



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ: ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

Θέμα: «Σύγχρονες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις για τη
Διαχείριση της Ξηροστομίας σε Ασθενείς με Καρκίνο
Κεφαλής και Τραχήλου: Μια Συστηματική Ανασκόπηση»

Αχτσή Μαρία (Α.Μ.: 1216)

Επιβλέπων Καθηγητής: Dr Σουλτάνα Α. Παπαδοπούλου

Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Λογοθεραπείας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ιωάννινα, Σεπτέμβριος 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ: ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΛΟΓΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

Θέμα: « Σύγχρονες Θεραπευτικές Προσεγγίσεις για τη
Διαχείριση της Ξηροστομίας σε Ασθενείς με Καρκίνο
Κεφαλής και Τραχήλου: Μια Συστηματική Ανασκόπηση »

Αχτσή Μαρία (Α.Μ.: 1216)

Επιβλέπων Καθηγητής: Dr Σουλτάνα Α. Παπαδοπούλου

Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Λογοθεραπείας
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ιωάννινα, Σεπτέμβριος 2025

Current Treatments for Xerostomia in Head and Neck Cancer Patients: A Systematic Review

Εγκρίθηκε από τριμελή εξεταστική επιτροπή

Ιωάννινα, 02/09/2025

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Επιβλέπων Καθηγητής
Dr. Σουλτάνα Λ. Παπαδοπούλου
Λογοθεραπεύτρια-Ειδική Παιδαγωγός
Επίκουρος Καθηγήτρια, Τμήμα Λογοθεραπείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
2. Μέλος επιτροπής,
Dr. Ευγενία Ι. Τόκη
Καθηγήτρια, Τμήμα Λογοθεραπείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
3. Μέλος επιτροπής,
Dr. Βικτωρία Ζακοπούλου
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια, Τμήμα Λογοθεραπείας
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Ο/Η Προϊστάμενος/η του Τμήματος

Ναυσικά Ζιάβρα,

Δρ. Χειρουργός-ΩΡΛ, Καθηγήτρια

Υπογραφή

© Αχτσή Μαρία, 2025

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Δήλωση μη λογοκλοπής

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα πτυχιακή εργασία είναι εξ' ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους μορφής και προέλευσης) για την συγγραφή της περιλαμβάνονται στην βιβλιογραφία.

Υπογραφή

Αχτσή Μαρία

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Achsi Maria', with a long horizontal stroke extending to the left.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της παρούσας πτυχιακής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω την ειλικρινή μου ευγνωμοσύνη σε όλους όσοι συνέβαλαν, με οποιονδήποτε τρόπο, στην επιτυχή έκβαση αυτής της προσπάθειας.

Πρώτιστα, εκφράζω τις θερμές μου ευχαριστίες στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Dr. Σουλτάνα Λ. Παπαδοπούλου, για την αδιάκοπη καθοδήγηση, την επιστημονική υποστήριξη και τις πολύτιμες παρατηρήσεις της, που λειτούργησαν καταλυτικά σε όλα τα στάδια της εκπόνησης της εργασίας. Η προσήλωσή της στην επιστημονική ακρίβεια, η διάθεσή της για συνεργασία και η ενθάρρυνση που παρείχε συνέβαλαν καθοριστικά στην πρόοδό μου, τόσο σε ακαδημαϊκό όσο και σε προσωπικό επίπεδο.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στο προσωπικό της βιβλιοθήκης του Τμήματος Λογοθεραπείας, για τη διαθεσιμότητα και την άμεση εξυπηρέτησή τους στην αναζήτηση και πρόσβαση σε έγκυρες επιστημονικές πηγές. Η συμβολή τους υπήρξε πολύτιμη, καθώς διευκόλυνε ουσιαστικά τη μελέτη και ανάλυση του σχετικού ερευνητικού υλικού.

Θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω την εκτίμησή μου προς όλους τους διδάσκοντες του Τμήματος, οι οποίοι, μέσα από τη διδασκαλία και τη μεταλαμπάδευση γνώσεων, διαμόρφωσαν το ακαδημαϊκό υπόβαθρο που αποτέλεσε τη βάση για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης.

Τέλος, αισθάνομαι την ανάγκη να απευθύνω τις πιο θερμές μου ευχαριστίες στην οικογένειά μου και τους στενούς μου φίλους, για την αδιάκοπη στήριξη, την υπομονή και την ενθάρρυνση που μου προσέφεραν καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου και της συγγραφής της παρούσας εργασίας. Η ψυχική τους συμπαράσταση και η εμπιστοσύνη στις δυνατότητές μου αποτέλεσαν κινητήριο δύναμη στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Με εκτίμηση,

Αχτσή Μαρία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ξηροστομία αποτελεί συχνή και επιβαρυντική επιπλοκή των θεραπειών για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, επηρεάζοντας σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση των διαθέσιμων παρεμβάσεων για την πρόληψη και αντιμετώπιση της ξηροστομίας και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους με βάση τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας και ανάλυση κλινικών μελετών που αφορούν επεμβατικές, μη φαρμακολογικές και ακτινοθεραπευτικές προσεγγίσεις. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι, αν και καμία μέθοδος δεν έχει αναδειχθεί σαφώς υπερέχουσα, νεότερες τεχνικές, όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης, μειώνουν σημαντικά τη βαρύτητα και τη διάρκεια της ξηροστομίας. Επεμβατικές παρεμβάσεις, όπως ο βελονισμός και η ηλεκτρική διέγερση των σιελογόνων αδένων, παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αλλά μη οριστικά τεκμηριωμένα αποτελέσματα. Η ετερογένεια στα πρωτόκολλα και τα εργαλεία αξιολόγησης υπογραμμίζει την ανάγκη για πολυκεντρικές μελέτες με ενιαία κριτήρια και μακροχρόνια παρακολούθηση. Συμπερασματικά, η στοχευμένη έρευνα και η τυποποίηση των μεθόδων αποτελούν βασική προϋπόθεση για την καθιέρωση αποτελεσματικών στρατηγικών αντιμετώπισης της ξηροστομίας στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Λέξεις Κλειδιά: Ξηροστομία, Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου, Ποιότητα Ζωής, Ακτινοθεραπεία, Θεραπευτικές Προσεγγίσεις

ABSTRACT

Xerostomia is a frequent and burdensome complication of head and neck cancer therapies, with a substantial impact on patients' quality of life. The aim of this systematic review was to examine available interventions for the prevention and management of xerostomia and to evaluate their effectiveness based on recent evidence. A comprehensive literature search and analysis of clinical studies was conducted, focusing on pharmacological, non-pharmacological, and radiotherapy-related approaches. Findings suggest that although no single method has proven to be clearly superior, newer techniques, such as intensity-modulated radiotherapy, considerably reduce both the severity and duration of xerostomia. Non-pharmacological strategies, including acupuncture and salivary gland electrical stimulation, have shown promising but inconclusive results. The heterogeneity of study protocols and outcome measures highlights the need for multicenter trials with standardized criteria and long-term follow-up. In conclusion, targeted research and methodological standardization are essential for the development of effective management strategies for xerostomia in patients with head and neck cancer.

Key Words: Xerostomia, Dry Mouth, Head and Neck Cancer, Radiotherapy, Quality of Life

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
Λέξεις Κλειδιά.....	8
ABSTRACT.....	9
Key Words.....	9
Κατάλογος Εικόνων.....	12
Κατάλογος Πινάκων.....	13
1. Εισαγωγή.....	14
1.1. Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου.....	14
1.1.1. Στάδια & Ταξινόμηση Καρκίνων Κεφαλής και Τραχήλου.....	15
1.1.2. Συμπτώματα και Κλινικές Εκδηλώσεις.....	18
1.1.3. Επιδημιολογία.....	19
1.1.4. Αιτιολογία.....	22
1.1.5. Θεραπευτική Αντιμετώπιση.....	23
1.1.6. Ανεπιθύμητες Ενέργειες.....	24
1.2. Διαταραχές Σίτισης και Κατάποσης.....	26
1.2.1. Φυσιολογικός Μηχανισμός της Κατάποσης.....	26
1.2.2. Δυσφαγία.....	30
1.2.3. Είδη Δυσφαγίας.....	31
1.2.4. Κλινικά Σημεία.....	32
1.2.5. Αιτιολογικοί Παράγοντες Δυσφαγίας.....	34
1.2.6. Επιδημιολογία.....	37
1.2.7. Δυσφαγία & Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου.....	38
1.3. Ξηροστομία.....	40

1.3.1.	Εμφάνιση & Συχνότητα Ξηροστομίας.....	40
1.3.2.	Αιτιολογικοί Παράγοντες.....	42
2.	Μεθοδολογία.....	44
2.1.	Στρατηγική Αναζήτησης.....	44
2.2.	Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού.....	45
2.3.	Εξαγωγή και Ανάλυση Δεδομένων.....	46
2.4.	Αξιολόγηση Ποιότητας Μελετών.....	48
2.5.	Ηθικά Ζητήματα.....	48
3.	Αποτελέσματα.....	49
3.1.	Βελονισμός.....	53
3.2.	Διαδερμική Ηλεκτρική Διέγερση.....	56
3.3.	Μη Φαρμακολογικές Προσεγγίσεις.....	59
3.4.	Προσαρμοσμένη Ακτινοθεραπεία.....	61
4.	Συζήτηση.....	63
5.	Περιορισμοί Μελέτης.....	66
6.	Συμπεράσματα.....	67
7.	Παράρτημα Α - Βιβλιογραφία.....	68

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Περιοχές Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου Πηγή: National Cancer Institute.....	17
Εικόνα 2. Χάρτης που δείχνει τα εκτιμώμενα ποσοστά επίπτωσης (παγκοσμίως) το 2020 για καρκίνους των χειλιών, της στοματικής κοιλότητας, του υποφάρυγγα, του ρινοφάρυγγα, του στοματοφάρυγγα και των σιελογόνων αδένων, συμπεριλαμβανομένων και των δύο φύλων και όλων των ηλικιών. Δημιουργήθηκε με το mapchart.net. Τα δεδομένα προέρχονται από το Globocan 2020. (Barsouk A. et. al., 2023).....	20
Εικόνα 3. Περιφερειακά ποσοστά επίπτωσης, τυποποιημένα κατά ηλικία και φύλο, για καρκίνους των χειλιών και της στοματικής κοιλότητας το 2020. Πηγή: GLOBOCAN 2020.	21
Εικόνα 4. Οι φάσεις της κατάποσης (γραφική αναπαράσταση μετά από βιντεοκινηματογραφική απεικόνιση).....	29
Εικόνα 5. Εικονική Αναπαράσταση Δυσφαγίας.....	30
Εικόνα 6. Διάγραμμα Ροής PRISMA. Πηγή: Page, M. J. et al., 2021.....	47
Εικόνα 7. Τυχαιοποιημένα Σημεία Εφαρμογής Βελονισμού. Πηγή: Jiang, Q., Zhang, H., Pang, R., Chen, J., Liu, Z., & Zhou, X. (2017).....	53
Εικόνα 8. Τυχαιοποιημένα Σημεία Εφαρμογής Βελονισμού. Πηγή: Homb, K. A., Wu, H., Tarima, S., & Wang, D. (2014).....	54
Εικόνα 9. Σημεία Διέγερσης Θεραπείας TENS. Πηγή: Salimi, F. et al., 2021.....	57
Εικόνα 10.Εικόνα 9. Σημεία Διέγερσης Θεραπείας ALTENS. Πηγή: Salimi, F. et al., 2021...	57
Εικόνα 11. Δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν σε μία εκ των μελετών (Marimuthu et al., 2021) . Αριστερά: Υποκατάστατο/διεγερτικό σάλιου Δεξιά: Κοινό Εμπορικό Στοματικό διάλυμα.....	59
Εικόνα 12. Απεικόνιση Τρισδιάστατης Σύμμορφης Ακτινοθεραπείας. Πηγή: DE Felice et al. (2020).....	61
Εικόνα 13. Απεικόνιση Ακτινοθεραπείας με Διαμόρφωση Έντασης. Πηγή: DE Felice et al. (2020).....	62

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Συμβολισμός Ταξινόμησης TNM (Head and Neck Cancer Study Group (HNCSG) et al., 2019).....	16
Πίνακας 2. Στάδια Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου (Head and Neck Cancer Study Group (HNCSG) et al., 2019).....	17
Πίνακας 3. Σύνοψη Κύριων Ευρημάτων των Αναλυθέντων Μελετών.....	51
Πίνακας 4. Σύνοψη Κύριων Ευρημάτων των Αναλυθέντων Μελετών.....	52

1. Εισαγωγή

1.1. Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου

Ο Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου – KKT (Head and Neck Cancer – HNC) ορίζεται ως κακοήθεις όγκοι που εντοπίζονται στο ανώτερο αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα, και αφορούν τα χείλη, τη στοματική κοιλότητα, τον στοματοφάρυγγα, τον υποφάρυγγα και τον λάρυγγα (Mesia R. et al., 2020). Συνήθως αρχίζει στα πλακώδη κύτταρα που ευθυγραμμίζουν τις υγρές βλεννογόνους επιφάνειες στο εσωτερικό της κεφαλής και του λαιμού. Αυτοί οι καρκίνοι των πλακωδών κυττάρων αναφέρονται ως καρκινώματα πλακώδους κυττάρου της κεφαλής και του τραχήλου (Head and Neck Squamous Cell Carcinoma - HNSCC). (Pai SI & Westra WH., 2009).

Οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου μπορούν επίσης να ξεκινήσουν στους σιελογόνους αδένες, ωστόσο οι καρκίνοι των σιελογόνων αδένων είναι σχετικά ασυνήθιστοι. (Cronin K. et al., 2022)Εξαιτίας των διαφορών που παρατηρούνται ως προς τα συμπτώματα, τα θεραπευτικά πρωτόκολλα και την πρόγνωση, κάθε ανατομική θέση του Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου αντιμετωπίζεται ως διακριτή νοσολογική οντότητα (Thomas S J., et al., 2018). Περίπου το 30

με 40% των ασθενών διαγιγνώσκεται σε αρχικό στάδιο της νόσου, με το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης να κυμαίνεται μεταξύ 70% και 90% (Hashim D., et al., 2019).

Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται καθυστερημένα, περιορίζοντας την αποτελεσματικότητα της φαρμακευτικής αγωγής και οδηγώντας σε πιο επεμβατικές θεραπείες, όπως η χειρουργική εκτομή, που μπορεί να επηρεάσει τη φώνηση και τη σίτιση (Hashim D., et al., 2019).

1.1.1. Στάδια & Ταξινόμηση Καρκίνων Κεφαλής και Τραχήλου

Υπάρχουν πολλαπλοί τύποι καρκίνου που επηρεάζουν τις περιοχές της κεφαλής και του τραχήλου, οι οποίοι κατηγοριοποιούνται με βάση την ανατομική τους θέση χρησιμοποιώντας τη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων και Συναφών Προβλημάτων Υγείας (International Classification of Diseases – ICD-10) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) (Johnson D E., et al., 2020).

Ο Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου περιλαμβάνει ποικιλία ανατομικών περιοχών και χωρίζεται σε πέντε κατηγορίες ανάλογα με τον εντοπισμό του (American Society of Clinical Oncology, 2016):

- **Καρκίνος της Στοματικής Κοιλότητας.** Περιλαμβάνει τα χείλη, τα μπροστινά δύο τρίτα της γλώσσας, τα ούλα, την εσωτερική γραμμή στα μάγουλα και τα χείλη, το έδαφος του στόματος, την σκληρή και τη μαλακή υπερώα και τη μικρή περιοχή των ούλων πίσω από τους φρονιμίτες.
- **Καρκίνος του Φάρυγγα.** Ενδέχεται να εκδηλωθεί και στα τρία μέρη του φάρυγγα: τον ρινοφάρυγγα (το άνω μέρος του φάρυγγα, πίσω από τη μύτη), το στοματοφάρυγγα (το μεσαίο τμήμα του φάρυγγα, συμπεριλαμβανομένης της μαλακής υπερώας, της βάσης της γλώσσας και των αμυγδαλών), τον υποφάρυγγα (το κάτω μέρος του φάρυγγα).
- **Καρκίνος του Λάρυγγα.** Περιλαμβάνει τις φωνητικές χορδές και τους χόνδρους του λάρυγγα: τον θυρεοειδή, τον κρικοειδή και την επιγλωττίδα (ένα μικρό μέρος ιστού, το οποίο κινείται με σκοπό να καλύψει τον λάρυγγα και να εμποδίσει την είσοδο τροφών στα περάσματα του αέρα).
- **Καρκίνος της Ρινικής Κοιλότητας.** Περιλαμβάνει και τους παραρίνιους κόλπους.
- **Καρκίνος των Σιελογόνων Αδένων.** Βρίσκονται στο έδαφος της στοματικής κοιλότητας κοντά στη γνάθο και είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή σάλιου.

Η ταξινόμηση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη καθώς διαφοροποιείται ανάλογα με την ανατομική εντόπιση της καρκινικής βλάβης. Βασίζεται στο γνωστό σύστημα TNM (Tumor - πρωτοπαθής όγκος, Nodes – λεμφαδένες, Metastasis – μετάσταση) που χρησιμοποιείται για κάθε μορφή καρκίνου. Η μέθοδος σταδιοποίησης των καρκίνων λαμβάνει υπόψη το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας, την ύπαρξη ή διηθημένων επιχωρίων λεμφαδένων και την ύπαρξη ή μη απομακρυσμένων μεταστάσεων (Head and Neck Cancer Study Group (HNCSG) et al., 2019). Συνήθως οι όγκοι δεν περιορίζονται σε μια καθορισμένη ανατομική περιοχή, με αποτέλεσμα η σταδιοποίηση σε αρκετούς ασθενείς να γίνεται εξατομικευμένα και μετά τα αποτελέσματα της ιστολογικής εξέτασης (Shah, J et al., 2018).

Παρακάτω παρατίθεται ένας σχετικός πίνακας όπου διακρίνεται ο ακριβής συμβολισμός της ταξινόμησης.

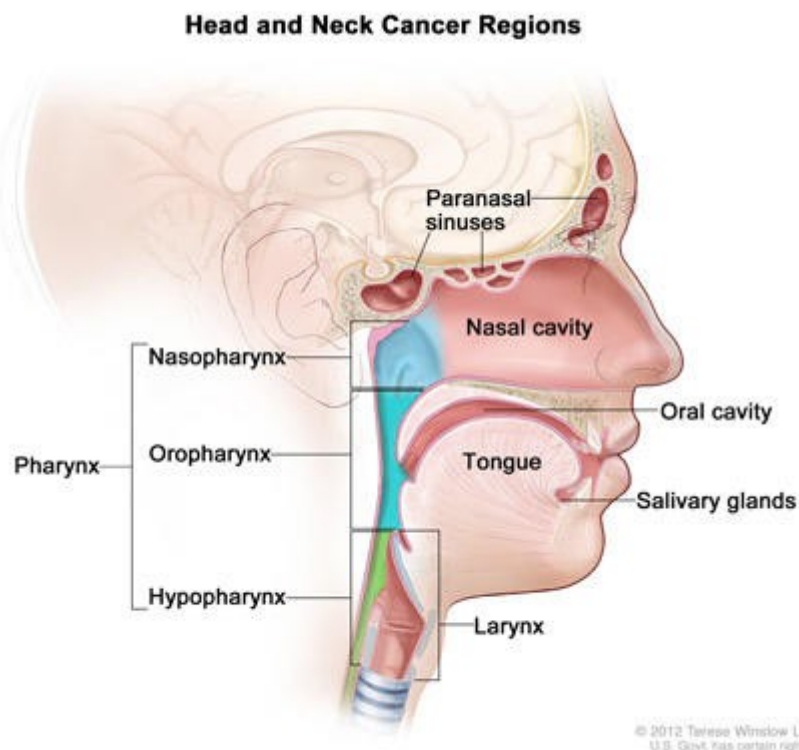
T- Πρωτοπαθής Όγκος	N- Λεμφαδένες	M- Μεταστάσεις
TX: Δεν μπορεί να προσδιοριστεί ο όγκος.	NX: Οι περιφερειακοί λεμφαδένες δεν μπορούν να προσδιοριστούν.	MX: ΟΙ απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να προσδιοριστούν.
T0: Δεν υπάρχει ένδειξη του όγκου.	N0: Δεν υπάρχει μετάσταση στους περιφερειακούς λεμφαδένες.	M0: Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.
Tis: Καρκίνωμα in situ (πρώιμη μορφή)	N1-N3: Ανάλογα με τον αριθμό και το μέγεθος των λεμφαδένων που εμπλέκονται.	M1: Υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις.
T1-T4: Ανάλογα με το μέγεθος και την έκταση του όγκου.		

Πίνακας 1. Συμβολισμός Ταξινόμησης TNM (Head and Neck Cancer Study Group (HNCSG) et al., 2019).

Τα στάδια του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης TNM είναι τα παρακάτω:

Στάδιο 0		Καρκίνωμα in situ	
Στάδιο I	T1	N0	M0
Στάδιο II	T2	N0	M0
Στάδιο III	IIIA: T3 IIIB: T1-T3	IIIA: N0 IIIB: N1	IIIA: M0 IIIB: M0
Στάδιο IV	IVA, IVB: T4 IVC: T	IVA, IVB: N2 ή N3 IVC: N	IVA,IVB: M0 IVC:M1

Πίνακας 2. Στάδια Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου (Head and Neck Cancer Study Group (HNCSG) et al., 2019)



Εικόνα 1. Περιοχές Καρκίνου Κεφαλής και Τραχήλου Πηγή: National Cancer Institute

1.1.2. Συμπτώματα και Κλινικές Εκδηλώσεις

Ο Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου είναι μια ασθένεια με πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις και συμπτώματα, τα οποία εξαρτώνται από την ανατομική περιοχή εμφάνισης. Η χειρουργική του αντιμετώπιση επιφέρει κλινική βελτίωση της νόσου, αλλά προκαλεί και δραματικές αλλαγές στη ποιότητα ζωής του ατόμου. Στις περιπτώσεις ολικής λαρυγγεκτομής, ο ασθενής απαλλάσσεται από τη νόσο, ωστόσο χάνει την ικανότητα ομιλίας και εξαναγκάζεται να αναπνέει από τραχειοστομία. Στις περιπτώσεις μερικής γλωσσεκτομής, η ομιλία και η κατάποση επηρεάζονται αρκετά. Οι αλλαγές στη ζωή του ατόμου ενδέχεται να είναι παροδικές ή και μόνιμες (Amaral, M. et al., 2022).

Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί για ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου σχετικά με τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν λόγω της νόσου αλλά και έπειτα της θεραπείας. Έχουν μελετηθεί αναπηρίες και προβλήματα σχετικά με τη σίτιση, τη θρέψη, το άλγος, την απώλεια της ικανότητας λαρυγγικής ομιλίας, τη μεταβολή στην εξωτερική εμφάνιση και κυρίως τα ψυχολογικά ζητήματα που αντιμετωπίζουν (De Graeff, A. et al., 2000).

Ορισμένα από τα βασικότερα συμπτώματα της νόσου είναι (Douglas, C. et al., 2018):

- Οίδημα ή πληγή που δεν επουλώνεται.
- Ερυθρές ή λευκές κηλίδες μέσα στο στόμα.
- Εξόγκωμα, πρήξιμο ή μάζα στην περιοχή της κεφαλής ή του τραχήλου, με ή χωρίς άλγος.
- Επίμονος πονόλαιμος.
- Κακοσμία στόματος που δεν εξηγείται από την στοματική υγιεινή.
- Βράγχος ή αλλαγή της χροιάς της φωνής.
- Συχνές ρινορραγίες και/ή ασυνήθιστη ρινική έκκριση.
- Δυσκολία στην αναπνοή.

- Μούδιασμα ή αδυναμία ενός μέρος του σώματος στη περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου.
- Δυσφαγία – Δυσκαταποσία
- Αίμα στο σάλιο ή στα φλέγματα, το οποίο είναι βλέννα ή οποία εκκρίνεται από τις αναπνευστικές οδούς.
- Χαλάρωση των οδοντών.
- Ανεξήγητη απώλεια βάρους.
- Κόπωση.

