

## Παλιφερμίνη: ένα νέο φάρμακο στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας του στόματος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Αναφορά περίπτωσης και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Γ. ΤΣΑΓΚΑΛΙΔΗΣ<sup>1</sup>, Ξ. ΓΙΑΛΑΜΑ<sup>2</sup>, Κ. ΤΣΙΩΝΟΣ<sup>3</sup>, Λ. ΖΟΥΛΟΥΜΗΣ<sup>4</sup>, Α. ΜΑΡΚΟΠΟΥΛΟΣ<sup>5</sup>

### Palifermin: a new drug for the treatment of oral mucositis in patients who undergo Autologous Hematopoietic Stem cell Transplantation-case report

G. TSAGALIDIS<sup>1</sup>, X. GIALAMA<sup>2</sup>, K. TSIONOS<sup>3</sup>, L. ZOULOU MIS<sup>4</sup>, A. MARKOPOULOS<sup>5</sup>

#### Περίληψη

Οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που λαμβάνουν μυελοκατασταλτική θεραπεία στο πλαίσιο αυτόλογης Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (αυτό-ΜΑΑΚ) -[Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)] εμφανίζουν σε μεγάλο ποσοστό βλεννογονίτιδα στόματος, η οποία αποτελεί την πιο θορυβώδη και επώδυνη επιπλοκή.

Αποτελεί μια πολυπαραγοντική φλεγμονώδη διαδικασία, η σοβαρότητα της οποίας επηρεάζει τις καθημερινές λειτουργίες της μάσησης, της κατάποσης και της ομιλίας και κατά συνέπεια την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Επίσης, η αυξημένη βαρύτητά της σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών αυτών.

Στην παρούσα εργασία γίνεται αναφορά στη στοματοβλεννογονίτιδα (αιτιοπαθογένεια, κλινική εικόνα, σταδιοποίηση) και στη χρησιμοποίηση της παλιφερμίνης (Kepivance) στην πρόληψη και αντιμετώπισή της. Παρουσιάζουμε αναφορά περίπτωσης ασθενούς που υποβλήθηκε σε δύο αυτόλογες μεταμοσχεύσεις αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπου κατά την πρώτη δε χορηγήθηκε ο αυξητικός παράγοντας, ενώ κατά τη δεύτερη χορηγήθηκε.

#### Summary

Patients with hematologic malignancies who are treated with myelosuppression therapy followed by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT) develop at a high percentage oral mucositis, which is one of the most severe and debilitating complication.

Oral mucositis is a multifactor inflammatory process that affects the daily functions of swallowing, eating, talking and consequently the patient's quality of life. Furthermore its increased severity leads to reduced survival.

In this review we describe oral mucositis (pathogenesis, clinical characteristics, gradation) and the use of Palifermin (Kepivance) as a preventive and therapeutical agent. We discuss a case report of a patient who has undergone two AHSCT. At the first AHSCT the factor (Palifermin) didn't administrated, whereas at the second AHSCT the factor was administrated.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Αιματολογικές Κακοήθειες, Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (αυτό-ΜΑΑΚ), Βλεννογονίτιδα Στόματος, Παλιφερμίνη.

KEY WORDS: Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (AHSCT), Hematologic Malignancies, Oral

Στάλθηκε στις 10.2.2009. Εγκρίθηκε στις 4.2.2010.

<sup>1</sup> Στρατιωτικός Οδοντίατρος 251 ΓΝΑ

<sup>2</sup> Οδοντίατρος Α.Π.Θ.

<sup>3</sup> Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ

<sup>4</sup> Αναπληρωτής Καθηγητής Στοματικής και Γναθοπροσωπικής Χειρουργικής Α.Π.Θ.

<sup>5</sup> Καθηγητής

Received on 10<sup>th</sup> Feb., 2009. Accepted on 4<sup>th</sup> Feb., 2010.

<sup>1</sup> Military Dentist 251 General Air Hospital

<sup>2</sup> Dentist AUTH

<sup>3</sup> Director, Department of Hematology at 251 General Air Force Hospital

<sup>4</sup> Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Dental School, Aristotle University of Thessaloniki

<sup>5</sup> Professor

## Εισαγωγή

Οι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, που λαμβάνουν μυελοκατασταλτική/μυελοεκαθαριστική θεραπεία – χημειοθεραπεία – στο πλαίσιο αυτόλογης Μεταμόσχευσης Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων (αυτο-ΜΑΑΚ), βρίσκονται συχνά αντιμέτωποι με την εκδήλωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, λόγω της τοξικής δράσης αυτών των θεραπειών στο στοματικό επιθήλιο. Μια από τις συχνότερες ανεπιθύμητες δράσεις των χημειοθεραπευτικών σχημάτων είναι η βλεννογονίτιδα της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας (ΒΣ) και του γαστρεντερικού βλεννογόνου (ΓΕΣ), οι οποίες εμφανίζονται τις πρώτες 5-7 ημέρες από την έναρξη της χημειοθεραπείας<sup>1-6</sup>.

Πρόκειται για μια πολυπαραγοντική φλεγμονώδη και ιδιαίτερα εξουθενωτική ανεπιθύμητη ενέργεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας (χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας, ή συνδυασμού αυτών)<sup>1,2,7-12</sup>.

Τα ποσοστά εμφάνισης της ΒΣ κυμαίνονται γύρω στο 70-80%<sup>1,2</sup>, ενώ υπάρχουν και νεότερα δεδομένα που αυξάνουν το ποσοστό αυτό στο 90%<sup>13</sup>.

