρμα. ([Melosky B. Burkes R. Rayson D. Alcindor T. Shear N. Lacouture M. 2009](#))

3. Ανοσοθεραπείες

Η ανοσοθεραπεία είναι θεραπεία που στοχεύει στην ενδυνάμωση του ανοσοποιητικού συστήματος και των στοιχείων του για να αποκριθούν έναντι του όγκου. Η ανοσοθεραπεία διακρίνεται σε δύο σε δύο ειδών : την παθητική και την ενεργό ανοσοθεραπεία. Η παθητική ανοσοθεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων και κυτταροκινών και τη μεταφορά στον ασθενή ex vivo ενεργοποιημένων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Η ενεργός ανοσοθεραπεία περιλαμβάνει τα αντικαρκινικά εμβόλια (όπως τα πεπτιδικά εμβόλια ή αυτά που απαιτούν τη χρήση δενδριτικών κυττάρων και εμβόλια από αλλογενή καρκινικά κύτταρα), στους αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος και στους ογκολυτικούς ιούς. Από τα παλαιότερα χρόνια μέχρι και σήμερα η κλινική εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου έχει αποδείξει ότι ο συνδυασμός πολλών ειδών θεραπείας όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η στοχευμένη θεραπεία ή η ανοσοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη πρόγνωση, μεγάλη αποτελεσματικότητα και βελτίωση της ποιότητας ζωής.

3.1 Ο ρόλος των κυττάρων στην ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία εκμεταλλεύεται τους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος για να επιτύχει την αναγνώριση, τη στόχευση και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Η θεραπεία

που έχει σα γνώμονα το ανοσοποιητικό σύστημα προκύπτει κυρίως από τα χαρακτηριστικά των κυττάρων όπως :

(α) Τα κύτταρα λόγω της συνεχούς μετακίνησης που έχουν στο σώμα μπορούν να προσφέρουν εύκολα ευρύ έλεγχο.

(β) Τα κύτταρα τείνουν να διεγείρονται επιλεκτικά από τους όγκους, οι οποίοι είναι αντιγονικοί και συχνά και ανοσογονικοί.

(γ) Τα κύτταρα έχουν την ικανότητα να προστατεύουν από υποτροπές, λόγω της επαγωγής ειδικής και μακροχρόνιας μνήμης.

Παρόλα αυτά οι ικανότητες των κυττάρων δεν επαρκούν και οι όγκοι καταφέρνουν να ξεφύγουν από τον έλεγχο μέσω μιας διαδικασίας που λέγεται ανοσοδιαμόρφωση του καρκίνου και αποτελείται από τρεις διαδοχικές φάσεις:

1. Τη φάση εξάλειψης, που πραγματοποιείται η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με τη βοήθεια των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος,
2. Τη φάση ισορροπίας, όπου στη φάση αυτή το ανοσοποιητικό σύστημα ελέγχει τα καρκινικά κύτταρα καθώς προσπαθεί να τα διατηρήσει σε ανενεργό κατάσταση.
3. Τη φάση της ανοσοδιαφυγής, όπου καταλήγει στη δημιουργία κακοήθων όγκων.

4. Οι κύριες στρατηγικές ανοσοθεραπείας του καρκίνου

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου αποτελείται από δύο κύριους τύπους: την παθητική και την ενεργό ανοσοθεραπεία. Αυτή η διάκριση στηρίζεται στον μηχανισμό δράσης του θεραπευτικού παράγοντα που χρησιμοποιείται και στην κατάσταση που βρίσκεται το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενή. Η παθητική ανοσοθεραπεία εφαρμόζεται στο ανοσοποιητικό σύστημα ασθενών που είναι αδύναμο, μη αποκρινόμενο ή χαμηλής απόκρισης. Η παθητική ανοσοθεραπεία περιλαμβάνει *ex vivo* ενεργοποιημένα κύτταρα ή μόρια, τα οποία μπορούν να καλύψουν ελλείψεις του ανοσοποιητικού συστήματος όταν χορηγούνται εξωγενώς στον ασθενή. Η επίτευξη αυτού του στόχου περιλαμβάνει τη χορήγηση ογκοειδικών αντισωμάτων ή και ανασυνδυασμένων κυτταροκινών, που μέσω της παθητικής μεταφοράς προ-ενεργοποιημένων κυττάρων καταφέρνουν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα *in vivo*. Για να εφαρμοστεί η ενεργό ανοσοθεραπεία θα πρέπει το

ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς να πληρεί κάποιες προϋποθέσεις όπως να είναι ικανό να απαντά σε ερεθίσματα, να διεγείρεται και να ρυθμίζει τις δραστικές του λειτουργίες. Οι στρατηγικές της θεραπείας αυτές έχουν στόχο τη διέγερση ανοσοδραστικών λειτουργιών *in vivo*. Η ενεργό ανοσοθεραπεία εκτελείται μέσω του εμβολιασμού με πεπτίδια από καρκινικά αντιγόνα ή με αλλογενή κύτταρα, τη χρήση αυτόλογων δενδριτικών κυττάρων (DCs) ως φορέων των καρκινικών αντιγόνων, και τη χορήγηση αντισωμάτων που έχουν στόχο σημεία ελέγχου της ενεργοποίησης των T-κυττάρων.