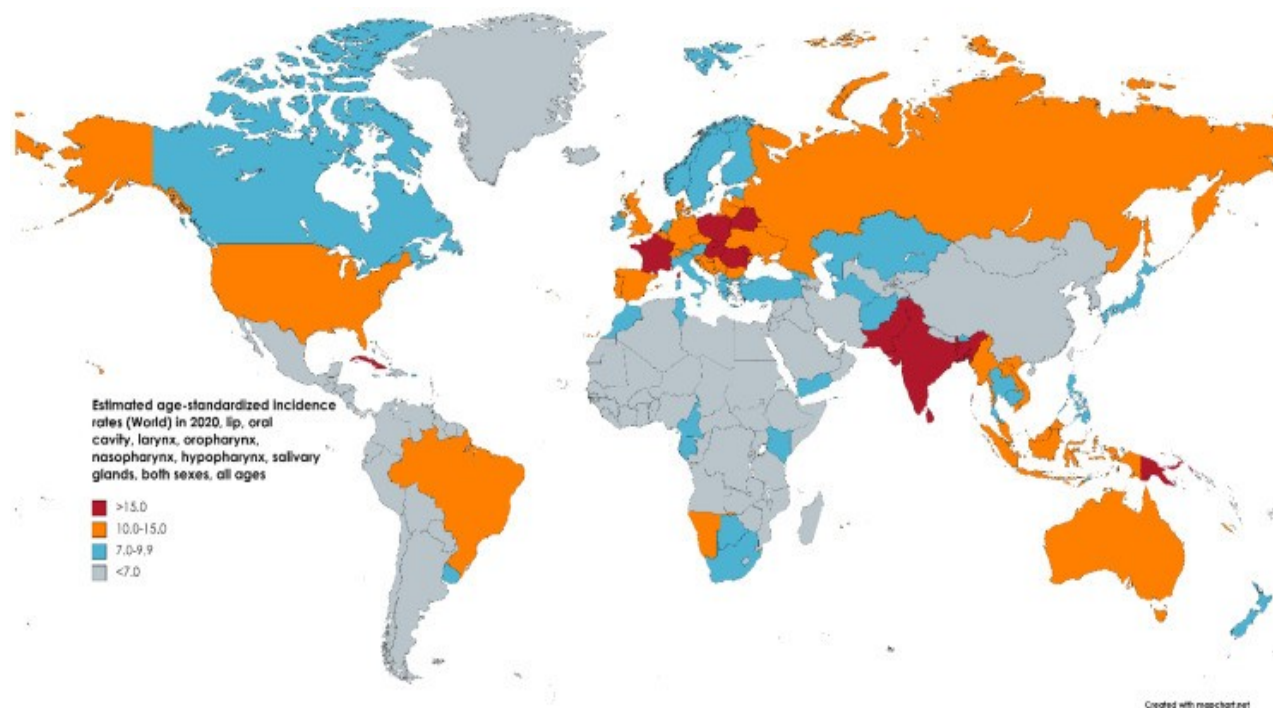
1.1.3. Επιδημιολογία

Οι Καρκίνοι Κεφαλής και Τραχήλου συγκαταλέγονται στους δέκα πιο συχνούς τύπους καρκίνου παγκοσμίως. Σύμφωνα με τις τελευταίες εκτιμήσεις του GLOBOCAN (2022), ο Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου αποτελεί έναν από τους πιο κοινούς τύπους καρκίνου διεθνώς, με περίπου 940,000 νέες περιπτώσεις (περίπου το 4.5% όλων των διαγνώσεων καρκίνου σε όλο τον κόσμο) και 450.000 θανάτους ετησίως (περίπου 4.6% των θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως). Η συχνότητα περιλαμβάνει περίπου 390.000 περιπτώσεις καρκίνου των χειλιών και της στοματικής κοιλότητας, 189.000 του λάρυγγα, 120.000 του ρινοφάρυγγα, 106.000 του στοματοφάρυγγα, 86.000 του υποφάρυγγα και 55.000 των σιελογόνων αδένων.

Το 90% των καρκινωμάτων κεφαλής και τραχήλου είναι εκ πλακωδών κυττάρων (HNSCC). Τα ποσοστά εμφάνισης και θνησιμότητας του καρκίνου πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου (HNSCC) ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο HNSCC είναι πιο συχνός στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες με αναλογία που κυμαίνεται από 2:1 έως 4:1, ενώ η συχνότερη ηλικία διάγνωσης κυμαίνεται μεταξύ 50 και 70 ετών (Sung, H et al., 2021).

Εντοπίζεται πιο συχνά στη στοματική κοιλότητα, τον στοματοφάρυγγα, το λάρυγγα και τον υποφάρυγγα. Έχει έντονη αιτιολογική σχέση με επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα και η χρήση αλκοόλ (Desai N et al., 2023). Τα ποσοστά επίπτωσης του

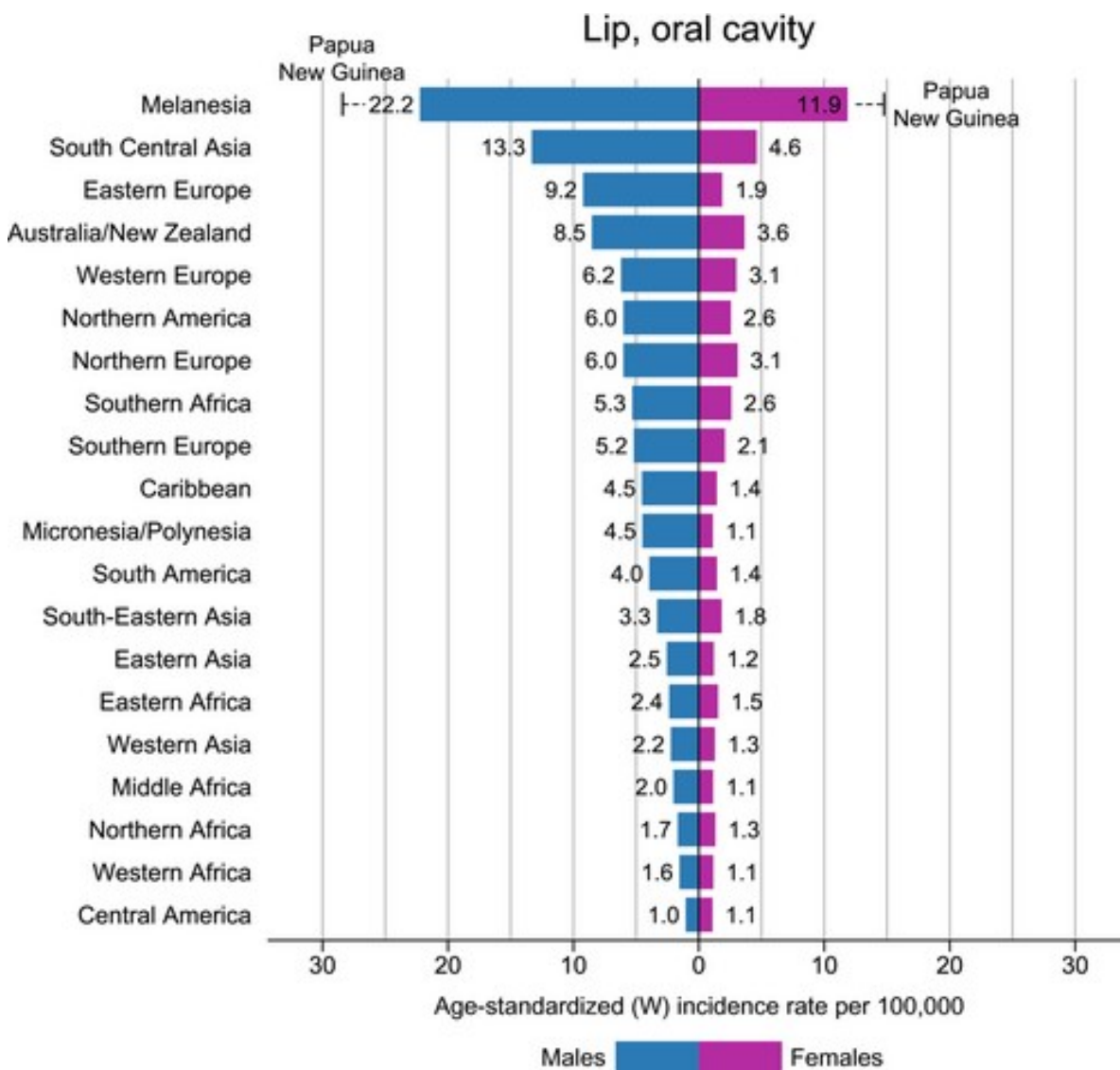
HNSCC είναι υψηλότερα στη Νότια και Νοτιοανατολική Ασία , ακολουθούμενα από την κεντρική και Ανατολική Ευρώπη και τη Νότια Αμερική (Sung H et al., 2020). Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης παρατηρούνται στην Ινδία , όπου ο καπνός ευθύνεται για έως και το 80% όλων των περιπτώσεων HNSCC (Gormley M. et al., 2022).



Εικόνα 2. Χάρτης που δείχνει τα εκτιμώμενα ποσοστά επίπτωσης (παγκοσμίως) το 2020 για καρκίνους των χειλιών, της στοματικής κοιλότητας, του υποφάρυγγα, του ρινοφάρυγγα, του στοματοφάρυγγα και των σιελογόνων αδένων, συμπεριλαμβανομένων και των δύο φύλων και όλων των ηλικιών. Δημιουργήθηκε με το *mapchart.net*. Τα δεδομένα προέρχονται από το *Globocan 2020*. (Barsouk A. et. al., 2023).

Η παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης HNSCC αυξάνεται σε πολλές χώρες, ιδίως στους νεότερους πληθυσμούς , με προβλεπόμενη ετήσια αύξηση της συχνότητας κατά 30% έως το 2030 (Sung H. et al., 2020). Αυτή η τάση αποδίδεται εν μέρει σε αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ και καπνού στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς και στην αυξανόμενη επικράτηση του καρκίνου του στοματοφάρυγγα που σχετίζεται με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV). Εκτιμάται ότι ο HPV θα ξεπεράσει τον καπνό ως ο κύριος παράγοντας που συμβάλλει στο παγκόσμιο βάρος του καρκίνου HNSCC, με αποτέλεσμα η συχνότητα εμφάνισης του στοματοφαρυγγικού HNSCC να ξεπεράσει εκείνη του καρκίνου του στόματος (Fitzmaurice C. et al, 2017).

Ομοίως, κατά την τελευταία δεκαετία, οι περιπτώσεις καρκίνου του λάρυγγα έχουν αυξηθεί κατά 23% (Fitzmaurice C. et al, 2017). Οι νεότερες γυναίκες στις ανεπτυγμένες χώρες έχουν σημειώσει σημαντική αύξηση της συχνότητας εμφάνισης, πιθανώς λόγω αλλαγών στις πολιτισμικές αντιλήψεις για την κατανάλωση καπνού και αλκοόλ ανάλογα με το φύλο, καθώς και λόγω της αυξανόμενης επιβάρυνσης από τον HPV (Bosetti C. et al., 2022).



Εικόνα 3. Περιφερειακά ποσοστά επίπτωσης, τυποποιημένα κατά ηλικία και φύλο, για καρκίνους των χειλιών και της στοματικής κοιλότητας το 2020. Πηγή: GLOBOCAN 2020.

1.1.4. Αιτιολογία

Ο Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου σχετίζεται κυρίως με περιβαλλοντικούς και συμπεριφορικούς παράγοντες. Υπάρχουν διάφοροι συμπεριφορικοί παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, με τους κυριότερους να είναι το κάπνισμα και η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ. Η πιθανότητα εμφάνισης συνδέεται άρρηκτα με την χρόνια κατανάλωση καθώς και με την ποσότητα καπνού που καταναλώνει το άτομο (Mehanna, H. et al., 2010). Περίπου το 90% όλων των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχουν ιστορικό κατανάλωσης καπνού (Rettig, E.M. et al., 2015).

Καρκίνοι της στοματική κοιλότητας έχουν παρατηρηθεί και κατόπιν χρόνιας χρήσης μασώμενου καπνού και σκόνης καπνού. Σε ορισμένες Ασιατικές χώρες, ο συνδυασμός καπνού και betel συνδέθηκε με καρκίνους της στοματικής κοιλότητας, της γλώσσας και του φάρυγγα. Ακόμη και η μεμονωμένη χρήση betel έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του στόματος. Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί ότι και οι παθητικοί καπνιστές παρουσιάζουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (Bonan, R. F. et al., 2021).

Η κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί έναν ακόμα συχνό αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (Mehanna, H. et al., 2010). Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ σε συνάρτηση με τη ποσότητα που το άτομο καταναλώνει, αυξάνει τη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Τα άτομα που κάνουν χρόνια και εντατική χρήση αλκοόλ παρουσιάζουν πέντε φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στοματικής κοιλότητας και εφτά φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνων του φάρυγγα (Cohen, N. et al., 2018).