Ο βαθμός βαρύτητας της είναι συνάρτηση του μικροβιακού φορτίου του στόματος, της αναγεννητικής ικανότητας του επιθηλίου, της δόσολογίας και της διάρκειας των αντινεοπλασματικών θεραπειών (ΑΘ) και της γενικής υγείας του ξενιστή<sup>14,15</sup>. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, στους οποίους περιλαμβάνονται μυελοκατασταλτικά σχήματα (Μελοφάνη, Antithymocyte globulin, 5-FU, Etoposide, Mycophenolate, Κορτικοστεροειδή, Κυκλοσπορίνη, Μεθοτρεξάτη), χορηγούνται σε υψηλές δόσεις πριν την έναρξη της αυτο-ΜΑΑΚ<sup>8,16</sup>. Οι θεραπείες αυτές στοχεύουν τα αιμοποιητικά κύτταρα του μυελού των οστών προκαλώντας θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία, αναιμία. Η μείωση αυτή του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων συχνά αυξάνει τον κίνδυνο πρόκλησης συστηματικών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ουδετεροπενία (αριθ. ουδετερόφιλων < 2000/mm<sup>3</sup>)<sup>9,10,14,17-20</sup>.

Έχει αναφερθεί, ότι σε σχέση με τον αριθμό των μεταμοσχεύσεων που πραγματοποιούνται τα τελευταία χρόνια, ένα ποσοστό γύρω στο 50% αφορά ασθενείς με πολλαπλό μύελωμα, το 37,5% αφορά ασθενείς με Non-Hodgkin λέμφωμα, 13,5% σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, 10% των ασθενών πάσχει από συμπαγείς όγκους και 8,5% αφορά ασθενείς με λευχαιμία (οξεία λεμφοβλαστική, οξεία μυελοβλαστική, χρόνια λεμφογενής). Σημειώνεται ότι στην Ευρώπη πραγματοποιούνται ετησίως περισσότερες από 15.000 Αυτόλογες Μεταμοσχεύσεις Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων-(Αυτο-ΜΑΑΚ)<sup>3,6,8</sup>.

ΣΚΟΠΟΣ της εργασίας είναι η παρουσίαση της δράσης ενός νέου σκευάσματος, της παλιφερμίνης, στην αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας του στόματος. Καθώς και η συγκριτική παρουσίαση περιστατι-

κού που υποβλήθηκε σε διπλή αυτό-ΜΑΑΚ, όπου στην πρώτη δε χορηγήθηκε ο παράγοντας αυτός, ενώ στη δεύτερη χορηγήθηκε.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Η ανάπτυξη της ΒΣ είναι μια σύνθετη διαδικασία, η οποία προκαλεί αναμενόμενες μεταβολές στο βλεννογόνο του στόματος (και ολόκληρου του πεπτικού σωλήνα), που κυμαίνονται από ήπια ατροφία του έως σοβαρές ελκωτικές βλάβες. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα της νοσηρής αυτής κατάστασης αναπτύσσονται τις πρώτες 5-7 ημέρες από την έναρξη των χημειοθεραπειών/ακτινοθεραπειών και διαρκούν από 7 έως 14 ημέρες περίπου<sup>4,9,14,15,21-24</sup>.

Η στοματική κοιλότητα επενδύεται από ταχέως αναγεννώμενο επιθήλιο, τα κύτταρα του οποίου έχουν πεπερασμένο κύκλο ζωής λόγω μηχανικής και χημικής καταπόνησης. Η ταχεία ανανέωση των κυττάρων είναι μια προκαθορισμένη βιολογική λειτουργία που συμβάλλει στη διατήρηση της ακεραιότητας του στοματικού επιθηλίου. Αυτή η κατάσταση ανατρέπεται στον ογκολογικό ασθενή όπου το επιθήλιο είναι ο κυρίαρχος στόχος των αντινεοπλασματικών θεραπειών<sup>4,5</sup>.

Η στοματοφαρυγγική κοιλότητα είναι η πρώτη θέση εκδήλωσης βλαβών λόγω της τοξικής δράσης των αντινεοπλασματικών θεραπειών στα κύτταρα του βλεννογόνου. Η συχνότερη από αυτές είναι η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας (ΒΣ), η οποία εξελίσσεται σε 5 φάσεις: 1. *Αρχική φάση* (ευαίσθητος βλεννογόνος με μικρές λύσεις της συνεχειάς του), 2. *Φλεγμονώδης φάση* (διάχυτο ερύθημα του βλεννογόνου), 3. *Επιθηλιακή φάση* (βλεννογόνος με ατροφία κατά τόπους, ξηρός, με διαβρώσεις ή/και εξελκώσεις καλυπτόμενες από λευκές ψευδομεμβράνες), 4. *Ελκωτική/Βακτηριακή φάση* (επέκταση εξελκώσεων, νεκρωτικές ελκώσεις και συχνά εποικισμός από βακτήρια, ιούς, μύκητες) και 5. *Επουλωτική φάση* (4-5 εβδομάδες μετά την περάτωση της αντικαρκινικής θεραπείας)<sup>4,8,9,22,25</sup>.

Πρόκειται για μια πολυπαραγοντική κατάσταση, με βαριά κλινική συμπτωματολογία, η οποία επηρεάζει τις καθημερινές λειτουργίες της μάσησης, της κατάποσης και της ομιλίας και, κατά συνέπεια, την ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών, ιδιαίτερα εκείνων με ΒΣ (3ου – 4ου βαθμού της κλίμακας WHO)<sup>1,4,8,14,15,26,27</sup>. Συμπτώματα και από το υπόλοιπο γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ) που εμφανίζονται με εμετούς, διάρροιες και έντονο κοιλιακό άλγος<sup>28</sup>.

Ο Sonis & συν.<sup>21</sup>, προτείνουν ένα νέο μοντέλο που αναφέρεται στην παθοφυσιολογία και τη σταδιοποίηση της ΒΣ. Σύμφωνα με αυτό το μοντέλο, η παθοφυσιολογία της ΒΣ εξελίσσεται στα εξής 5 στάδια:

1. Έναρξη, 2. Απορρύθμιση, 3. Ενίσχυση μεταγραφικών σημάτων, 4. Ελκωτικό και 5. Επούλωτικό στάδιο.