4.1 Παθητική ανοσοθεραπεία του καρκίνου

Τα μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) στοχεύουν σε αντιγόνα που σχετίζονται με τον όγκο και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα με διάφορους μηχανισμούς. Τα αντισώματα αυτά είναι είτε ανθρωποποιημένα, είτε πλήρως ανθρώπινα και είναι της τάξης IgG διότι κατέχουν μεγαλύτερη σταθερότητα στον ορό και χρόνο ημιζωής. Τα αντικαρκινικά mAbs δρουν αποτελεσματικά γιατί είναι προγραμματισμένα να καταστρέφονται όταν συνδέονται με τα καρκινικά κύτταρα είτε άμεσα, είτε μέσω της εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής κυτταροτοξικότητας, της εξαρτώμενης από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητας, ή της εξαρτώμενης από αντισώματα κυτταρικής φαγοκυττάρωσης. Αυτού του είδους οι προσεγγίσεις ελαχιστοποιούν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες γιατί περιορίζουν αρκετά τη δράση του κυτταροτοξικού παράγοντα στην περιοχή που εντοπίζεται ο όγκος. Πολλά από τα αντισώματα mAbs στοχεύουν σε συγκεκριμένο αντιγόνο που βρίσκεται στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου, εμποδίζοντας έτσι συγκεκριμένα σηματοδοτικά μονοπάτια και την ικανότητα του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Υπάρχουν άλλα αντισώματα mAbs που έχουν σαν στόχο το ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον του όγκου. Η χορήγηση κυτταροκινών είναι πιο αποτελεσματική όταν συνδυάζεται με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες. Οι κυτταροκίνες που χρησιμοποιούνται είναι η ιντερφερόνη-α (IFN-α), η ιντερλευκίνη (IL)-2 και η IL-12.

4.2 Ενεργός ανοσοθεραπεία του καρκίνου

Τα πεπτίδια εμβόλια περιλαμβάνουν εμβόλια βασισμένα σε πεπτίδια/ανοσογονικούς επιτόπους όγκο-ειδικών ή όγκο-σχετιζόμενων αντιγόνων. Επειδή οι πρώτες κλινικές δοκιμές που έγιναν με τα πεπτίδια εμβόλια να αποτελούν μονό-θεραπεία δεν ήταν αποτελεσματικά χορηγούνται πλέον

συνδυαστικά με άλλες θεραπείες για τη καταπολέμηση ποικίλων τύπων καρκίνου. Ο εξατομικευμένος πεπτιδικός εμβολιασμός χρησιμοποιείται ιδιαίτερα συχνά τα τελευταία χρόνια και βασίζεται στην ενίσχυση της προϋπάρχουσας ανοσίας του ξενιστή. (Αργυρίου Α., Π. Ρουσάκης, Παπαϊωάννου, Μπενιάτα Ο., Βίτσος Π., Κωστόπουλος Ι. και συν. 2018)

5. Ο ρόλος του νοσηλευτή στη φροντίδα του τοξικού δέρματος δέρματος από την ανοσοθεραπεία και τις στοχευμένες θεραπείες

Ο νοσηλευτής παίζει σημαντικό ρόλο στη φροντίδα του δέρματος από την αρχή της θεραπείας μέχρι και μετά το τέλος της, στην περιποίηση του δέρματος καθώς και στη παροχή συμβουλών για τη πρόληψη και την αντιμετώπιση παρενεργειών. Οι στοχευμένες θεραπείες και οι ανοσοθεραπείες έχουν μεγάλο αντίκτυπο στην υγεία του δέρματος για το λόγο αυτό έχουν γίνει έρευνες που δείχνουν ότι υπάρχουν τρόποι που μπορούν να αντιμετωπιστούν οι παρενέργειες αυτές με τη χρήση προϊόντων και τη λήψη μέτρων προστασίας για το δέρμα. Οι στρατηγικές αντιμετώπισης που χρησιμοποιούνται για τη φροντίδα του δέρματος στηρίζονται στη πρόληψη και τη διαχείριση του εξανθήματος και άλλων δερματολογικών τοξικοτήτων που σχετίζονται με αυτούς τους παράγοντες. Οι νοσηλευτές πρέπει να είναι σε θέση να γνωρίζουν τα προϊόντα που πρέπει να χρησιμοποιεί ο ασθενής καθώς και ποιες δραστηριότητες πρέπει να αποφεύγει.

- Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το τρόπο που πρέπει να φροντίζουν το δέρμα τους και όλα τα κατάλληλα μέτρα που πρέπει να πάρουν για να προστατέψουν το δέρμα κυρίως σε μη προστατευμένες περιοχές του σώματος από τον ήλιο, επειδή η έκθεση στον ήλιο μπορεί να επιδεινώσει τη σοβαρότητα του εξανθήματος.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί σε δραστηριότητες και προϊόντα που μπορεί να στεγνώσουν το δέρμα, όπως τα μακρά καυτά ντους ή τα αλκοολούχα ή αρωματισμένα προϊόντα.
- Οι κρέμες είναι πιο αποτελεσματικές από τις λοσιόν, ειδικά όταν διατηρούνται δροσερές (για παράδειγμα σε ψύξη), μπορούν να προσφέρουν συμπτωματικό όφελος.
- Οι λιπαρές αλοιφές θα πρέπει να αποφεύγονται καθώς η ενυδάτωση επιτυγχάνεται πλέον με μαλακτικές κρέμες χωρίς οινόπνευμα.
- Για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, τα λουτρά βρώμης μπορούν να καταπραΰνουν και είναι πιθανόν αντιφλεγμονώδη.
- Οι κρέμες είναι πιο αποτελεσματικές από τις λοσιόν, και όταν διατηρούνται δροσερές (για παράδειγμα, σε ψύξη), μπορούν να προσφέρουν συμπτωματικό όφελος. ([Melosky B et al. 2009](#))
- Οι ασθενείς θα πρέπει να φροντίσουν να παραμείνουν ενυδατωμένοι.