Ορισμένοι παράγοντες εμφάνισης καρκίνου είναι και λοιμώδους αιτιολογίας. Ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) αποτελεί έναν εκ των κύριων παραγόντων λοιμώδους αιτιολογίας που οδηγεί στην καρκινογένεση, ιδιαίτερα σε νεαρούς ενήλικες (Gooi, Z. et al. 2016). Αντιπροσωπεύει το 72% όλων των περιπτώσεων πλακώδους καρκινώματος κεφαλής και τραχήλου (HNSCC) στις αναπτυσσόμενες χώρες (DeMartel, C. et al., 2012). Οι ανατομικές δομές που παρουσιάζουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης HNSCC που σχετίζεται με τον HPV περιλαμβάνουν τον στοματοφάρυγγα και τον υποφάρυγγα (Wittekindt, C. et al., 2012).

Ο ιός Epstein-Barr (EBV) αποτελεί, επίσης, έναν μολυσματικό αιτιολογικό παράγοντα ανάπτυξης του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Η μόλυνση του ανθρώπινου οργανισμού από τον ιό EBV έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου του ρινοφάρυγγα ή καρκίνου των σιελογόνων αδένων (Tsang, C. M. et al., 2020).

1.1.5. Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Η χαμηλή επιβίωση στα προχωρημένα στάδια της νόσου καταδεικνύει την ανάγκη για στρατηγικές πρόληψης και έγκαιρης ανίχνευσης. Η πρωτογενής πρόληψη αφορά τη μείωση των επικίνδυνων συμπεριφορών ,όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, ενώ η δευτερογενής πρόληψη στοχεύει στην έγκαιρη διάγνωση, ώστε να αυξηθεί η πιθανότητα επιβίωσης με μικρότερη νοσηρότητα.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου περιλαμβάνει, κυρίως, τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία ή και τον συνδυασμό τους (Vigneswaran N., et al., 2014). Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχουν συντελεστεί σημαντικές εξελίξεις στην ακτινοθεραπεία (RT), τόσο για τη θεραπεία του καρκίνου γενικά όσο και ειδικότερα για τις κακοήθειες της κεφαλής και του τραχήλου.

Η μετάβαση από τις συσκευές κοβαλτίου-60 στους σύγχρονους γραμμικούς επιταχυντές, από τις δισδιάστατες τεχνικές στην ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση έντασης (IMRT) και από τα επίπεδα ακτινογραφικά φιλμ σε τρισδιάστατες απεικονιστικές μεθόδους (CT, MRI, PET) βελτίωσε σημαντικά την ακρίβεια στον προσδιορισμό του όγκου-στόχου και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η ακτινοθεραπεία αποτελεί κύρια μέθοδο για ογκολογική θεραπεία και χρησιμοποιείται περίπου στο 75% των ασθενών με πλακώδη καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, είτε ως πρωτογενής μέθοδος είτε επικουρικά (Thomas S J., et al., 2018).

Σε αρχικά στάδια, μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί της χειρουργικής, συμβάλλοντας στη διατήρηση οργάνων και λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της αποφυγής λαρυγγεκτομής, ενώ σε προχωρημένες περιπτώσεις ενδείκνυται ως μέρος χημειοακτινοθεραπείας πριν ή μετά από εκτομή. Παρά την κλινική της αποτελεσματικότητα, η ακτινοθεραπεία σχετίζεται με σημαντικές μακροχρόνιες παρενέργειες. Εκτός από την αντικαρκινική δράση της, η

ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει βλάβες στους φυσιολογικούς ιστούς που βρίσκονται πέριξ της ακτινοβολημένης περιοχής.

1.1.6. Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Ως τοξικότητα από ακτινοθεραπεία ορίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες ή επιπλοκές που προκύπτουν ως αποτέλεσμα της ακτινοβολίας και οι οποίες εκδηλώνονται με αλλοιώσεις στους φυσιολογικούς ιστούς, οι οποίες ενδέχεται να είναι είτε παροδικές είτε μόνιμες (Rocha, P. et al., 2022). Η εμφάνιση των συμπτωμάτων εντός 90 ημερών από την έναρξη της θεραπείας χαρακτηρίζεται ως οξεία τοξικότητα (Sroussi HY., et al., 2017). Η σοβαρότητα της τοξικότητας φαίνεται να είναι μεγαλύτερη όταν η ακτινοθεραπεία συνδυάζεται με χημειοθεραπεία.

Ειδικότερα, η συχνότητα εμφάνισης οξείας τοξικότητας βαθμού 3 ή υψηλότερου φτάνει το 77% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία, σε αντίθεση με το 34% των ασθενών που λαμβάνουν μόνο ακτινοθεραπεία (Cooper JS. et al., 2004). Οι πιο συχνές μορφές οξείας τοξικότητας περιλαμβάνουν:

- Βλεννογονίτιδα
- Δερματίτιδα
- Δυσφαγία και Δυσκαταποσία
- Βράγχος φωνής
- Απώλεια γεύσης

Αντιθέτως, οι χρόνιες μορφές τοξικότητας περιλαμβάνουν (Trotti A. et al., 2003):

- Οστεοαδιονέκρωση
- Ξηροστομία
- Υποδόρια ίνωση
- Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς αδένα

- Τρισμαός
- Νευροαισθητήρια βαρηκοΐα
- Μυελίτιδα
- Στένωση του φάρυγγα

Συνήθως, οι ιστοί που παρουσιάζουν υψηλούς ρυθμούς κυτταρικής ανανέωσης εμφανίζουν κυρίως οξείες αντιδράσεις στην ακτινοβολία, ενώ ιστοί με βραδύτερη κυτταρική αναγέννηση είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση χρόνιων τοξικοτήτων, οι οποίες ενδέχεται να επιμείνουν για αρκετούς μήνες ή ακόμη και για χρόνια (Langendijk J.A. et al., 2008).

1.2. Διαταραχές Σίτισης και Κατάποσης

1.2.1. Φυσιολογικός Μηχανισμός της Κατάποσης

Ο μηχανισμός της κατάποσης αποτελεί μια πολύπλοκη νευρομυϊκή διαδικασία, η οποία έχει ημιαυτόνομο χαρακτήρα και συνδυάζει αισθητικοκινητικές και γνωστικές λειτουργίες (Jardine, M. et al., 2018). Η εκτέλεσή του προϋποθέτει τον συνεχή έλεγχο και ακριβή συντονισμό πολλαπλών μυϊκών ομάδων μέσω των αισθητικών και κινητικών νεύρων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (Κ.Ν.Σ) (Shaker, R. et al., 2013). Ειδικότερα, απαιτείται η συντονισμένη δράση 50 μυϊκών ομάδων, πέντε εγκεφαλικών συζυγιών και τεσσάρων αυχενικών νεύρων του Κ.Ν.Σ (Perlman, A. L., & Christensen, J. , 1997). Ο μηχανισμός αυτός διακρίνεται σε επιμέρους φάσεις, οι οποίες ταξινομούνται βάσει της ανατομικής τους εντόπισης ή της λειτουργικής τους συμβολής.

Σύμφωνα με τον Logermann (1983), η φυσιολογική κατάποση πραγματοποιείται σε τέσσερις φάσεις:

1. **Στοματική Φάση Προετοιμασίας / Φάση Μάσησης.** Η τροφή προσλαμβάνεται, φέρεται στο πρόσθιο/μέσο τριτημόριο της γλώσσας και ελέγχεται από ειδικούς υποδοχείς σε ότι αφορά την οσμή, τη γεύση, τη θερμοκρασία και τον όγκο. Στερεές ή ημιστερεές τροφές σμικρύνονται από τους όδοντες, αναμιγνύονται με σίελο κι σχηματίζουν τον βλωμό, ο οποίος συγκρατείται στο τέλος της φάσης μάσησης με τη γλώσσα στη πρόσθια έως μέση υπερώια χώρα επί της ονομαζόμενης γλωσσικής λεκάνης. Ο μέσος όγκος του βλωμού κατά μέσο όρο 5-20 ml.

Η σειρά των κινήσεων στο στοματοπροσωπικό σύστημα κατά τη διάρκεια της φάσης προετοιμασίας δείχνει μια εξατομικευμένη αλλά και δια-ατομική ποικιλία και εκτός των άλλων εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά του βλωμού, δηλαδή τον όγκο και τη σύστασή του.

Τα χαρακτηριστικά σημεία της στοματικής φάσης προετοιμασίας (Neumann, 1993) αποτελούν:

- *Σύγκλειση, στρογγυλοποίηση, εισολκή χειλέων.* Η πλήρης σύγκλειση των χειλιών, η οποία είναι δυνατή μόνο επί ελεύθερης ρινικής αναπνοής,

εμποδίζει την εκροή του βλωμού προς τα πρόσω από την στοματική κοιλότητα.

- *Κινήσεις των γνάθων* (διάνοιξη-σύγκλειση, πλάγιες κινήσεις δεξιά-αριστερά, πρόσθιες – οπίσθιες κινήσεις). Σημαντικοί για την διάνοιξη της γνάθου είναι ο πλάγιος πτερυγοειδής μυς και το πλάτυσμα, τη σύγκλειση ο μέσος πτερυγοειδής μυς, ο μασητήρας και ο κροταφίτης μυς.
- *Κινήσεις της γλώσσας*. Κατά τη μάσηση, η γλώσσα εκτελεί μια επιπρόσθετη περιστροφική κίνηση στα πλαίσια της διαδικασίας της μάσησης.
- *Αύξηση του τόνου της παρειάς*. Ο τόνος των μυών της παρειάς εμποδίζει τη κατακράτηση του βλωμού στους πλάγιους παρειικούς θυλάκους και προάγει κατά τη μάσηση, τη μεταφορά της τροφής από τη μασητική επιφάνεια των οδόντων στη γλώσσα.
- *Πρόσθια θέση του υπερώιου ιστίου*. Κατά τη φάση της μάσησης, το υπερώιο ιστίο πρέπει να είναι σε πρόσθια θέση, να κλείνει προς τα πίσω τη στοματική κοιλότητα, ώστε να μη μπορεί ο βλωμός να προσχωρήσει στο φάρυγγα πριν από την έκλυση του αντανεκλαστικού της κατάποσης.

2. **Στοματική Φάση**. Ο βλωμός προωθείται στο στοματοφάρυγγα, και η φάση τελειώνει με την έκλυση του αντανεκλαστικού της κατάποσης. Ανάλογα με το είδος της τοποθέτησης του βλωμού διακρίνονται δύο τύποι κατάποσης (Cook et al., 1989):

- *Τύπος των τομέων οδόντων* (*incisor – type / τομικός τύπος*). Ο βλωμός κρατείται περικλειόμενος στη ράχη της γλώσσας, ενώ η κορυφή της γλώσσας είναι σε επαφή με το φατνίο πίσω από τους άνω τομείς όδοντες.
- *Αντλητικός τύπος κουταλιού* (*dipper-type*). Ο βλωμός τοποθετείται στη πρόσθια περιοχή του στόματος και κρατείται στην αρχή της στοματικής φάσης πάνω στην επιφάνεια της γλώσσας.

Η βασική στοματική φάση διατρέχει ομοίως και για τους δύο τύπους. Η γλώσσα έρχεται σε στενή επαφή με τη σκληρή υπερώα και με προσθοπίσθιες κινήσεις μετακινεί τον βλωμό δια του οπίσθιου τμήματος

της γλώσσας στον στοματοφάρυγγα. Έτσι, κεντρικά, δημιουργείται μια αύλακα για τη μεταφορά του βλωμού.

Με τη σύγκλειση των χειλέων και αύξηση του τόνου της παρειάς, προκαλείται αρνητική πίεση στη στοματική κοιλότητα, που διευκολύνει τη μεταφορά του βλωμού. Με την επαφή της τροφής με τα πρόσθια υπερώια τόξα, εκλύεται το αντανάκλαστικό της κατάποσης.

3. **Φαρυγγική Φάση.** Ξεκινά με την έκλυση του αντανάκλαστικού της κατάποσης και λήγει με τη διάνοιξη του ανώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα, έχοντας διάρκεια 0,7 με 1 δευτερόλεπτο (Cunningham et al., 1990). Στη φάση αυτή παρατηρείται διεύρυνση του φαρυγγικού χώρου για τη μεταφορά του βλωμού, αύξηση της πίεσης για τη προώθησή του και σύγκλειση των αεροφόρων οδών για προστασία από εισρόφηση.