Οι παράγοντες κινδύνου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε αυτούς που σχετίζονται με τον ασθενή και σε αυτούς που σχετίζονται με τη θεραπεία.

Οι σχετιζόμενοι με τον ασθενή είναι: η ηλικία, το σωματικό βάρος, ο δείκτης μάζας σώματος, το φύλο, η ηπατική και νεφρική λειτουργία, τοπικοί παράγοντες της στοματικής κοιλότητας (υγιεινή, κακότεχνες αποκαταστάσεις), η γενετική προδιάθεση για κυτταρική απόπτωση (όπως στη νόσο Adisson 17% αυξημένη πιθανότητα ΒΣ) και η φαρμακογενετική.

Οι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία είναι το φάρμακο, το δοσολογικό σχήμα, η παράλληλη λήψη άλλων φαρμάκων και παραγόντων<sup>28,29</sup>.

Αναφορικά με τη συμπτωματολογία της ΒΣ οι ασθενείς αναφέρουν πόνο, καυσαλγία, μειωμένη σιαλική ροή, η οποία στη συνέχεια καταλήγει σε έντονη ξηροστομία, λόγω φλεγμονής και εκφύλισης των κυττάρων των αδενικών πόρων και των αδενοκυψελών των μεγάλων (παρωτίδες), αλλά και των μικρών σιαλογόνων αδένων, με συνέπεια τον πολυτερηδονισμό των δοντιών. Όλη αυτή η επιβαρυντική κατάσταση αναγκάζει πολλές φορές τους ασθενείς να διακόψουν τη θεραπεία τους ή να παρατείνουν την παραμονή τους στο νοσοκομείο, με συνέπεια τον κίνδυνο ανάπτυξης ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων και την αύξηση του κόστους νοσηλείας τους<sup>16,17,26,30,31</sup>. Επιπλέον, οι βαριές μορφές της βλεννογονίτιδας σχετίζονται και με μείωση του χρόνου επιβίωσης μετά τη μεταμόσχευση<sup>32</sup>.

**ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΒΣ**

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας - WHO (World Health Organization)<sup>11</sup>, η βλεννογονίτιδα (3ου - 4ου βαθμού) είναι αποτέλεσμα της επίδρασης των αντινεοπλασματικών θεραπειών (χημειο/ακτινοθεραπείας ή συνδυασμού αυτών σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής & τραχήλου, και χημειοθεραπείας με 5-FU, με μελφαλάνη, με μεθοτρεξάτη και ετοποσίδη -etoposide) σε ασθενείς με αυτο-ΜΑΑΚ. Ο ρόλος των θεραπειών αυτών έγκειται στη στόχευση και εξολόθρευση των ταχέως αναγεννώμενων νεοπλασματικών κυττάρων<sup>4,8,16,21,22</sup>.

**Μηχανισμοί βλάβης των φυσιολογικών ιστών**

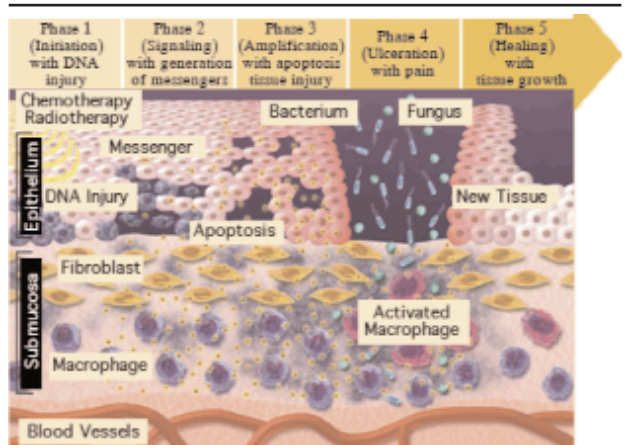
Η πλειοψηφία των αντικαρκινικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη κατέχουν κοινούς κυτταροτοξικούς μηχανισμούς, οι οποίοι προκαλούν τοξική επίδραση στους υγιείς ιστούς ή/και το θάνατό τους, ενώ άλλα φάρμακα όπως οι ανθρακυκλίνες παράγουν τοξικά μόρια, τις ελεύθε-

ρες ρίζες οξυγόνου.

Οι αντιμεταβολίτες, που είναι ειδικά φάρμακα του κυτταρικού κύκλου, μιμούμενοι φυσικούς μεταβολίτες, παρεμβαίνουν στη δημιουργία του DNA και του RNA, με αποτέλεσμα να διακόπεται η λειτουργία του κυττάρου και να προκαλείται ο θάνατός του.

**ΠΙΝΑΚΑΣ I**

*Τα στάδια της ΒΣ<sup>4</sup>*



Παρατίθεται η μετάφραση των αγγλικών όρων της παραπάνω εικόνας:

Phase 1 (Initiation) with DNA injury = Φάση 1 (έναρξη) με προσβολή του DNA.  
 Phase 2 (Signaling) with generation of messengers = Φάση 2 (σηματοδότηση) με δημιουργία κυττάρων αγγελιοφόρων.  
 Phase 3 (Amplification) with apoptosis tissue injury = Φάση 3 (ενίσχυση) με απόπτωση κυττάρων - ιστική καταστροφή.  
 Phase 4 (Ulceration) with pain = Φάση 4 (έλκωση) με πόνο.  
 Phase 5 (Healing) with tissue growth = Φάση 5 (επούλωση) με ανάπτυξη νέων ιστών.