- Οι ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή ποσότητα αντηλιακού: περισσότερο από μισό κουταλάκι του γλυκού αντηλιακό για κάθε βραχίονα, το πρόσωπο και το λαιμό και λίγο περισσότερο από ένα κουταλάκι του γλυκού στο στήθος και στην κοιλιά, στην πλάτη και σε κάθε πόδι. Η χρήση ενός καπέλου επίσης συνιστάται εάν ο ασθενής βιολογικό μακιγιάζ.
- Ο ασθενής θα πρέπει να διατηρεί τα δάκτυλα και τα νύχια καθαρά και κομμένα και να αποφεύγει το δάγκωμα των νυχιών, την εφαρμογή τεχνητών νυχιών και τα σφιχτά παπούτσια. (Eaby B. 2008)

6. Συμπεράσματα

Από παλαιότερα μέχρι σήμερα έχουν εφαρμοστεί πολλές θεραπείες για την αντιμετώπιση του καρκίνου, που όμως όλες φέρουν σίγουρα παρενέργειες, καθώς ανάλογα με τη θέση που βρίσκεται, το στάδιο και το είδος του μπορεί να χορηγηθεί μία θεραπεία ή συνδυασμός θεραπειών. Μερικά παραδείγματα αποτελούν η χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, η στοχευμένη θεραπεία και η ανοσοθεραπεία που όλες έχουν σχεδόν κοινές παρενέργειες που επηρεάζουν το σώμα του ασθενή και τη ποιότητα ζωής του. Συγκεκριμένα η τοξικότητα του δέρματος αποτελεί μια από τις πιο σημαντικές παρενέργειες σε κάθε μία από τις προαναφερόμενες θεραπείες καθώς δεν θέτει μόνο σε κίνδυνο την υγεία του ασθενή αλλά επηρεάζει την αισθητική του σώματος και αντίστοιχα την ποιότητα ζωής του. Για το λόγο αυτό έχουν διεξαχθεί πολλές έρευνες που επικεντρώνονται στη πρόληψη, την αντιμετώπιση και τη θεραπεία της τοξικότητας του δέρματος. Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι πολύ σημαντικός σε όλη τη διάρκεια θεραπείας καθώς βοηθάει τον ασθενή σε αυτό το τρίπτυχο (πρόληψη-αντιμετώπιση-θεραπεία) δίνοντας συνέχεια συμβουλές στον ασθενή για τη φροντίδα του δέρματος ακόμα και αν η θεραπεία έχει τελειώσει, διότι υπάρχουν κάποιες διαταραχές του δέρματος που εμφανίζονται ακόμα και μετά από πολλά χρόνια από τη λήξη της θεραπείας. Κάποιες από τις διαταραχές της τοξικότητας του δέρματος είναι το ερύθημα, η δερματική υπέρχρωση, αντιδράσεις υπερευαισθησίας, αλωπεκία, παρωνυχία, εξαγγειώσεις, ακτινική δερματίτιδα και άλλες διαταραχές εξίσου σοβαρές. Για τη φροντίδα του δέρματος λαμβάνονται μέτρα προστασίας, δηλαδή δίνονται στον ασθενή κάποιες γενικές οδηγίες για να μπορέσει να προστατέψει το δέρμα του από περαιτέρω βλάβες. Οι οδηγίες αυτές περιλαμβάνουν το ρουχισμό του ασθενή, τις κρέμες και τις λοσιόν που πρέπει να χρησιμοποιεί ή να αποφεύγει καθώς και μέτρα προστασίας από περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ακόμα είναι σημαντικό ο ασθενής να

γνωρίζει ποιες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής είναι απαγορευτικές, καθώς και τις αλλαγές που πρέπει να εφαρμόσει.

7. Επίλογος

Ο καρκίνος επηρεάζει την σωματική και ψυχική υγεία ενός ανθρώπου, για το λόγο αυτό είναι σημαντικό να ελαχιστοποιούνται όσο το δυνατόν περισσότερο καταστάσεις που θα επηρεάσουν αρνητικά τη καθημερινότητα ατόμων, τη συνολική πορεία της ίασης καθώς και τη πρόγνωση. Όλες οι έρευνες που έχουν πραγματοποιηθεί δείχνουν το τρόπο που πρέπει να φροντίζεται το δέρμα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για τη καταπολέμηση του καρκίνου, όλα όσα πρέπει να προσέχει και ο ίδιος ο ασθενής για να προστατέψει το δέρμα από περαιτέρω βλάβη, δίνει έτσι όλα τα απαραίτητα «εργαλεία» στους νοσηλευτές για να βοηθήσουν τους ασθενείς από την αρχή μέχρι το τέλος της θεραπείας. Παρόλα αυτά υπάρχουν πολλές αμφιλεγόμενες έρευνες που αποδεικνύουν διαφορετικά αποτελέσματα, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι κάθε περίπτωση είναι ειδική όσον αφορά το ιστορικό της ασθένειας όπως και κάθε οργανισμός είναι διαφορετικός και πρέπει να εξετάζεται ατομικά. Έτσι υπάρχουν προϊόντα που δρουν βοηθητικά σε κάποιους ενώ σε άλλους έχουν ελάχιστα ή καθόλου αποτελέσματα, έτσι είναι σημαντικό οι τρόποι για τη σωστή φροντίδα του δέρματος να διερευνώνται ξεχωριστά για το καθένα. Η τοξικότητα του δέρματος μπορεί να ξεκινήσει ήπια με ερυθρότητα και να καταλήξει στη νέκρωση, μια κατάσταση επικίνδυνη για τη ζωή του ασθενή που αν τελικά αντιμετωπιστεί επιτυχημένα θα αφήσει ουλές μόνιμα. Σκοπός της φροντίδας του δέρματος και όλων των ερευνών και προσπαθειών των μελετητών και των επαγγελματιών υγείας είναι να μη φτάσει η τοξικότητα στη νέκρωση από αμέλεια ή έλλειψη γνώσεων, διασφαλίζοντας έτσι τη καλύτερη αισθητική του δέρματος και το περιορισμό των παρενεργειών που προκαλούνται σαν συνέπεια από την ακτινοθεραπεία, την ανοσοθεραπεία και κάθε καινούρια και παλιά θεραπεία που χρησιμοποιείται για τον καρκίνο. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση της τοξικότητας του δέρματος βελτιώνει την αισθητικότητα του σώματος έτσι ώστε οι ασθενείς να αισθάνονται καλύτερα και να μην βλέπουν τα σημάδια που αφήνει η θεραπεία του καρκίνου. Οι θεραπείες για τον καρκίνο δε μπορούν να στοχεύσουν μόνο στα καρκινικά κύτταρα