Η φαρυγγική φάση χαρακτηρίζεται από τις ακόλουθες ενέργειες, οι οποίες εκλύονται από το αντανάκλαστικό του βήχα (Kahrilas, 1993, Neumann,1993):

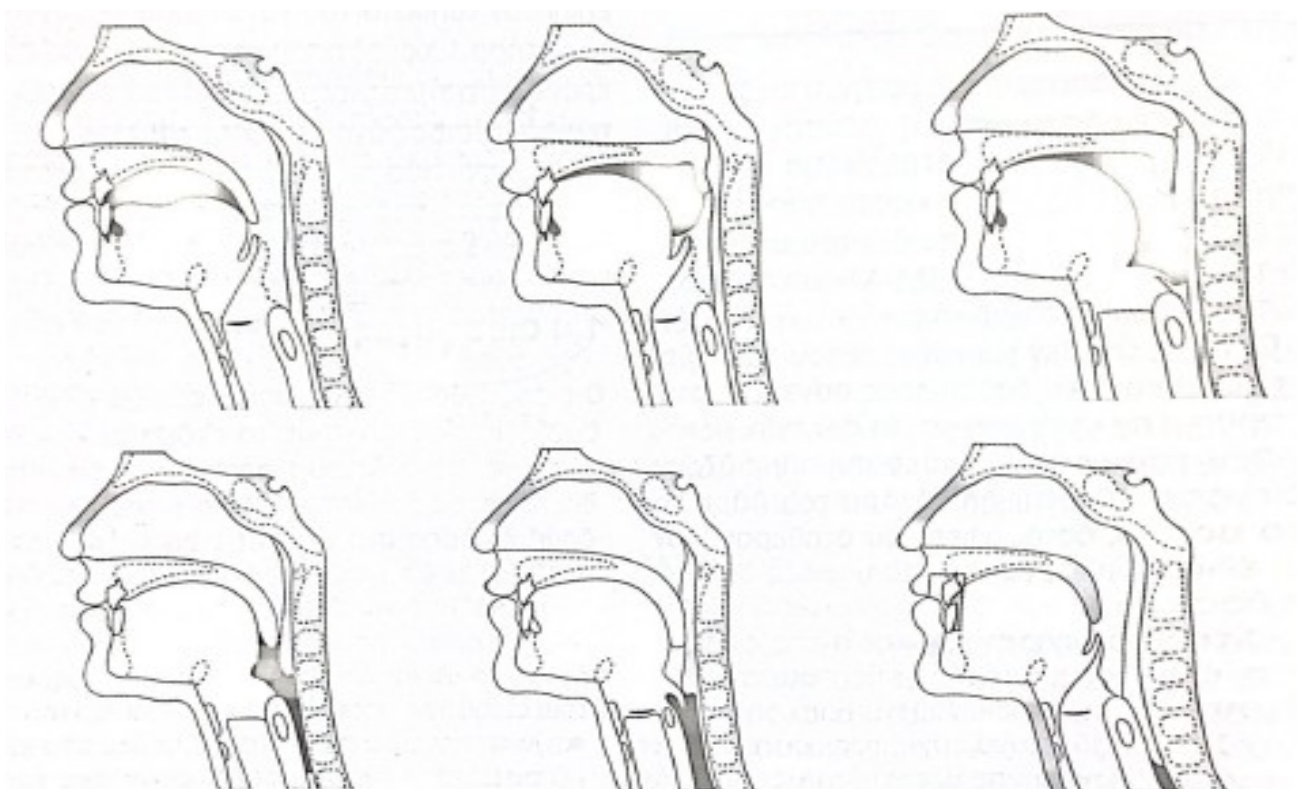
- *Φαρυγγοϋπερώια σύγκλειση.* Με την είσοδο του βλωμού στον στοματοφάρυγγα κατόπιν σύσπασης του διατείνοντος και ανελκτήρος μυ εκλύεται φαρυγγοϋπερώια σύγκλειση, η οποία συμβάλλει στην αποφυγή ρινικής παλινδρόμησης.
- *Σύγκλειση γλώσσας με το οπίσθια φαρυγγικό τοίχωμα.* Με ταχείες οπίσθιες εμβολοειδείς κινήσεις, η γλώσσα προωθεί τον βλωμό στον υποφάρυγγα.
- *Προσθιοπίσθια κίνηση του υοειδούς οστού και του λάρυγγα.* Κατόπιν σύσπασης των μυών άνωθεν του υοειδούς, το υοειδές οστό και ο λάρυγγας κινούνται άνω και πρόσω, αναλόγως με τον όγκο του βλωμού (Ekberg et al., 1988).
- *Σύγκλειση του λάρυγγα σε τρία επίπεδα.* Για την προστασία από εισρόφηση, η σύγκλειση του λάρυγγα πραγματοποιείται σε τρία επίπεδα (Shaker, 1993 , Logermann, 1995). Αυτά αποτελούν την σύγκλειση των φωνητικών χορδών και των αρυταινοειδών φυμάτων, τη κάθετη συμπλησίαση των αρυταινοειδών φυμάτων στη βάση της επιγλωττίδας και

τη κάμψη της επιγλωττίδας με σκοπό τη σύγκλειση της λαρυγγικής εισόδου.

Η φαρυγγική φάση τελειώνει όταν ο βλωμός φτάσει στον τραχηλικό οισοφάγο.

4. **Οισοφαγική Φάση.** Αρχίζει με τη σύγκλειση του φαρυγγοοισοφαγικού τμήματος και διαρκεί περίπου οχτώ με είκοσι δευτερόλεπτα. Η μεταφορά του βλωμού επιτυγχάνεται με πρωτογενή περισταλτικά κύματα που εκλύονται από το αντανακλαστικό της κατάποσης, και με δευτερογενή «κύματα καθαρισμού» που εκλύονται από τοπικά ερεθίσματα διάτασης. Στην όρθια θέση η βαρύτητα δρα υποστηρικτικά.

Η άφιξη του πρωτογενούς περισταλτικού κύματος στον κάτω οισοφαγικό σφιγκτήρα σηματοδοτεί τη λήξη της φάσης αυτής.



Εικόνα 4. Οι φάσεις της κατάποσης (γραφική αναπαράσταση μετά από βιντεοκινηματογραφική απεικόνιση)

1.2.2. Δυσφαγία

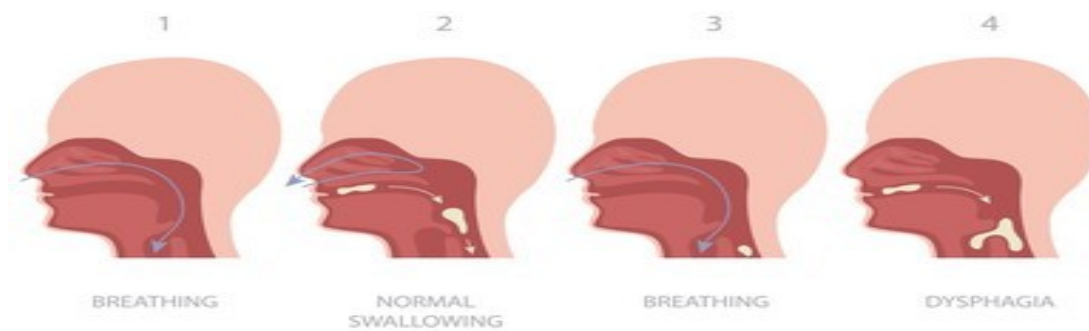
Η λήψη τροφής από το στόμα εξυπηρετεί αφενός μεν τη θρέψη και ενυδάτωση, αφετέρου δε συμβάλλει στην απόλαυση της ζωής και την κοινωνική ενσωμάτωση. Η διαταραχή της αναφέρεται ως Δυσφαγία (Buchholz, 1996). Ο όρος υποδηλώνει μια διαταραχή ή δυσκολία στην κατάποση. Εκδηλώνεται όταν υπάρχει διαταραχή, βλάβη, δυσλειτουργία ή καταστροφή των μυών ή και των νευρών που συμμετέχουν στην κατάποση.

Η δυσφαγία μπορεί να αφορά όλα τα στάδια της κατάποσης και όλα τα ηλικιακά φάσματα. Η μορφή της δυσφαγίας και ο βαθμός βαρύτητας της διαταραχής ποικίλλουν και μπορούν να περιλαμβάνουν όλες τις μορφές κατάποσης και να κυμαίνονται από μια μικρή δυσχέρεια έως την πλήρη αδυναμία κατάποσης. Δεν αποτελεί νοσολογική οντότητα, αλλά σύμπτωμα κάποιας υποκείμενης νόσου και, ως εκ τούτου, περιγράφεται με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά της.

Οι δυσφαγίες ταξινομούνται σε δύο γενικές κατηγορίες:

- *Στοματοφαρυγγική Δυσφαγία.* Αφορά τους ασθενείς με προβλήματα στη στοματική κοιλότητα και τον φάρυγγα. Οι ασθενείς με στοματοφαρυγγική δυσφαγία μπορεί επίσης να έχουν λογοπαθολογικές διαταραχές.
- *Οισοφαγική Δυσφαγία.* Συνήθως ασθενείς με οισοφαγική δυσφαγία δεν έχουν λογοπαθολογικές διαταραχές.

Η στοματοφαρυγγική και η οισοφαγική δυσφαγία ενδέχεται να συνυπάρχουν. Ηλικιωμένα άτομα μεταξύ των 60 με 70 ετών παρουσιάζουν συχνότερα οισοφαγική δυσφαγία που μπορεί στη συνέχεια να προκαλέσει στοματοφαρυγγική δυσφαγία.



Εικόνα 5. Εικονική Αναπαράσταση Δυσφαγίας.

1.2.3. Είδη Δυσφαγίας

Σύμφωνα με το Ιατρικό Λεξικό του Taber, υπάρχουν πέντε υποκατηγορίες της δυσφαγίας (Groher, M. E., & Crary, M. A., 2015):

1. **Περιοριστική (constricta).** Οφειλόμενη σε στένωση του φάρυγγα ή του οισοφάγου.
2. **Οφειλόμενη σε συμπίεση του οισοφάγου από έκτοπη, δεξιά, υποκλειδική αρτηρία (lusoria).**
3. **Στοματοφαρυγγική (oropharyngeal):** οφειλόμενη σε δυσχέρεια προώθησης βλωμού από το στόμα στον οισοφάγο.
4. **Παραλυτική (paralytica):** οφειλόμενη σε παράλυση των μυών του στόματος, του φάρυγγα ή/ και του οισοφάγου.
5. **Σπαστική (spastica):** οφειλόμενη σε σπασμό του φάρυγγα ή του οισοφάγου.

Κατά τη κλινική πράξη συνήθως απαντάται ως στοματοφαρυγγική και οισοφαγική δυσφαγία. Η στοματοφαρυγγική αφορά δυσκολία στην έναρξη της κατάποσης, συνοδευόμενη από βήχα, πνιγμό ή επεισόδια εισρόφησης, και σχετίζεται συχνά με νευρολογικά νοσήματα (π.χ. αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, άνοιες, νόσος Πάρκινσον). Η οισοφαγική δυσφαγία αναφέρεται ως αίσθηση τροφής που «κολλάει» μετά την κατάποση και σχετίζεται με παθήσεις όπως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η ηωσινοφιλική οισοφαγίτιδα και η χρήση οπιοειδών.

1.2.4. Κλινικά Σημεία

Η κλινική αξιολόγηση της κατάποσης ενδείκνυται σε κάθε ασθενή που παραπέμπεται για αξιολόγηση λόγω υποψίας προβλήματος κατάποσης. Η παραπομπή συνήθως πραγματοποιείται όταν ο ίδιος ο ασθενής, το οικείο του ή/και ο θεράπων ιατρός του εκφράζουν ανησυχία σχετικά με την ικανότητα του στη σίτιση ή τη κατάποση. Συχνά συνοδεύεται από συμπτώματα όπως απώλεια βάρους, δυσθρεψία ή/ και πνευμονία λόγω εισρόφησης. Ως εισρόφηση ορίζεται η είσοδος στερεών, υγρών ή γαστρικού περιεχομένου στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, κάτω από το επίπεδο της γλωττίδας (Logemann, J. ,1984).