Chemotherapy = Χημειοθεραπεία, Radiotherapy = Ακτινοθεραπεία, Bacterium = Βακτήριο, Fungus=Μύκητας, Epithelium= Επιθήλιο, Messenger= Αγγελιοφόρος, DNA Injury= Τραυματισμός του DNA, Apoptosis= Απόπτωση, New Tissue= Νέος ιστός, Submucosa = Υποβλεννογόνιος χιτώνας, Fibroblast= Ινοβλάστες, Macrophage= Μακροφάγο, Activated Macrophage= Ενεργοποιημένο Μακροφάγο, Blood Vessels= Αιμοφόρα Αγγεία.

**ΠΙΝΑΚΑΣ II**

*Κατηγοριοποίηση των βαθμών βαρύτητας της ΒΣ κατά WHO<sup>11</sup>*

Βαθμός ΒΣ	Βλάβες Βλεννογόνου
Βαθμός-0	Καμία βλάβη
Βαθμός-1	Ερύθημα στοματικού βλεννογόνου, πόνος, διατροφή στερεών σιτών
Βαθμός-2	Εμφανή έλκη στο βλεννογόνο, δυνατότητα λήψης στερεάς τροφής
Βαθμός-3	Βαθειά, εξαιρετικά επώδυνα έλκη, δυσκολία στη μάζηση/κατάποση, υδαρής διατροφή μόνον
Βαθμός-4	Βαθειά, εξαιρετικά επώδυνα έλκη, δυσκολία στη μάζηση / κατάποση, διατροφή δια της παρεντερικής οδού

Έτσι, στην περίπτωση που ο επανορθωτικός μηχανισμός του οργανισμού έχει υποστεί βλάβη, τα προσβεβλημένα κύτταρα δεν αναπαράγονται και επάγεται προς απόπτωση (Πίνακες I και II).

#### ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΒΣ

##### 1η ΦΑΣΗ: Αρχικό στάδιο

Το αρχικό στάδιο της βλάβης των ιστών εμφανίζεται αμέσως μετά την έγχυση της Χ/Θ ή την έναρξη της Α/Θ, και χαρακτηρίζεται από καταστροφή του DNA των κυττάρων της βασικής στιβάδας του επιθηλίου. Το χορηγούμενο θεραπευτικό σχήμα προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση δημιουργεί διασπάσεις στις αναδιπλώσεις της διπλής έλικας του DNA των κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου και αυτών του υποκείμενου υποβλεννογόνιου ιστού, επηρεάζοντας την ομαλή κυτταρική λειτουργία. Επιπλέον, δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες μπορούν άμεσα να καταστρέψουν κύτταρα, ιστούς και αγγεία. Στον υποβλεννογόνο χιτώνα έχει ξεκινήσει μια σειρά διαδοχικών αλληλεπιδράσεων, οι οποίες θα καταλήξουν στην καταστροφή του επιθηλίου και την εκδήλωση των ενδοστοματικών αλλοιώσεων<sup>4,5,8</sup>.

##### 2η ΦΑΣΗ: Απορρύθμιση και Αναπαραγωγή ειδικών μηνυμάτων

Η δεύτερη φάση της ΒΣ χαρακτηρίζεται από ένα καταρράκτη βιολογικών γεγονότων. Η έναρξη χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση παραγόντων μεταγραφής, κυρίως, του πυρηνικού παράγοντα K (NF-κB), με επόμενη φάση την απορρύθμιση διαφόρων γονιδίων και των ανάλογων πρωτεϊνών που κωδικοποιούν. Στη συνέχεια ενεργοποιείται αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών: παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF-α) και ιντερλευκίνη-1β (IL-1β). Οι κυτταροκίνες αυτές στοχεύουν και καταστρέφουν τον βλεννογόνο, επάγοντας τα κύτταρα προς απόπτωση. Η παρουσία ελεύθερων ριζών οξυγόνου σε συνδυασμό με τις κυκλοφορούσες κυτταροκίνες προκαλούν βλάβες στο DNA των κυττάρων της βασικής στιβάδας του επιθηλίου επάγοντας τα τελευταία προς απόπτωση<sup>4,33,34</sup>.

##### 3η ΦΑΣΗ: Ενίσχυση μεταγραφικών σημάτων

Κατά τη διάρκεια της τρίτης φάσης της ΒΣ, οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες του προηγούμενου σταδίου κατά πρώτον ενεργοποιούν τα κύτταρα του υποβλεννογόνιου χιτώνα του επιθηλίου, ενισχύοντας τα αρχικά σήματα που πυροδότησε η αρχική βλάβη του DNA από τη Χ/Θ ή την Α/Θ. Κατά δεύτερον οι κυτταροκίνες αυτές προκαλούν περαιτέρω βλάβη στους ιστούς, ενισχύοντας διαδοχικές σηματοδοτήσεις και, τελικά, τη διαδικασία της βλάβης<sup>4,5,21,22</sup>.

##### 4η ΦΑΣΗ: Ελκωτική φάση

Κατά τη διάρκεια της ελκωτικής φάσης ενισχύονται τα κλινικά σημεία φλεγμονής και καταγράφεται εντονότερη καταστροφή του βλεννογόνου. Η ρήξη της συνέχειας του βλεννογόνου δημιουργεί πύλη εισόδου για βακτήρια, ιούς και μύκητες με αποτέλεσμα την εκδήλωση ευκαιριακών λοιμώξεων που συχνά μπορεί να οδηγήσουν σε γενικευμένη λοίμωξη (βακτηριαμία, καντινταιμία)<sup>5,21</sup>.

##### 5η ΦΑΣΗ: Επουλωτική φάση

Κατά το τελικό στάδιο της ΒΣ σήματα από τον υποβλεννογόνο χιτώνα ενεργοποιούν την επουλωτική διαδικασία του επιθηλίου. Ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και η μετανάστευση των επιθηλιακών κυττάρων αποκαθιστούν το στοματικό επιθήλιο μέχρι πλήρους επούλωσής του και τελικά την ακεραιότητα του στοματικού βλεννογόνου<sup>4,5</sup>.