έτσι οι παρενέργειες που εμφανίζονται στο δέρμα και σε άλλα σημεία του σώματος είτε βρίσκονται στο αρχικό στάδιο είτε στο τελευταίο είναι σαν τα «τυφλά σημεία» της θεραπείας που αν αντιμετωπιστούν σε όλη τη διάρκεια της τότε θα είναι μια θεραπεία πιο ολοκληρωμένη. Με την κατάλληλη ενημέρωση, εκπαίδευση, πείρα και έρευνα οι νοσηλευτές θα παίξουν ένα σημαντικό ρόλο στη θεραπεία του καρκίνου, που μπορεί να αλλάξει τα τωρινά δεδομένα και να εμφανίσει καινούρια.

Βιβλιογραφία

- Abramson, D. (2014). Retinoblastoma: Saving Life with Vision. *Annual Review of Medicine*, 65(1), pp.171-184.
- Ahmadloo N., Kadkhodaei B., Omidvari S., Mosalaei A., Ansari M., Nasrollahi H. 2017 Lack of Prophylactic Effects of *Aloe Vera* Gel on Radiation Induced Dermatitis in Breast Cancer Patients. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention* 18 (4) 1139-114
- Alexander, V. V., Ke, K., Xu, Z., Islam, M. N., Freeman, M. J., Pitt, B., ... & Orringer, J. S. (2011). Photothermolysis of sebaceous glands in human skin ex vivo with a 1,708 nm Raman fiber laser and contact cooling. *Lasers in surgery and medicine*, 43(6), 470-480.
- AlGhamdi, K., Kumar, A., & Moussa, N. (2013). The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 79(6), 750.
- Babae N., Moslemi D., Khalilpour M., Vejdani F., Moghadamnia Y., Bijani A., et al 2013 Antioxidant capacity of calendula officinalis flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers : a randomized controlled clinical study. *DARU Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 21 (1) 18
- Balter S., Hopewell J.W., Miller D.L., Wagner L.K., Zelefsky M.J. 2010 Fluoroscopically Guided Interventional Procedures: A Review of Radiation Effects on Patients' Skin and Hair. *Radiology* 254 (2) 3A-4A
- Barrett-Lee, P., Ludwig, H., Birgegård, G., Bokemeyer, C., Gascón, P., Kosmidis, P., Krzakowski, M., Nortier, J., Kongable, G., Schneider, M., Schrijvers, D. and van Belle, S. (2006). Independent Risk Factors for Anemia in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology*, 70(1), pp.34-48.
- Blanpain, C., & Fuchs, E. (2009). Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nature reviews Molecular cell biology*, 10(3), 207.
- Blume-Peytavi, U., & Vogt, A. (2011). Human hair follicle: reservoir function and selective targeting. *British Journal of Dermatology*, 165, 13-17.
- Braverman, I. and Keh-Yen, A. (1981). Ultrastructure of the Human Dermal Microcirculation. III. The Vessels in the Mid- and Lower Dermis and Subcutaneous Fat. *Journal of Investigative Dermatology*, 77(3), pp.297-304.
- Buffoli, B., Rinaldi, F., Labanca, M., Sorbellini, E., Trink, A., Guanzioli, E., ... & Rodella, L. F. (2014). The human hair: from anatomy to physiology. *International journal of dermatology*, 53(3), 331-341.