Αποτελεί το αρχικό και καθοριστικό βήμα της διαγνωστικής διαδικασίας, καθώς παρέχει τις απαραίτητες πληροφορίες για την επιλογή τόσο διαγνωστικών όσο και θεραπευτικών παρεμβάσεων. Μέσω αυτής, ο κλινικός έχει τη δυνατότητα να περιγράψει και να διευκρινίσει τη συμπτωματολογία, να εξετάσει αναλυτικά τις αισθητηριακές και κινητικές λειτουργίες του στοματικού μηχανισμού και να εκτιμήσει τον βαθμό ετοιμότητας του ασθενούς για περαιτέρω έλεγχο.

Η λήψη κλινικών δεδομένων προηγείται ιδανικά οποιασδήποτε εξειδικευμένης διαγνωστικής εξέτασης της κατάποσης, όπως είναι η δυναμική βιντεοακτινοσκοπική μελέτη κατάποσης (DSS) ή η ενδοσκοπική αξιολόγηση της κατάποσης με οπτικές ίνες (FEES). Παράλληλα, δίνει στον εξεταστή τη δυνατότητα να αποφασίσει εάν, τότε και με ποιόν τρόπο θα πραγματοποιηθεί πιο εξειδικευμένη διερεύνηση.

Στα άτομα με δυσφαγία παρατηρείται εύκολη κόπωση κατά τη διαδικασία της μάσησης, γεγονός που παρατείνει τη διάρκεια των γευμάτων. Η μειωμένη απόλαυση της σίτισης συχνά οδηγεί στη μείωση του σωματικού βάρους, με ιδιαίτερη επίπτωση στη μυϊκή μάζα. Η παρουσία δυσφαγίας ενδέχεται να υποδηλώνεται από συγκεκριμένα σημεία, τα οποία διακρίνονται σε έμμεσα, δηλαδή μη εμφανιζόμενα με τη λήψη τροφών, και άμεσα (Akhtar, A. J. et al, 2002). Μερικά εξ 'αυτών αποτελούν:

Έμμεσες Ενδείξεις

- Ανεξήγητη απώλεια όρεξης και σωματικού βάρους

- Συχνός αδιευκρίνιστος πυρετός
- Έντονος βήχας
- Συχνές πνευμονίες ή βρογχίτιδες
- Αίσθηση κόμβου ή ξένου σώματος στον τράχηλο
- Αίσθημα καύσου
- Ξηροστομία
- Μεταβολή της φωνής
- Τάση για εμετό
- Σιελόρροια
- Προβλήματα στην αντίληψη της γεύσης
- Δυσχέρεια λήψης ορισμένων τροφών

Άμεσες Ενδείξεις

- Παρατεταμένη χρονική διάρκεια λήψης τροφής
- Επίπονη κατάποση
- Αλλαγή της στάσης σώματος κατά τη λήψη τροφής
- Δυσχέρεια λήψης ορισμένων τροφών
- Υπολείμματα τροφής στη στοματική ή φαρυγγική κοιλότητα
- Αναγωγές
- Εισροφήσεις
- Βήχας κατά ή/ και μετά τη λήψη τροφής
- Παρατεταμένη χρονική διάρκεια λήψης τροφής
- Αδυναμία ελέγχου της τροφής ή και του σιέλου μέσα στο στόμα

- Διαφυγή βλωμού προς τη ρινική κοιλότητα

1.2.5. Αιτιολογικοί Παράγοντες Δυσφαγίας

Η δυσφαγία αποτελεί μία πολυπαραγοντική διαταραχή που οφείλεται σε ποικίλα ανατομικά, λειτουργικά και νευρολογικά αίτια (Bigenzahn, W., Denk, DM. , 2007). Ανάλογα με τις τοπικές εκδηλώσεις, γίνεται αναφορά σε στοματοφαρυγγική ή οισοφαγική δυσφαγία (Arnold & Nager, 1991). Και οι δύο μορφές μπορούν να επηρεάσουν η μία την άλλη. Έτσι, πρέπει επί συμπτώματος «δυσφαγίας», να αναλύεται όλη η καταποτική οδός από τη στοματική κοιλότητα μέχρι το στομάχο.

Η αιτιολογία των διαταραχών κατάποσης θα μπορούσε να μελετηθεί ανάλογα με τη περιοχή της βλάβης ως εξής (Bigenzahn, W.& Denk, DM., 2007):

I. Δομικές διαταραχές των οργάνων που συμμετέχουν στην κατάποση

- Φλεγμονές.
- Τραύματα ανώτερης αναπνευστικής ή πεπτικής οδού.
- Κακοήθεις νόσοι κεφαλής-τραχήλου.
- Θεραπευτικά επακόλουθα μετά από χειρουργικές επεμβάσεις, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία.
- Επεμβάσεις και νοσήματα της Αυχενικής Μοίρας της Σπονδυλικής Στήλης (Α.Μ.Σ.Σ.)
- Επεμβάσεις και νοσήματα θώρακα (ανευρύσματα αορτικού τόξου, έκτοπη υποκλείδια αρτηρία)
- Μακροχρόνια Διασωλήνωση
- Χείλειο-γνάθο-υπερώιο σχιστία
- Τραχειοοισοφαγικά συρίγγια
- Καντηριασμοί

- Εκκολπώματα
- Βρογχοκήλη
- Συστηματικά νοσήματα (σκληροδερμία, αμυλοείδωση, νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή)
- Νοσήματα του οισοφάγου (αποφρακτικά, νευρομυϊκά, παλινδρόμηση)

II. Νευρογενή Αίτια

a. Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

- Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
- Εκφυλιστικά νοσήματα (Αμυατροφική Πλευρική Σκλήρυνση, νόσος Parkinson)
- Πολλαπλή Σκλήρυνση
- Άνοια
- Νόσος Alzheimer
- Εγκεφαλίτιδα
- Πολιομυελίτιδα
- Σύνδρομο Επίκτητης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας (AIDS)
- Όγκοι οπίσθιου κρανιακού βόθρου
- Κρανιοεγκεφαλικές Κακώσεις
- Δηλητηριάσεις
- Παρενέργειες φαρμάκων (λ.χ. ηρεμιστικά, νευροληπτικά)
- Δυσπλασία Arnold-Chiari

b. Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

- Όγκοι βάσης κρανίου (χόνδρωμα, μηνιγγεώμα)
- Καρκινωματώδης μηνιγγίτιδα
- Μηνιγγίτιδα
- Σύνδρομο Guillain-Barre (πολυρριζίτιδα)
- Νευροπάθεια (διαβητική, αλκοολική)

c. Νευρομυϊκή Σύναψη

- Μυασθένεια Gravis
- Αλλαντίαση
- Σύνδρομο Eaton-Lambert

d. Μυς

- Δερματομυοσίτιδα
- Πολυμυοσίτιδα
- Ενδοκρινικές /μεταβολικές μυοπάθειες
- Μυοπάθειες
- Μυοτονίες
- Μυϊκές δυστροφίες

III. Ψυχογενή Αίτια

- Φαγοφοβία
- Διαταραχές σίτισης (βουλιμία, ψυχογενής ανορεξία)

1.2.6. Επιδημιολογία

Δεδομένου ότι στην Ελλάδα απουσιάζουν επίσημα δημογραφικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών κατάποσης, παρατίθενται στοιχεία προερχόμενα από τον αμερικανικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τις διαθέσιμες μελέτες, οι διαταραχές κατάποσης καταγράφονται περίπου στο 6% των νοσηλευόμενων ασθενών. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, το 61% των ασθενών που εισάγονται σε νοσοκομειακά κέντρα εμφανίζουν δυσφαγία (Anderson, K. K., & Arnold, P. M., 2013).

Περίπου το ήμισυ εξ 'αυτών χρήζουν λογοθεραπευτικής παρέμβασης, η οποία περιλαμβάνει τόσο τη διαδικασία της αξιολόγησης όσο και τη συμβουλευτική και θεραπευτική υποστήριξη. Στους ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις παρατεταμένη διάρκεια νοσηλείας, η συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών κατάποσης ανέρχεται περίπου στο 50%, ενώ το ένα τρίτο εξ 'αυτών παρουσιάζει επιπρόσθετες γνωσιακές διαταραχές, όπως σύγχυση και απώλεια προσανατολισμού. Τα συμπτώματα αυτά επιβαρύνουν σημαντικά τη σχέση λογοθεραπευτή-ασθενούς, καθώς καθιστούν δυσχερή τόσο τη κατανόηση και εφαρμογή οδηγιών όσο και την υλοποίηση θεραπευτικών τεχνικών (Carrau, R. et al., 2016).

Αποτελέσματα ερευνών στις Ηνωμένες Πολιτείες αναδεικνύουν ότι το 67% των ασθενών με τραχειοστομία ανέπτυξαν πνευμονία εντός 28 ημερών, ενώ παρόμοια επιπλοκή παρατηρήθηκε στο 59% των ασθενών με ενδοτραχειακή διασωλήνωση (Blot, F. et al., 2008). Επιπλέον, δυσφαγία παρουσιάζεται στο 50% των ατόμων που υπέστησαν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και έως στο 75% των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία με σκοπό την αντιμετώπισης του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (DePippo, K. et al, 1994; Ludin. A. et al, 2009).

Τα δεδομένα καταδεικνύουν ότι οι περισσότεροι άνθρωποι ενδέχεται να εμφανίσουν, σε κάποια χρονική στιγμή της ζωής τους, παροδικές δυσκολίες κατάποσης, συνήθως ως αποτέλεσμα λοιμώξεων που επηρεάζουν τον μηχανισμό κατάποσης. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 22% των ατόμων ηλικίας άνω των 50 ετών και έως το 40% των ατόμων άνω των 60 ετών παρουσιάζουν δυσφαγία (Howden, C. W., 2004). Επιπλέον, το 60% των παιδιών με σοβαρές κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, καθώς και ποσοστό που κυμαίνεται

μεταξύ 43% και 99% των παιδιών με εγκεφαλική παράλυση, αναπτύσσουν δυσφαγία (Reilly, S. et al., 1996).

Σημαντικός θεωρείται και ο ρόλος ψυχογενών παραγόντων ή άλλων οργανικών αιτιών, τα οποία παρεμποδίζουν την πρόσληψη και τη διαχείριση της τροφής. Υπολογίζεται ότι περίπου το 10% του πληθυσμού, κυρίως άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, βιώνουν μακροχρόνιες δυσκολίες κατάποσης (Brady, A. , 2008).

1.2.7. Δυσφαγία & Καρκίνος Κεφαλής και Τραχήλου

Η χειρουργική αντιμετώπιση , καθώς και η ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία κακοήθων όγκων της περιοχής Κεφαλής-Τραχήλου, δύναται να προκαλέσουν λειτουργικές βλάβες που συνεπάγονται σε σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής. Η μεταθεραπευτική αποκατάσταση επικεντρώνεται πρωτίστως στη λειτουργία της κατάποσης, ενώ περιλαμβάνει και δευτερεύουσες λειτουργίες όπως τη φώνηση και την άρθρωση. Ωστόσο, η αποκατάσταση της κατάποσης αναδεικνύεται συχνά ως η πλέον απαιτητική και χρονοβόρα διαδικασία.

Οι στοματοφαρυγγικές δυσφαγίες, οι οποίες εμφανίζονται έπειτα από κακοήθη νεοπλασμάτα της Κεφαλής-Τραχήλου και σχετίζονται με εισρόφηση, προκαλούνται , διαφοροποιούνται από τις νευρογενείς δυσφαγίες, καθώς προκαλούνται περιφερικά, μέσω δομικών αλλοιώσεων στις ανώτερες αναπνευστικές οδούς και στις οδούς της κατάποσης. Αιτιολογικοί παράγοντες για αυτού του είδους δυσφαγιών, μαζί με άλλα, αποτελούν:

- Εντόπιση, είδος και έκταση της εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου (παραδοσιακή χειρουργική ή χειρουργική με Laser, πρωτοπαθής σύγκλειση ή πλαστική με δημιουργία κρημνών).
- Λεμφαδενικός καθαρισμός τραχήλου
- Τραχειοτομία
- Βλάβες εγκεφαλικών νεύρων (V, VII, IX, X, XII) – προκαλούμενες μέσω του πρωτοπαθούς όγκου, μεταστάσεων στον τράχηλο ή των θεραπευτικών μέτρων.
- Ακτινοβολία

- Μακρόχρονη διασωλήνωση

Παρόλο που το είδος και η έκταση της ογκοχειρουργικής επέμβασης, η εντόπιση του όγκου και η δόση ακτινοβολίας σχετίζονται με τη πιθανότητα εμφάνισης λειτουργικών ελλειμμάτων, τα πρότυπα των διαταραχών ποικίλλουν και δεν είναι πάντα προβλέψιμα.