#### Παλιφερμίνη

Η παλιφερμίνη (Kerivance®) αποτελεί ένα νέο θεραπευτικό αυξητικό παράγοντα στην πρόληψη και στη θεραπεία της ΒΣ που εγκρίθηκε προς χρήση στην Ευρώπη, το 2005<sup>10,31,34,38</sup>. Η παλιφερμίνη χορηγούμενη σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες που λαμβάνουν μυελοκατασταλτική θεραπεία, η οποία απαιτεί υποστήριξη με αυτόλογα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα, φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα, τη διάρκεια και τη σοβαρότητα της ΒΣ, διεγείροντας την αναπαραγωγή των επιθηλιακών κυττάρων<sup>33</sup>. Πρόκειται για μια ανθρώπινη υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη 140 αμινοξέων, με μοριακό βάρος 16,3 kilodaltons. Διαφέρει από τον ενδογενή KGF στο ότι τα πρώτα 23 N-τελικά αμινοξέα έχουν παραληφθεί προκειμένου να βελτιωθεί η σταθερότητα της πρωτεΐνης<sup>31,35</sup>. Η παλιφερμίνη παράγεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA από την *Escherichia coli* (*E coli*) για να μιμηθεί τη δραστηριότητα του ενδογενούς αυξητικού παράγοντα κερατινοκυττάρων (Human Keratinocyte Growth Factor - KGF). Ο KGF είναι μια πρωτεΐνη της οικογένειας αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών, η οποία προσκολλάται στον υποδοχέα KGF<sup>31,36</sup>. Ο υποδοχέας KGF είναι ένας από τους τέσσερις της οικογένειας αυξητικών παραγόντων των ινοβλαστών. Υπάρχει σε επιθηλιακά κύτταρα πολλών ιστών, μεταξύ των οποίων στη γλώσσα, στο επιθήλιο της παρείας, στον οισοφάγο, στο στόμαχο, στο έντερο, στους σιελογόνους αδένες, στο μαζικό αδέν, το δέρμα (σμηγματογόνοι αδένες) και στους φακούς των οφθαλμών<sup>37-39</sup>.

Η σύνδεση του KGF με τον υποδοχέα του έχει ως αποτέλεσμα τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη μετανάστευση επιθηλιακών κυττάρων που επικαλύπτουν τη στοματική κοιλότητα, το φάρυγγα και το λάρυγγα, περιοχές που είναι, ιδιαίτε-

πως, επιρρεπείς στις βλάβες που προκαλούνται από τις αντινεοπλασματικές θεραπείες. Ταυτόχρονα, συμβάλλει στην αύξηση των κυτταροπροστατευτικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν την επαγωγή αντιοξειδωτικών ενζύμων<sup>40,41</sup>. Επιπρόσθετα, ο ενδογενής KGF φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και στην ανάπλαση των ιστών μετά τον τραυματισμό τους. Σε πειραματόζωα, μετά την καταστροφή των ιστών, τα επίπεδα του KGF mRNA βρέθηκαν να είναι 150 φορές υψηλότερα από τις βασικές τιμές τους<sup>42</sup>. Έτσι, η ενεργοποίηση και η ωρίμανση επιθηλιακών κυττάρων μέσω του KGF αποτελεί μια εφικτή προσέγγιση της αντιμετώπισης της ΒΣ<sup>43</sup>.

Το φάρμακο χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση των 60mg/kg/β.σ./ημέρα, σε 6 δόσεις συνολικά. Οι 3 πρώτες δόσεις (1/ημέρα) χορηγούνται τις 3 ημέρες προ της μυελοεκαθαριστικής θεραπείας και οι άλλες 3 δόσεις, μετά τη μυελοεκαθαριστική θεραπεία (η 1η δόση χορηγείται την ημέρα της μεταμόσχευσης των αρχέγονων κυττάρων - Kerivance suspr.inj. 5mg/ml σε δόσεις 80mg/Kgr/ημέρα για 3 ημέρες).

Η βιολογική δράση της παλιφερμίνης, κατά τη διάρκεια των πέντε φάσεων της ΒΣ, θεωρείται ότι:

- ευνοεί τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αυξάνοντας το πάχος του επιθηλίου και ενισχύοντας τους κυτταροπροστατευτικούς μηχανισμούς προ της μυελοτοξικής θεραπείας.
- μειώνει τις βλάβες που προκαλούνται στο DNA από τις ΑΘ
- αυξάνει τα επίπεδα των ενζύμων, με σκοπό την προστασία από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου,
- μειώνει τα επίπεδα των προφλεγμονωδών κυτοκινών,
- μετριάξει τη συχνότητα επαγωγής των κυττάρων προς απόπτωση και, τέλος, επιταχύνει την ανάπλαση του επιθηλίου και την επούλωση των βλαβών<sup>4,37-40</sup>.

Ο Spielberger & συν.<sup>33</sup>, αναφέρει ότι σε διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσεως III, σε 212 ασθενείς, με αιματολογικές κακοήθειες που έλαβαν μυελοκατασταλτική θεραπεία σε πλαίσιο αυτο-ΜΑΑΚ, η χορήγηση παλιφερμίνης μείωσε τη διάρκεια της ΒΣ (3ου και 4ου βαθμού) σε ποσοστό 67%, μείωση που αντιστοιχεί σε χρόνο περίπου μίας εβδομάδας παραμονής στο νοσοκομείο (διάρκεια στην ομάδα της παλιφερμίνης 3 ημέρες, ενώ στην ομάδα placebo, 9 ημέρες,  $p < 0.001$ )

Επίσης, το φάρμακο ελάττωσε τη συχνότητα της ΒΣ (3ου και 4ου βαθμού), κατά 36%, και την 4ου βαθμού ΒΣ, κατά 68%. Σε ασθενείς που ανέπτυξαν ΒΣ 4ου βαθμού, υπήρξε μείωση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο κατά 4 ημέρες ( $p < 0.004$ ). Τέλος, καταγράφηκε μείωση του πόνου στο 38% των ασθενών, σε σχέση με όσους λάμβαναν placebo

( $p < 0.001$ ). Η ένταση του πόνου μετρήθηκε με τη χρήση καθημερινών ερωτηματολογίων κλίμακας<sup>1-5</sup>.