- Carvalho, R., Macias, V., Marques-Pinto, G., Afonso, A. and Cardoso, J., 2011. Intertriginous pattern of toxic erythema of chemotherapy. *Cutaneous and ocular toxicology*, 30(4), pp.309-311.
- Castells, M. (2006). Rapid Desensitization of Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy Agents. *Current Drug Safety*, 1(3), pp.243-251.
- Castells, M. C., Tennant, N. M., Sloane, D. E., Hsu, F. I., Barrett, N. A., Hong, D. I., ... & Rao, J. J. (2008). Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(3), 574-580.
- Chen, Y., Jungsuwadee, P., Vore, M., Butterfield, D. and St. Clair, D. (2007). Collateral Damage in Cancer Chemotherapy: Oxidative Stress in Nontargeted Tissues. *Molecular Interventions*, 7(3), pp.147-156.
- Cherwinski, H., Murphy, C., Joyce, B., Bigler, M., Song, Y., Zurawski, S., Moshrefi, M., Gorman, D., Miller, K., Zhang, S., Sedgwick, J. and Phillips, J. (2005). The CD200 Receptor Is a Novel and Potent Regulator of Murine and Human Mast Cell Function. *The Journal of Immunology*, 174(3), pp.1348-1356.
- Chu, D.H. (2008). Overview of biology, development, and structure of skin. In K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrest, A.S. Paller, & D.J. Leffell (Eds.), *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* (7th ed., pp. 57–73). New York: McGraw-Hill.
- Ciarletta, P., & Amar, M. B. (2012). Papillary networks in the dermal–epidermal junction of skin: a biomechanical model. *Mechanics Research Communications*, 42, 68-76.
- Cirillo, M., Venturini, M., Ciccarelli, L., Coati, F., Bortolami, O., & Verlato, G. (2009). Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute—Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Annals of Oncology*, 20(12), 1929-1935.
- Coplen, D. (2008). Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *Yearbook of Urology*, 2008, pp.115-116.
- Cortés-Funes, H. and Coronado, C. (2007). Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovascular Toxicology*, 7(2), pp.56-60.
- Coulson, I. H., & Wilson, N. J. (2016). Disorders of the sweat glands. *Rook's Textbook of Dermatology, Ninth Edition*, 1-22.
- Cox, G. (1986). Toxic Erythema of Palms and Soles Associated With High-Dose Mercaptopurine Chemotherapy. *Archives of Dermatology*, 122(12), p.1413.
- Crichton, M. L., Donose, B. C., Chen, X., Raphael, A. P., Huang, H., & Kendall, M. A. (2011). The viscoelastic, hyperelastic and scale dependent behaviour of freshly excised individual skin layers. *Biomaterials*, 32(20), 4670-4681.

- De Langhe S., Mulliez T., Veldeman L., Remouchamps V., Van Greveling A., Gilsoul M. et al. 2014 Factors modifying the risk for developing acute skin toxicity after whole-breast intensity modulated radiotherapy. *BMC Cancer* 14 (711)
- Derler, S., & Gerhardt, L. C. (2012). Tribology of skin: review and analysis of experimental results for the friction coefficient of human skin. *Tribology Letters*, 45(1), 1-27.
- DeVita, V. and Chu, E. (2008). A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*, 68(21), pp.8643-8653.
- Di Franco R., Calvanese M., Munno P., Manzo P., Manzo R., Guida C. et al. 2012 Skin toxicity from external beam radiation therapy in breast cancer patients: protective effects of Resveratrol, Lycopene, Vitamin C and anthocianin. *Radiation Oncology* 7:12
- Dy G.K., Adjei A.A. 2013 Understanding, recognizing, and managing toxicities of targeted anticancer therapies CA. *Cancer Journal For Clinicians* 63 (4) 249 - 279
- Eaby B. 2008 An Interdisciplinary Consensus on Managing Skin Reactions Associated With Human Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors. *Clinical Journal of Oncology Nursing* 12(2): 283-290
- Edmonds, K., Hull, D., Spencer-Shaw, A., Koldenhof, J., Chrysou, M., Boers-Doets, C., & Molassiotis, A. (2012). Strategies for assessing and managing the adverse events of sorafenib and other targeted therapies in the treatment of renal cell and hepatocellular carcinoma: recommendations from a European nursing task group. *European Journal of Oncology Nursing*, 16(2), 172-184.
- Feight D., Baney T., Bruce S., McQuestion M. 2011 Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Radiation Dermatitis. *Clinical Journal Of Oncology Nursing* 15(5) 481-492
- Feld, R. (2008). Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 32, pp.S30-S33.
- Franco D.R., Calvanese M., Murino P., Manzo R., Guida C., Gennaro D. et al 2012 Skin toxicity from external beam radiation therapy in breast cancer patients: protective effects of Resveratrol, Lycopene, Vitamin C and anthocianin (Ixor[®]) *Radiation Oncology*, 7:12
- Fu, D., Calvo, J. and Samson, L. (2012). Balancing repair and tolerance of DNA damage caused by alkylating agents. *Nature Reviews Cancer*, 12(2), pp.104-120.
- Geddes, E. R., & Cohen, P. R. (2010). Antineoplastic agent-associated serpentine supravenuous hyperpigmentation: superficial venous system hyperpigmentation following intravenous chemotherapy. *Southern medical journal*, 103(3), 231-235.
- Gerber D.E. 2008 Targeted Therapies: A New Generation of Cancer Treatments. *American Family Physician* 77 (3) 311-319

Gershenson, D., Miller, A., Champion, V., Monahan, P., Zhao, Q., Cella, D. and Williams, S. (2007). Reproductive and Sexual Function After Platinum-Based Chemotherapy in Long-Term Ovarian Germ Cell Tumor Survivors: A Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 25(19), pp.2792-2797.

Ghadially, F. N. (2013). *Ultrastructural pathology of the cell and matrix: a text and atlas of physiological and pathological alterations in the fine structure of cellular and extracellular components*. Butterworth-Heinemann.

Gravis, G., Marino, P., Joly, F., Oudard, S., Priou, F., Esterni, B., ... & Rolland, F. (2014). Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *European Journal of Cancer*, 50(5), 953-962.

Grenon, N. N., & Chan, J. (2009). Managing toxicities associated with colorectal cancer chemotherapy and targeted therapy: a new guide for nurses. *Clin J Oncol Nurs*, 13(3), 285-296.