Για τον λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη κάθε φορά η διενέργεια βιντεοσκοπικής και βιντεοφλουοροσκοπικής αξιολόγησης. Έχει αποδειχθεί ότι, στις περισσότερες περιπτώσεις, δύο ή περισσότερες αιτίες συμβάλλουν στη δημιουργία εισρόφησης (Logermann, 1993), ενώ συχνά παρατηρούνται συνδυασμένα πρότυπα εισροφήσεων (Denk et al, 1997). Ως μέτρο εκτίμησης της λειτουργίας της κατάποσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η στοματοφαρυγγική αποτελεσματικότητα, όπως αυτή διαπιστώνεται βιντεοφλουοροσκοπικά (McConnel et al., 1994).

Η αποκατάσταση της κατάποσης βασίζεται κυρίως σε συντηρητικές-λειτουργικές θεραπευτικές παρεμβάσεις, ενώ δευτερευόντως ενδέχεται να απαιτηθούν χειρουργικές μέθοδοι αποκατάστασης. Οι βασικοί άξονες της λειτουργικής θεραπείας της κατάποσης μετά από ογκολογικές παθήσεις της περιοχής Κεφαλής-Τραχήλου είναι αντίστοιχοι με αυτούς που εφαρμόζονται στις νευρογενείς δυσφαγίες και επιλέγονται ανάλογα με την κλινική εικόνα της διαταραχής.

1.3.Ξηροστομία

Η ξηροστομία περιγράφεται ως η υποκειμενική αίσθηση ξηρότητας του στόματος (Millsop JW. et al., 2017). Η παρουσία φυσιολογικής υγρασίας στη στοματική κοιλότητα είναι σημαντική και εμπλέκεται σε αρκετές διαδικασίες, όπως η απομάκρυνση της τροφής, η προστασία των δοντιών με την απομάκρυνση των οξέων, η διευκόλυνση της διαδικασίας της κατάποσης και της πέψης (Wolff et al., 2017) .

Μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή σάλιου, εξαιτίας δυσλειτουργίας των σιελογόνων αδένων· στην περίπτωση αυτή χαρακτηρίζεται ως «αληθινή» ξηροστομία⁴. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις δεν παρατηρείται αντικειμενικά μειωμένη παραγωγή σάλιου. Η μορφή αυτή ονομάζεται «συμπτωματική» ή «ψευδο» ξηροστομία (Tanasiewicz, M., Hildebrandt, T., & Obersztyn, I. 2016)

Η ξηροστομία αποτελεί μία από τις συχνότερες παρενέργειες της ακτινοθεραπείας και συνδέεται κυρίως με την άμεση προσβολή των σιελογόνων αδένων, η οποία οδηγεί σε σιαλαδενίτιδα και σε σημαντική μείωση της σιαλικής έκκρισης. Η βαρύτητα του φαινομένου εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας καθώς και από τον όγκο του ιστού που εκτίθεται, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση του ιξώδους του σάλιου, γεγονός που επιτείνει το αίσθημα ξηρότητας.

1.3.1. Εμφάνιση & Συχνότητα Ξηροστομίας

Η ξηροστομία εντοπίζεται συνήθως εντός τεσσάρων εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας και μπορεί να παραμείνει για μεγάλο χρονικό διάστημα· σε κάποιες περιπτώσεις αναφέρεται σταδιακή βελτίωση ακόμη και δεκαοκτώ μήνες μετά (Mercadante V. et al., 2017). Η εν λόγω επιπλοκή επηρεάζει ουσιώδεις λειτουργίες, όπως η σίτιση, η κατάποση και η φώνηση, ενώ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, αφυδάτωσης και κοινωνικής απομόνωσης (Walsh, M. et al, 2023).

Το φαινόμενο αυτό επηρεάζει εκατομμύρια ασθενείς σε όλο το κόσμο. Η συχνότητά της εξαρτάται από τον εξεταζόμενο πληθυσμό και κυμαίνεται μεταξύ 12% και 30% (Glore RJ. Et al., 2009) με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους ηλικιωμένους (Villa, A., Connell, C. L., & Abati, S., 2014) και πιο αυξημένη παρουσία στις γυναίκες (Han, P. Et al., 2015).

Η ξηροστομία εκδηλώνεται με πληθώρα συμπτωμάτων, τα οποία διαφοροποιούνται ανάλογα με την αιτιολογία της (Crowder, S. L., et al., 2020). Μεταξύ αυτών, συγκαταλέγονται:

- Δυσσοσμία του στόματος
- Ρωγμές στα χείλη
- Επίπονη αίσθηση ξηρότητας στη περιοχή της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα
- Ερεθισμός των ούλων
- Τεριδονική καταστροφή
- Διαταραχές της γευστικής αντίληψης
- Δυσχέρεια στη μάσηση, τη κατάποση και την ομιλία
- Αίσθημα καύσου στη στοματική κοιλότητα
- Φλεγμονώδεις αλλοιώσεις της γλώσσας (γλωσσίτιδα)
- Στοματική καντιντίαση

Συνολικά, τα παραπάνω συμπτώματα επιδρούν αρνητικά στη στοματική υγεία και συνδέονται με σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ατόμων που βιώνουν το φαινόμενο της ξηροστομίας.

1.3.2. Αιτιολογικοί Παράγοντες

Η αιτιολογική θεώρηση της ξηροστομίας διακρίνεται σε δύο βασικές κατηγορίες: τα συστηματικά νοσήματα και τους τοπικούς αιτιολογικούς παράγοντες.

I. Συστηματικά Νοσήματα

- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Αυτοάνοσα Νοσήματα Θυρεοειδούς Αδένα (νόσος Graves, αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα)
- Σύνδρομο Sjögren
- Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
- Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

II. Λοιμώδεις Παράγοντες

- Ιός Epstein-Barr
- Ιός Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV)
- Ιός της Ηπατίτιδας C
- Φυματίωση
- Σαρκοείδωση

III. Τοπικοί Αιτιολογικοί Παράγοντες

- Λήψη συγκεκριμένων φαρμακευτικών ουσιών (αντικαταθλιπτικά, αντί-ψυχωσικά, ηρεμιστικά, αντί-παρκινσονικά, κυτταροτοξικά και αντί-νεοπλασματικά φάρμακα, οπιοειδή)
- Κάπνισμα
- Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
- Συστηματική πρόσληψη καφεΐνης

Ως εκ τούτου, η ξηροστομία αναδεικνύεται ως ένας σημαντικός παράγοντας που υποβαθμίζει την καθημερινή λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρά τη σαφή κλινική της σημασία, τα διαθέσιμα ερευνητικά δεδομένα αναφορικά με την επίπτωση, τη σοβαρότητα και τη χρονιότητα της ξηροστομίας είναι περιορισμένα, ετερογενή και συχνά αποσπασματικά. Ειδικότερα, απουσιάζει μια επαρκώς τεκμηριωμένη και συστηματικά οργανωμένη αποτύπωση του φαινομένου στον πληθυσμό ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου (ΚΚΤ).

2. Μεθοδολογία

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση αποσκοπεί στη διερεύνηση των επιπτώσεων της ξηροστομίας στην ποιότητα ζωής των ασθενών με Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου, καθώς και στην αξιολόγηση της συμβολής των πρόσφατων ερευνητικών δεδομένων στην κατανόηση και την αντιμετώπιση του φαινομένου. Παράλληλα, επιδιώκει να διερευνήσει ποιες παρεμβάσεις ή θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αξιολογηθεί και σε ποιο βαθμό συνδέονται με βελτίωση της ποιότητας ζωής, καθώς και τον τρόπο με τον οποίο τα υπάρχοντα δεδομένα ενισχύουν την κατανόηση του προβλήματος και υποστηρίζουν τη φροντίδα των ασθενών αυτών.

Υπό το πρίσμα των παραπάνω, η ανασκόπηση καθοδηγείται από τα ακόλουθα ερευνητικά ερωτήματα:

1. Ποιες είναι οι κύριες επιπτώσεις της ξηροστομίας στην καθημερινή λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου;
2. Ποιες θεραπευτικές ή υποστηρικτικές παρεμβάσεις έχουν αξιολογηθεί πρόσφατα για τη διαχείριση της ξηροστομίας σε αυτήν την ομάδα ασθενών;
3. Ποια είναι η αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων αυτών ως προς τη μείωση της ξηροστομίας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής;

2.1. Στρατηγική Αναζήτησης

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις 11/06/2025 στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus, έχοντας ως χρονικό περιορισμό συλλογής άρθρων των τελευταίων δέκα ετών. Οι φράσεις αναζήτησης περιλάμβαναν λέξεις-κλειδιά, οι οποίες συνδυάστηκαν με τη χρήση τελεστών Boolean ("AND", "OR") για τη βελτιστοποίηση της ακρίβειας και της έκτασης των αποτελεσμάτων. Οι βασικοί όροι που χρησιμοποιήθηκαν ήταν “xerostomia”, “dry mouth”, “head neck cancer” και “quality of life”.

Οι παραπάνω όροι εφαρμόστηκαν σε διάφορους συνδυασμούς, όπως για παράδειγμα “xerostomia” AND “head neck cancer” AND “quality of life”, προκειμένου να εντοπιστούν

μελέτες που εξετάζουν την εμφάνιση και τις επιπτώσεις της ξηροστομίας στον ογκολογικό πληθυσμό με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Οι ανασκοπήσεις κρίθηκε σκόπιμο να συμπεριληφθούν στην αναζήτηση με το σκεπτικό ότι μπορεί να περιέχουν αναφορές σε μελέτες που δεν είναι χαρακτηρισμένες ως κλινικές δοκιμές στις βάσεις δεδομένων.

2.2.Κριτήρια Ένταξης και Αποκλεισμού

Για την εξασφάλιση της εστίασης και της ομοιογένειας της ανασκόπησης εφαρμόστηκαν προκαθορισμένα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού. Συμπεριλήφθηκαν μελέτες που δημοσιεύθηκαν εντός της χρονικής περιόδου 2015 έως 2025, ήταν διαθέσιμες σε πλήρες κείμενο και είχαν δημοσιευθεί στην ελληνική ή αγγλική γλώσσα. Οι μελέτες αυτές έπρεπε να αφορούν αποκλειστικά ενήλικες ασθενείς με διάγνωση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου και να περιλαμβάνουν σαφή αναφορά στη ξηροστομία είτε ως πρωτεύον σύμπτωμα είτε ως επιπλοκή της θεραπευτικής αντιμετώπισης, κυρίως της ακτινοθεραπείας.

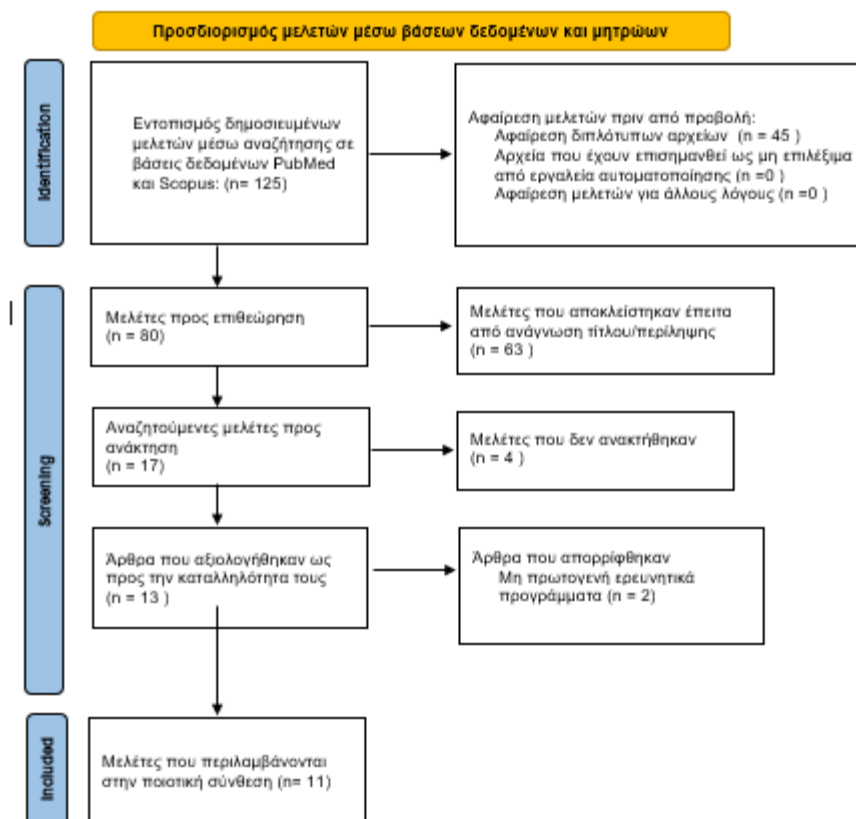
Έγινε αποδοχή τόσο πρωτογενών μελετών, ανεξαρτήτως μεθοδολογικής προσέγγισης (ποσοτική ή ποιοτική), όσο και συστηματικών ανασκοπήσεων. Αντιθέτως, αποκλείστηκαν έρευνες που εστίαζαν σε άλλες μορφές καρκίνου ή στον γενικό πληθυσμό χωρίς γενική αναφορά στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, καθώς και μελέτες οι οποίες δεν ανέφεραν την ξηροστομία ως παράγοντα ενδιαφέροντος. Επιπλέον, αποκλείστηκαν περιλήψεις συνεδριών, επιστολές προς τον εκδότη και άρθρα που δεν είχαν υποβληθεί σε διαδικασία αξιολόγησης από ομότιμους (peer review), ώστε να διασφαλιστεί η επιστημονική εγκυρότητα του υλικού που χρησιμοποιήθηκε στην ανασκόπηση.