Η παλιφερμίνη είναι, γενικά, καλώς ανεκτή από τους ασθενείς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου περιλαμβάνουν διαταραχές στη γεύση, δυσχρωμία της γλώσσας, εξάνθημα, κνησμό, ερύθημα, αρθραλγία, οίδημα, πόνο και πυρετό. Οι αντιδράσεις αυτές είναι ήπιες έως μέτριας σοβαρότητας και αναστρέψιμες. Οι βιολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν αφορούν διαταραχές των επιπέδων αμυλάσης χωρίς να έχουν καταγραφεί περιπτώσεις παγκρεατίτιδας<sup>35</sup>.

### **Αναφορά περίπτωσης**

Ασθενής 44 ετών, θύλη, πάσχουσα από πολλαπλούν μυέλωμα, εισήχθη στις 11/10/2006 σε αιματολογική κλινική για προγραμματισμένη αυτό-ΜΑΑΚ. Στις 24/10/2006, το πρωί, έγινε συλλογή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων της ασθενούς σε εξειδικευμένο πάνω στο αντικείμενο νοσοκομείο. Το απόγευμα της ίδιας μέρας χορηγήθηκαν 380 mg μελφαλάνης. Την επόμενη ημέρα, η ασθενής έλαβε μέσω κεντρικής γραμμής της μηριαίας φλέβας τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Επτά ημέρες μετά τη χορήγηση της μελφαλάνης, η ασθενής παρουσίασε βαριάς μορφής βλεννογονίτιδα, βαθμού 3 κατά WHO, που εμπόδιζε σημαντικά τη σίτιση και τη λήψη φαρμάκων per os. Σοβαρή ξηροστομία εμφανίστηκε, λόγω της επίδρασης της μελφαλάνης στο αδενικό παρέγχυμα των σιελογόνων αδένων που περιέπλεξε την άσχημη κλινική εικόνα. Για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας η ασθενής εφάρμοσε αυστηρή στοματική υγιεινή (βούρτσισμα, οδοντικό νήμα, μεσοδόντια βουρτσάκια), στοματοπλύσεις με χαμομήλι, σόδα, γέλη mucostatin όλες τις ημέρες της νοσηλείας της, ενώ για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας χορηγήθηκαν υποκατάστατα σιέλου. Στις 2/11/2006, η βλεννογονίτιδα επιδεινώθηκε σε βαθμού 4, κατά WHO, το άλγος ήταν πλέον βασανιστικό και μη ελεγχόμενο με μη οπιοειδή αναλγητικά. Στην ασθενή χορηγήθηκαν 20mg μορφίνης σε 24ώρη έγχυση μέσω ορού. Παρόλα αυτά, ο πόνος επέμενε και η ασθενής παρουσίασε πλήρη αδυναμία λήψης τροφής. Η δοσολογία της μορφίνης αυξήθηκε την επόμενη ημέρα στα 30mg/24ωρο, ενώ άρχισε να παρουσιάζει δεκατική πυρετική κίνηση και σοβαρή καταβολή των δυνάμεών της. Τις επόμενες τρεις ημέρες η κλινική εικόνα παρέμεινε σταθερή. Στις 6/10/2006 παρουσιάστηκε σημαντική βελτίωση της βλεννογονίτιδας και σταδιακά μειώθηκε η δοσολογία της μορφίνης στα 10 mg/24ωρο, ενώ η χορήγησή της διεκόπη δυο μέρες αργότερα. Στις 10/11/2006 δόθηκε εξιτήριο στην ασθενή. Στις 12/11/2006 παρουσίασε υψηλό μη ελεγχόμενο πυρετό, έντονο ρίγος και εισήχθη εσπευσμένα στο νοσοκομείο όπου

παρουσιάστηκε επιδείνωση της κλινικής της εικόνας. Αφού λήφθηκε δείγμα αίματος για καλλιέργεια χορηγήθηκε τριπλό αντιβιοτικό σχήμα. Υπεύθυνος μικροοργανισμός για τη σηψαιμική κατάσταση της ασθενούς βρέθηκε ότι ήταν η *E.Coli* που αφθονεί στο γαστρεντερικό σωλήνα και εισήλθε στην κυκλοφορία του αίματος μέσω της προηγηθείσας βλεννογονίτιδας. Αποτέλεσμα αυτού ήταν να παραταθεί ο χρόνος νοσηλείας της κατά 12 ημέρες, να κινδυνεύσει σοβαρά η ζωή της και να λάβει τεράστιες ποσότητες αντιβιοτικών.

Συνολικά, στην πρώτη μεταμόσχευση, η ασθενής νοσηλεύτηκε 40 ημέρες (μαζί με την υποτροπή), έχασε 5,2 κιλά, έλαβε μεγάλες ποσότητες μορφίνης και αντιβιοτικών, αλλά και μεγάλες ποσότητες ψυχοφαρμάκων, λόγω της πολύ βεβαρημένης ψυχοσωματικής της κατάστασης.