Grevelman, E. and Breed, W. (2005). Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Annals of Oncology*, 16(3), pp.352-358.

Griffiths, C., Barker, J., Bleiker, T., Chalmers, R., Creamer, D. and Rook, G. (2016). *Rook's textbook of dermatology*.

Grimes, P. E. (2009, June). Management of hyperpigmentation in darker racial ethnic groups. In *Seminars in cutaneous medicine and surgery* (Vol. 28, No. 2, pp. 77-85).

Gupta, G. and Massagué, J. (2006). Cancer Metastasis: Building a Framework. *Cell*, 127(4), pp.679-695.

Haddad P., Amouzgar-Hashemi F., Samsami F., Chinichian F., Oghabian M.A. 2013 Aloe vera for prevention of radiation-induced dermatitis: a self-controlled clinical trial. *Current Oncology* 20 (4) 345-348

He, X., Dong, D., Yie, S., Yang, H., Cao, M., Ye, S., Li, K., Liu, J. and Chen, J. (2010). HLA-G Expression in Human Breast Cancer: Implications for Diagnosis and Prognosis, and Effect on Allogeneic Lymphocyte Response After Hormone Treatment In Vitro. *Annals of Surgical Oncology*, 17(5), pp.1459-1469.

Ho, A., Lyonel Carre, A. and Patel, K. (2016). Oncologic reconstruction: General principles and techniques. *Journal of Surgical Oncology*, 113(8), pp.852-864.

Humaira M., Zarnaz W., Ijaz A., M. Zafar A. 2013 Frequency of cutaneous manifestations of radiotherapy. *Journal of Pakistan Association of Dermatologist* 23(4): 371-377

Hutto, J. and Vattoth, S. (2015). A Practical Review of the Muscles of Facial Mimicry With Special Emphasis on the Superficial Musculoaponeurotic System. *American Journal of Roentgenology*, 204(1), pp.W19-W26.

- Hymes S.R., Strom E.A., Fife C. 2006 Radiation dermatitis : clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 54 (1) 28 – 46
- James, W.D., Berger, T.G., & Elston, D.M. (2006). *Andrews' diseases of the skin: Clinical dermatology* (10th ed.). Philadelphia: Elsevier Saunders
- Jepps, O. G., Dancik, Y., Anissimov, Y. G., & Roberts, M. S. (2013). Modeling the human skin barrier—Towards a better understanding of dermal absorption. *Advanced drug delivery reviews*, 65(2), 152-168.
- Jiang, N., Wang, X., Yang, Y. and Dai, W. (2006). Advances in Mitotic Inhibitors for Cancer Treatment. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 6(8), pp.885-895.
- Joensuu, H. (2008). Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human Pathology*, 39(10), pp.1411-1419.
- Jones, D. L., & Wagers, A. J. (2008). No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nature reviews Molecular cell biology*, 9(1), 11.
- Joos, L. (2005). Breakdown of Pulmonary Host Defense in the Immunocompromised Host: Cancer Chemotherapy. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(5), pp.445-448.
- Jordan, K., Kasper, C. and Schmoll, H. (2005). Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. *European Journal of Cancer*, 41(2), pp.199-205.
- Kerbel, R. (2007). Improving Conventional or Low Dose Metronomic Chemotherapy with Targeted Antiangiogenic Drugs. *Cancer Research and Treatment*, 39(4), p.150.
- Khavkin, J., & Ellis, D. A. (2011). Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics*, 19(2), 229-234.
- Kolarsick, P. A., Kolarsick, M. A., & Goodwin, C. (2011). Anatomy and physiology of the skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*, 3(4), 203-213.
- Kondo, N., Takahashi, A., Ono, K. and Ohnishi, T. (2010). DNA Damage Induced by Alkylating Agents and Repair Pathways. *Journal of Nucleic Acids*, 2010, pp.1-7.
- Krishnaswamy, G., Ajitawi, O. and Chi, D.S., 2006. The human mast cell. In *Mast Cells* (pp. 13-34). Humana Press.
- Lalla, R. and Peterson, D. (2006). Treatment of Mucositis, Including New Medications. *The Cancer Journal*, 12(5), pp.348-354.
- Lalla, R., Sonis, S. and Peterson, D. (2008). Management of Oral Mucositis in Patients Who Have Cancer. *Dental Clinics of North America*, 52(1), pp.61-77.
- LI, A. (2004). Human acupuncture points mapped in rats are associated with excitable muscle/skin? nerve complexes with enriched nerve endings. *Brain Research*, 1012(1-2), pp.154-159.

Lynch T.J., Kim E.S., Eaby B., Garey J., West D.P., Lacouture M.E. 2007 Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor – Associated Cutaneous Toxicities : An Evolving Paradigm in Clinical Management. *The oncologist* 12 (5) 610 – 621

MacDonald, S. M., Patel, S. A., Hickey, S., Specht, M., Isakoff, S. J., Gadd, M., ... & Kooy, H. (2013). Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 86(3), 484-490.

Maksimovic, S., Nakatani, M., Baba, Y., Nelson, A. M., Marshall, K. L., Wellnitz, S. A., ... & Lumpkin, E. A. (2014). Epidermal Merkel cells are mechanosensory cells that tune mammalian touch receptors. *Nature*, 509(7502), 617.

Martin-Moreno, J., Soerjomataram, I. and Magnusson, G. (2008). Cancer causes and prevention: A condensed appraisal in Europe in 2008. *European Journal of Cancer*, 44(10), pp.1390-1403.

Martorell-Calatayud, A., Sanmartín, O., Botella-Estrada, R., Balmer, N.N., Serra-Guillén, C., Gomez-Moyano, E., Traves-Zapata, V., Requena, C., Nagore, E., Llombart-Cussac, B. and Guillen-Barona, C., 2011. Chemotherapy-related bilateral dermatitis associated with eccrine squamous syringometaplasia: reappraisal of epidemiological, clinical, and pathological features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(6), pp.1092-1103.

Maschmeyer, G. and Haas, A. (2008). The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 31(3), pp.193-197.

MB Brown & SA Jones 2004 Hyaluronic acid : a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV)*, 19 (3), 308-318

McKenzie, H., Hayes, L., White, K., Cox, K., Fethney, J., Boughton, M., & Dunn, J. (2011). Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Supportive Care in Cancer*, 19(7), 963-969.

Mclafferty, E., Hendry, C., & Farley, A. (2012). The integumentary system: anatomy, physiology and function of skin. *Nursing Standard (through 2013)*, 27(3), 35.

Melosky B., Burkes R., Rayson D., Alcindor T., Shear N., Lacouture M. 2009 Management of skin rash during EGFR-targeted monoclonal antibody treatment for gastrointestinal malignancies: Canadian recommendations. *Current Oncology* 16 (1) 16-26

Meyer, K. C., Klatte, J. E., Dinh, H. V., Harries, M. J., Reithmayer, K., Meyer, W., ... & Paus, R. (2008). Evidence that the bulge region is a site of relative immune privilege in human hair follicles. *British Journal of Dermatology*, 159(5), 1077-1085.

Miller, K.K., Gorcey, L. and McLellan, B.N., 2014. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(4), pp.787-794.

Mogensen, M., Morsy, H. A., Thrane, L., & Jemec, G. B. (2008). Morphology and epidermal thickness of normal skin imaged by optical coherence tomography. *Dermatology*, 217(1), 14-20.

Morrison, W. (2010). Cancer Chemotherapy: An Annotated History. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(6), pp.1249-1262.

Morrow, M. (2007). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Yearbook of Oncology*, 2007, pp.39-41.

Murphy, G.F. (1997). Histology of the skin. In D. Elder, R. Elenitsas, C. Jaworsky, & B. Johnson, Jr. (Eds.), *Lever's histopathology of the skin* (8th ed., pp. 5–45). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Nagao, K., Ginhoux, F., Leitner, W. W., Motegi, S. I., Bennett, C. L., Clausen, B. E., ... & Udey, M. C. (2009). Murine epidermal Langerhans cells and langerin-expressing dermal dendritic cells are unrelated and exhibit distinct functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(9), 3312-3317.

Ogata, Y., Ishibashi, N., Yamaguchi, K., Uchida, S., Kamei, H., Nakayama, G., Hirakawa, H., Tanigawa, M. and Akagi, Y. (2015). Preventive effects of amino-acid-rich elemental diet Elental® on chemotherapy-induced oral mucositis in patients with colorectal cancer: a prospective pilot study. *Supportive Care in Cancer*, 24(2), pp.783-789.

Ozols, R. (2005). Treatment goals in ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 15(s1), pp.3-11.

Payne, A.S., James, W.D. and Weiss, R.B., 2006, February. Dermatologic toxicity of chemotherapeutic agents. In *Seminars in oncology* (Vol. 33, No. 1, pp. 86-97). WB Saunders.

Perez-Fidalgo, J. and Cervantes, A. (2013). Reply to 'Comment on: management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS clinical practice guidelines'. *Annals of Oncology*, 24(4), pp.1129-1130.

Pesnani, F. (2016). Evidence-Based Practice: Managing Chemotherapy Extravasation. *International Journal Of Medical Science And Clinical Invention*.

Pham, T., Wolff, B., Abraham, S. and Drelichman, E. (2006). Surgical and Chemotherapy Treatment Outcomes of Goblet Cell Carcinoid: A Tertiary Cancer Center Experience. *Annals of Surgical Oncology*, 13(3), pp.370-376.

- Pinto, C., Barone, C., Girolomoni, G., Russi, E., Merlano, M., Ferrari, D. and Maiello, E. (2011). Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy. *The Oncologist*, 16(2), pp.228-238.
- Pober, J. and Sessa, W. (2014). Inflammation and the Blood Microvascular System. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(1), p.a016345.
- Pommier, Y. (2013). Drugging Topoisomerases: Lessons and Challenges. *ACS Chemical Biology*, 8(1), pp.82-95.
- Purba, T. S., Haslam, I. S., Poblet, E., Jiménez, F., Gandarillas, A., Izeta, A., & Paus, R. (2014). Human epithelial hair follicle stem cells and their progeny: current state of knowledge, the widening gap in translational research and future challenges. *Bioessays*, 36(5), 513-525.
- Rabbani, A., Finn, R. and Ausió, J. (2004). The anthracycline antibiotics: antitumor drugs that alter chromatin structure. *BioEssays*, 27(1), pp.50-56.
- Ribatti, D. (2007). The contribution of Gianni Bonadonna to the history of chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 60(3), pp.309-312.
- Ricci-Vitiani, L., Lombardi, D., Pilozzi, E., Biffoni, M., Todaro, M., Peschle, C. and De Maria, R. (2006). Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature*, 445(7123), pp.111-115.
- Rittié, L., Sachs, D. L., Orringer, J. S., Voorhees, J. J., & Fisher, G. J. (2013). Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelialization of human wounds. *The American journal of pathology*, 182(1), 163-171.
- Ryan J.L., Brown K.R., Rzucidlo E., McQuestion M., Hymes S.R., Salvo N. et al. 2012 Ionizing Radiation : The Good, the Bad, and the Ugly. *Journal of Investigative Dermatology* 132 (3) part 2, 985-993
- Salvo N, Barnes E.A., vanDraanen J., Stacey E., Mitera G., Breen D. et al 2010 Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Current Oncology* 17(4) 94-112
- Sanborn, R. and Sauer, D. (2008). Cutaneous Reactions to Chemotherapy: Commonly Seen, Less Described, Little Understood. *Dermatologic Clinics*, 26(1), pp.103-119.
- Schlegelmilch, K., Mohseni, M., Kirak, O., Pruszk, J., Rodriguez, J. R., Zhou D., & Camargo, F. D. (2011). Yap1 acts downstream of α -catenin to control epidermal proliferation. *Cell*, 144(5), 782-795.
- Schnur J.B., Ouellette S.C., DiLorenzo T.A., Green S., Montgomery G.H. 2011 A Qualitative Analysis of Acute Skin Toxicity among Breast Cancer Radiotherapy Patients. *Psychooncology*. Author manuscript 20(3) 260-268