Λόγω ανίχνευση της IgG (λ) ανοσοσφαιρίνης στον ορό της ασθενούς (υπότροπή του νοσήματος) αποφασίστηκε η διενέργεια και δεύτερης μεταμόσχευσης αρχέγονων προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Στις 13/3/2007 η ασθενής εισήχθη πάλι στην αιματολογική κλινική. Από την πρώτη ημέρα της εισαγωγής της και για τρεις ημέρες της χορηγήθηκαν 3.5ml/ημέρα του σκευάσματος με την εμπορική ονομασία Kerivanse (παλιφερμίνη). Στις 15/3/2007, έλαβε 370 mg μελφαλάνης και την επόμενη ημέρα χορηγήθηκαν τα αρχέγονα αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα. Από τις 17/3/2007 και έως τις 19/3/2007 συνεχίστηκε η καθημερινή λήψη του αυξητικού παράγοντα (παλιφερμίνη 3.5 ml/μέρα). Η ασθενής παρουσίασε οίδημα στο πρόσωπο, στη γλώσσα και στα χείλη που αποδόθηκαν στην παλιφερμίνη, καθώς και αύξηση της μελάγχρωσης και του πάχους της επιδερμίδας. Τις επόμενες ημέρες η κλινική της εικόνα ήταν καλή, δεν παρουσίασε πυρετική κίνηση, σιτιζόταν φυσιολογικά και είχε καλή ψυχολογική κατάσταση. Η ασθενής όλες τις ημέρες τις νοσηλείας της λόγω της σοβαρής ανοσοκαταστολής εφάρμοζε αυστηρό πρόγραμμα στοματικής υγιεινής, όπως και στην πρώτη μεταμόσχευση. Στις 30/3/2007 έλαβε εξιτήριο. Σήμερα είναι υγιής και υπό παρακολούθηση ως προς την εξέλιξη του νοσήματός της.

Από τα παραπάνω διαφαίνεται ότι ο χρόνος νοσηλείας ήταν περιορισμένος και συνολικά διήρκησε 17 ημέρες. Η ασθενής έχασε μόνον 700 gr και δε χρειάστηκε να λάβει κανενός είδους αναλγητικό ενώ οι ποσότητες των αντιβιοτικών περιορίστηκαν στις ελάχιστες προληπτικές για τη μεταμόσχευση δόσεις<sup>44</sup>.

## Συζήτηση

Η βλεννογονίτιδα χαρακτηρίζεται από τους ασθενείς ως η σημαντικότερη και πιο επίπονη επιπλοκή της αυτοΜΑΑΚ<sup>45</sup>. Τα ποσοστά εμφάνισης της

κυμαίνονται γύρω στο 70-80%<sup>1,2</sup>. Ενώ υπάρχουν και νεότερα δεδομένα που αυξάνουν το ποσοστό αυτό στο 90%<sup>43</sup>. Η καλή στοματική υγιεινή απολύμανση του στόματος με τη χρήση αντιμικροβιακών και αντιμυκητιασικών διαλυμάτων, η χρήση τοπικών και συστηματικών αναλγητικών, οι πολυάριθμες ουσίες (όπως τα παγάκια, η γλουταμίνη, η Ν-ακετυλοκυστεΐνη, η βενζυλαμίνη) και οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (προσταγλανδίνες E1 και E2) απέτυχαν να προλάβουν και να ελέγξουν την εμφάνιση της βλεννογονίτιδας. Η παλιφερμίνη αποτελεί το μόνο προληπτικό παράγοντα για τη ΒΣ που υπάρχει μέχρι σήμερα, διότι στοχεύει στους μοριακούς μηχανισμούς εμφάνισής της<sup>46</sup>. Η χρήση της μειώνει τη βαρύτητα και τη συχνότητα εμφάνισης της ΒΣ βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς και τα ποσοστά επιβίωσής τους<sup>33</sup>.

Τα τελευταία χρόνια, η κατανόηση των βιβλιολογικών δρόμων που εμπλέκονται στην παθοβιολογία της ΒΣ θα μας βοηθήσει στο να σχεδιάσουμε νέους προληπτικούς παράγοντες, αλλά και να αναγνωρίσουμε τους ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΒΣ. Η παλιφερμίνη αποτελεί τον πρώτο από τους νέους αυτούς παράγοντες δίνοντας προς το παρόν λύση σε αυτό το βασανιστικό για αυτούς τους ασθενείς πρόβλημα, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>47</sup>.

## Βιβλιογραφία

1. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Center* 2000; 8:33-9.
2. Stiff P. Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (2): 3-11.
3. Alois Gratwohl. Activity survey and historical perspective of autologous stem cell transplantation in Europe. *Seminars in Hematology* Oct 2007; 44:220-6.
4. Sonis ST, Oster G, Fuchs F. Oral Mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001; 19:2201-5.
5. Westbrook SD, Paunovich ED, Freytes CO. Adult hemopoietic stem cell transplantation. *JADA* 2003; 134: 1224-31.
6. Peterson DE. Oral and gastrointestinal mucositis: Novel insights into pathophysiology and potential therapies. *Advanced Studies in Medicine* 2005; 4B: 299-310.
7. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and haemopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol*. 2000; 110:292-9.
8. National Cancer Institute. Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation. (2004) Modified June 22.
9. Sonis ST. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998; 34:39-49.
10. Madeya ML. Oral complications from cancer therapy: Part-2 Nursing implications for assessment and treatment. *Oncology*

- Nursing Forum 1996; 23(5); 808-19.
11. Harrousseau JL, Pico J, Boogaerts MA. Oral mucositis is associated with increased resource utilization in patients with hematologic malignancies undergoing high-dose therapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation. Poster presented at: Annual Meeting of the European Group for Blood and Marrow Transplantation 2005; March 20-23, Prague, Czech Republic.
  12. Filico J, Lazarus HM, Flomenberg N. Mucosal injury in patients undergoing hematopoietic progenitor cell transplantation: new approaches to prophylaxis and treatment. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31:1-10.
  13. Nicole Blijlevens, Matthias Schwenkglenz, Pamela Bacon, Alessandra D'Addio Prospective oral mucositis audit: oral mucositis in patients receiving high-dose melphalan or BEAM conditioning chemotherapy--European Blood and Marrow Transplantation Mucositis Advisory Group.. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26:1519-25.
  14. Κουσιδου-Ερεμόντι Θ, Μπελάζη Μ, Ανδρεάδης Δ, Πουλόπουλος Α, Δεβλιώτου-Παναγιωτίδου Δ, Αντωνιάδης Δ. Η αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας κατά την ακτινοθεραπεία ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. *Στόμα* 2003; 32:47-53.
  15. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D. Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microb Immunol* 2004;19: 347-51.
  16. Shea TC, Bruner R, Wiley JM. An expanded Phase I/II trial of cyclophosphamide, etoposide, and carboplatin plus total-body irradiation with autologous marrow or stem cell support for patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 443-52.
  17. Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15 (2): 483-520.
  18. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998; 82:2275-81.
  19. Pytlic R, Benes P, Gregora E. The evaluation of mucositis in patients treating with high-dose chemotherapy with autologous stem cell support and its role in evaluation of oral intake and other factors of morbidity and mortality. *Klinická Onkologie* 2001; 14:96-101.
  20. Davies AN, Brailsford S, Broadley K, Beighton D. Oral yeast carriage in patients with advanced cancer. *Oral Immunol* 2002; 17:79-84.
  21. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4:277-84.
  22. Sonis ST, Elting LS, Keefe D. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004; 100 (9):1995-2025.
  23. Sonis ST. Oral complications. In: Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr, eds. *Cancer Medicine*. 5th ed. Philadelphia, Pa: BC Decker Inc 2000; 2371-9.
  24. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB for the Mucositis Study Group. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. *Cancer* 1999; 85:2103-13.
  25. World Health Organization. Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1979; 15-22.
  26. Greenspan D. Xerostomia: diagnosis and management. *Oncology* 1996; 10: 7-11.
  27. Field EA, Longman LP, Buckmail R. The establishment of a xerostomia clinic: a prospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1997; 35:96-103.
  28. Rachel J. Gibson, Joanne M. Bowen, Dorothy M.K. Keefe. Technological advances in mucositis research: New insights and new issues. *Cancer treatment reviews* 2008; 34:476-82.
  29. Joanne M. Bowen, Dorothy M.K. Keefe. New pathways for alimentary mucositis. *Journal of oncology* 2008; 10: 1155-62.
  30. Scully C, Sonis S, Diz PD. Oral mucositis. *Oral Dis* 2006; 12: 229-41.
  31. Silverman S Jr. Diagnosis & management of oral mucositis. Review. *J Supportive Care* Summary of Product Characteristics.(2005) Amgen. 2005.
  32. Fanning SR, Rybicki L, Kalaycio M et al. Severe mucositis is associated with reduced survival after autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies. *Br J Hematol* 2006; 135 : 374-81.
  33. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, Gentile T, Weisdorf D, Kewalramani T, et al Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004; 351(25):2590-7.
  34. Silverman S Jr. Diagnosis & management of oral mucositis. Review. *J Supportive Oncology* (2006) 5(2), Suppl: 13-21
  35. Koukourakis MI. Amifostine in clinical oncology: current use and future applications. *Anticancer Drugs* (2002) 13:181-209
  36. Danilenko DM. Preclinical and early clinical development of keratinocyte growth factor, an epithelial-specific tissue growth factor. *Toxicol Pathol* 1992; 27:64-71.
  37. Jonas CR, Farrell CL, Scully S. Enteral nutrition and keratinocyte growth factor regulate expression of glutathione-related enzyme messenger RNAs in rat intestine. *JPENJ Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:67-75.
  38. Takeoka M, Ward WF, Pollack H. KGF facilitates repair of radiation-induced DNA damage in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol* 1997; 272:1174-80.
  39. Wu KI, Pollack N, Panos RJ. Keratinocyte growth factor promotes alveolar epithelial cell DNA repair after H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> exposure. *Am J Physiol* 1997; 275:780-7.
  40. Senaldi G, Shaklee CL, Simon B. Keratinocyte growth factor protects murine hepatocytes from tumor necrosis factor-induced apoptosis in vivo and in vitro. *Hepatology*. 1998; 27:1584-91.
  41. Panoskaltzis-Mortari A, Taylor PA, Rubin JS. Keratinocyte growth factor facilitates allograftment and ameliorates graft-versus-host-disease in mice by a mechanism independent of repair of conditioning-induced tissue injury. *Blood*. 2000; 96:4350-6.
  42. Potten CS, Booth D, Cragg NJ. Cell kinetic studies in the murine ventral tongue epithelium: the effects of repeated exposure to keratinocyte growth factor. *Cell Prolif*. 2002; 35(1):22-31.
  43. Farrell CL, Rex KL, Kaufman SA. Effects of keratinocyte growth factor in the squamous epithelium of the upper aerodigestive tract of normal and irradiated mice. *Int J Radiat Biol*. 1999;75:609-20.
  44. Αρχείο Αιματολογικής Κλινικής 251 Γενικού Νοσοκομεί-

- ου Αεροπορίας, 2006-7.
45. Belm LA, Epstein JB, Rose-Ped A. Patients reports of complication of bone marrow transplantation. Support Care Cancer 2000; 8:33-9.
46. Schmidt E, Thoennissen N.H., Rudat A. Use of palifermin for the prevention of high dose methotrexate-induced oral mucositis. Annals of oncology Jun 2008; 10.1093
47. Joanne M. Bowen, Dorothy M.K. Keefe. New alimentary pathways for alimentary mucositis. Journal of oncology. 2008; 10.1155, 7.