- Schulmeister, L. (2009). Vesicant chemotherapy – the management of extravasation. *Cancer Nursing Practice*, 8(3), pp.34-37.
- Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A. (2013). *Cancer statistics, 2013*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 63(1), pp.11-30.
- Slominski, A. T., Zmijewski, M. A., Skobowiat, C., Zbytek, B., Slominski, R. M., & Steketee, J. D. (2012). Introduction. In *Sensing the Environment: Regulation of Local and Global Homeostasis by the Skin's Neuroendocrine System* (pp. 1-6). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Smith, I. (2006). Goals of Treatment for Patients With Metastatic Breast Cancer. *Seminars in Oncology*, 33, pp.2-5.
- Solomon, R. and Gabizon, A. (2008). Clinical Pharmacology of Liposomal Anthracyclines: Focus on Pegylated Liposomal Doxorubicin. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 8(1), pp.21-32.
- Sonner, Z., Wilder, E., Heikenfeld, J., Kasting, G., Beyette, F., Swaile, D., ... & Naik, R. (2015). The microfluidics of the eccrine sweat gland, including biomarker partitioning, transport, and biosensing implications. *Biomicrofluidics*, 9(3), 031301.
- Sullivan, M. (2011). Asparaginase *Erwinia chrysanthemi* approved for acute lymphoblastic leukemia. *Community Oncology*, 8(12), pp.569-570.
- SURESH, S. (2007). Biomechanics and biophysics of cancer cells☆. *Acta Materialia*, 55(12), pp.3989-4014.
- Vachtenheim, J., & Borovanský, J. (2010). “Transcription physiology” of pigment formation in melanocytes: central role of MITF. *Experimental dermatology*, 19(7), 617-627.
- van Dalen, E., Caron, H., Dickinson, H. and Kremer, L. (2011). Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- van den Hurk, C., van de Poll-Franse, L., Breed, W., Coebergh, J. and Nortier, J. (2013). Scalp cooling to prevent alopecia after chemotherapy can be considered safe in patients with breast cancer. *The Breast*, 22(5), pp.1001-1004.
- Venus, M., Waterman, J., & McNab, I. (2010). Basic physiology of the skin. *Surgery (Oxford)*, 28(10), 469-472.
- Wassef, M., Blei, F., Adams, D., Alomari, A., Baselga, E., Berenstein, A., Burrows, P., Frieden, I., Garzon, M., Lopez-Gutierrez, J., Lord, D., Mitchel, S., Powell, J., Prendiville, J. and Vikkula, M. (2015). Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *PEDIATRICS*, 136(1), pp.e203-e214.
- Wilkes, G. M., & Barton-Burke, M. (2013). *2014 Oncology Nursing Drug Handbook*. Jones & Bartlett Publishers.

- Wyatt, A., Leonard, G. and Sachs, D. (2006). Cutaneous Reactions to Chemotherapy and their Management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 7(1), pp.45-63.
- Yang, X. and Thai, K. (2015). Treatment of permanent chemotherapy-induced alopecia with low dose oral minoxidil. *Australasian Journal of Dermatology*, 57(4), pp.e130-e132.
- Zhang, C., Kolb, A., Büchler, P., Cato, A., Mattern, J., Rittgen, W., Edler, L., Debatin, K., Büchler, M., Friess, H. and Herr, I. (2006). Corticosteroid co-treatment induces resistance to chemotherapy in surgical resections, xenografts and established cell lines of pancreatic cancer. *BMCCancer*, 6(1).
- Αργυρίου Α., Π. Ρουσάκης, Παπαϊωάννου, Μπενιάτα Ο., Βίτσος Π., Κωστόπουλος Ι. και συν. 2018 Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου. *Αρχεία Ιατρικής Ελληνικής* 35(3) 337-350
- Λαβδανίτη Μ. 2015 Ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας. Ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού Νοσηλευτική φροντίδα. Αθήνα : Βήτα Ιατρικές εκδόσεις ΜΕΠΕ 11-34
- Μπαφέ Ε. , Δούσης Ε., Καλογιάννη Α., Γκοβίνα Ο., Καυγά Α., Καλεμικεράκης Ι. 2017 Παρεμβάσεις για την πρόληψη και διαχείριση των δερματικών βλαβών μετά από ακτινοθεραπεία. *Ελληνικόπεριοδικότης Νοσηλευτικής επιστήμης*, 10 (4) : 7-20