2.3.Εξαγωγή και Ανάλυση Δεδομένων

Ολοκληρώνοντας τη διαδικασία επιλογής των μελετών, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή δεδομένων από τις δώδεκα μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Η εξαγωγή πραγματοποιήθηκε με μη αυτόματο τρόπο, έπειτα από προσεκτική ανάγνωση του πλήρους κειμένου κάθε μελέτης, με στόχο την καταγραφή και συγκριτική παρουσίαση βασικών πληροφοριών και ευρημάτων. Συγκεκριμένα, για κάθε μελέτη καταγράφηκαν στοιχεία όπως ο τίτλος, το έτος δημοσίευσης, η χώρα διεξαγωγής, ο σχεδιασμός της μελέτης, το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά του δείγματος, το είδος της παρέμβασης ή της θεραπευτικής προσέγγισης που εφαρμόστηκε, η μέθοδος αξιολόγησης της ξηροστομίας, καθώς και τα κύρια αποτελέσματα που αφορούν στη σοβαρότητα της ξηροστομίας και στις επιπτώσεις της στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε περιγραφικά, εστιάζοντας στη σύγκριση των επιμέρους μεθοδολογιών και ευρημάτων, καθώς και στην αναγνώριση κοινών θεματικών αξόνων και τάσεων στη σχετική βιβλιογραφία. Δεδομένου του μικρού αριθμού μελετών και της ετερογένειας των σχεδιασμών, δεν πραγματοποιήθηκε ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων (μετα-ανάλυση).

Εντοπίστηκαν στο σύνολο 125 μελέτες πληρώντας τα βασικά κριτήρια αναζήτησης, οι οποίες μειώθηκαν σε 80 έπειτα από αφαίρεση των διπλότυπων. Από αυτές οι 63 απορρίφθηκαν μετά από πρώτη ανάγνωση των περιλήψεών τους, αφήνοντας 17 άρθρα προς πλήρη ανάγνωση. Έξι εξ 'αυτών απορρίφθηκαν λόγω μη διαθεσιμότητας του πλήρους κειμένου και διότι δεν αποτελούσαν πρωτογενή ερευνητικά έργα. Τελικώς, συμπεριλήφθηκαν ένδεκα μελέτες στην παρούσα ανασκόπηση. Η συνολική πορεία της επιλογής των μελετών πρόκειται να αποτυπωθεί στο διάγραμμα ροής PRISMA (Page, M. J. et al., 2021).



Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Εικόνα 6. Διάγραμμα Ροής PRISMA. Πηγή: Page, M. J. et al., 2021

2.4.Αξιολόγηση Ποιότητας Μελετών

Στη παρούσα ανασκόπηση, δεν πραγματοποιήθηκε επίσημη αξιολόγηση της μεθοδολογικής ποιότητας των μελετών με τη χρήση εξειδικευμένων εργαλείων, όπως το Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool, το ROBIS ή άλλο εργαλείο αξιολόγησης κινδύνου μεροληψίας. Ο λόγος της επιλογής αυτής σχετίζεται με τη φύση και τον σκοπό της εργασίας, η οποία εστιάζει κυρίως στην καταγραφή των σύγχρονων ερευνητικών δεδομένων σχετικά με τη διαχείριση της ξηροστομίας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, χωρίς να επιδιώκεται η στατιστική σύγκριση ή η ποσοτική σύνθεση των αποτελεσμάτων.

Ωστόσο, κατά την ανάλυση των μελετών λήφθηκαν υπόψη βασικά ποιοτικά χαρακτηριστικά, όπως ο σχεδιασμός της έρευνας, το μέγεθος του δείγματος, η σαφήνεια της περιγραφής των παρεμβάσεων και η αξιοπιστία των εργαλείων μέτρησης της ξηροστομίας, με στόχο τη διαμόρφωση μιας τεκμηριωμένης ερμηνείας των ευρημάτων.

2.5.Ηθικά Ζητήματα

Η παρούσα εργασία αποτελεί συστηματική ανασκόπηση βιβλιογραφικών πηγών και δεν περιλαμβάνει συλλογή πρωτογενών δεδομένων ή άμεση συμμετοχή ανθρώπινων υποκειμένων. Ως εκ τούτου, δεν απαιτήθηκε έγκριση από επιτροπή δεοντολογίας ή άλλου είδους θεσμική άδεια. Όλες οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι δημοσιευμένες σε έγκριτα επιστημονικά περιοδικά και ήταν διαθέσιμες μέσω των ακαδημαϊκών βάσεων δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν. Κατά την ανασκόπηση τηρήθηκαν οι αρχές της ακαδημαϊκής δεοντολογίας και αποδόθηκαν οι κατάλληλες βιβλιογραφικές αναφορές σε κάθε περίπτωση.

3. Αποτελέσματα

Οι περισσότερες εκ των μελετών που αναλύθηκαν αποτέλεσαν πρωτογενείς ποσοτικές, με δύο να αποτελούν συστηματικές ανασκοπήσεις. Συνολικά, συμπεριλήφθηκαν χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, η Ινδία, η Κίνα, η Ταϊλάνδη, η Μαλαισία και το Ηνωμένο Βασίλειο. Παρουσιάστηκαν αρκετές μέθοδοι παρέμβασης για τη μείωση της ξηροστομίας, με πέντε εξ' αυτών να αποτελούν παρεμβατικές, οι επόμενες τρεις να εστιάζουν σε μη φαρμακολογικές πρακτικές και οι υπόλοιπες να πραγματοποιούν σύγκριση μορφών ακτινοθεραπείας. Τα κύρια ευρήματα των περιληφθέντων ερευνών συνοψίζονται στους πίνακες 3 και 4.

Συγγραφέας και Έτος Δημοσίευσης	Τίτλος Μελέτης	Χώρα Διεξαγωγής	Τύπος Μελέτης	Δείγμα / Πληθυσμός	Μέθοδος Αξιολόγησης	Παρέμβαση	Κύρια Ευρήματα
Cohen et al. (2024)	Acupuncture for Chronic Radiation-Induced Xerostomia in Head and Neck Cancer	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή	258 ενήλικες με Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου	Ερωτηματολόγιο Ξηροστομίας (XQ) και σιελομετρία ανά 4 εβδομάδες	Πραγματικός Βελονισμός vs Εικονικός Βελονισμός vs Στοματική Υγιεινή	Σημαντική μείωση της ξηροστομίας και βελτίωση ποιότητας ζωής στην ομάδα βελονισμού, κυρίως έως την 12 ^η εβδομάδα. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.
Garcia et al. (2019)	Effect of True and Sham Acupuncture on Radiation-Induced Xerostomia Among Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής & Κίνα	Τυχαιοποιημένη Κλινική Δοκιμή	339 ασθενείς με Καρκίνο του Στοματοφάρυγγα ή του Ρινοφάρυγγα	Σιελομετρία & Ερωτηματολόγιο Ξηροστομίας	Πραγματικός Βελονισμός vs Εικονικός Βελονισμός vs Στοματική Υγιεινή	Σημαντική μείωση της ξηροστομίας στην ομάδα του πραγματικού βελονισμού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, με χαμηλότερη συχνότητα κλινικά σημαντικής ξηροστομίας μετά από ένα έτος.

Salimi et al. (2021)	Trans-cutaneous electrical nerve stimulation to treat dry mouth (xerostomia) following radiotherapy for head and neck cancer. A systematic review	Ηνωμένο Βασίλειο	Συστηματική Ανασκόπηση	5 μελέτες	Σιελομετρία με ή χωρίς Halitus	Διαδερμική Ηλεκτρική Νευρική Διέγερση (TENS)	Όλες οι μελέτες ανέφεραν αυξημένη παραγωγή σάλιου. Το TENS φάνηκε πιο αποτελεσματικό από την πιλοκαρπίνη λόγω μικρότερης τοξικότητας. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.
Lakshman et al. (2015)	Evaluation of effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on salivary flow rate in radiation induced xerostomia patients: a pilot study	Ινδία	Πρωτογενής Ποσοτική Μελέτη	40 άτομα- 30 ασθενείς με Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου & 10 υγιή άτομα	Σιελομετρία	Διαδερμική Ηλεκτρική Νευρική Διέγερση (TENS)	Η θεραπεία TENS έδειξε περιορισμένη αποτελεσματικότητα στην ενίσχυση της σιελογόρροιας, με στατιστικά σημαντικές διαφορές μόνο σε ορισμένα χρονικά σημεία. Δρα καλύτερα σε περιπτώσεις μερικής λειτουργίας σιελογόνων αδένων και να είναι πιο αποτελεσματική όταν εφαρμόζεται ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία.
Iovoli et al. (2020)	Two- Versus Four-Times Weekly Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment of Radiation-Induced Xerostomia: A Pilot Study	Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής	Πρωτογενής Ποσοτική Μελέτη	30 ασθενείς με Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου (15 θεραπεία δύο φορές εβδομαδιαίως για 12 εβδομάδες, 15 θεραπεία τέσσερις φορές εβδομαδιαίως για 6 εβδομάδες.)	Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής σχετικά με τη Ξηροστομία	Διαδερμική Ηλεκτρική Νευρική Διέγερση Τύπου Βελονισμού (ALTENS)	Η ποιότητα ζωής των συμμετεχόντων βελτιώθηκε σημαντικά και στις δύο ομάδες, αναδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα της μεθόδου.
Jiang et al. (2022)	Effects of an integrated supportive program on xerostomia and saliva characteristics in patients with head and neck cancer radiated with a low	Κίνα	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη	79 ενήλικες με Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου (40 παρέμβαση, 39 έλεγχος)	Ερωτηματολόγιο Ξηροστομίας (XQ) και σιελομετρία με μη διεγερμένη μέθοδο	Εκπαίδευση στοματικής υγιεινής, ασκήσεις αρθρωτών, μαλάξεις σιελογόνων αδένων	Στατιστικά σημαντική βελτίωση της ξηροστομίας και της σιελογόνου ροής στους 12 μήνες στην ομάδα παρέμβασης.

	dose to the major salivary glands: a randomized controlled trial						
Lam-Ubol et al. (2021)	Efficacy of gel-based artificial saliva on Candida colonization and saliva properties in xerostomic post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial	Ταϊλάνδη	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη	72 ασθενείς με Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (37 ομάδα παρέμβασης, 35 ομάδα ελέγχου)	Σιελομετρία	Εφαρμογή στοματικού ενυδατικού τζελ ως υποκατάστατο του σάλιου vs στοματικό τζελ εμπορίου	Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκευασμάτων, καθώς σημειώθηκε αυξημένη παραγωγή σάλιου και στις δύο ομάδες έως και 2 μήνες μετά τη παρέμβαση.
Marimuthu et al. (2021)	Saliva substitute mouthwash in nasopharyngeal cancer survivors with xerostomia: a randomized controlled trial	Μαλαισία	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Μελέτη	94 ασθενείς με Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου, χωρισμένοι ισομερώς σε ομάδα παρέμβασης και ελέγχου	Ερωτηματολόγιο Ξηροστομίας & Σιελομετρία	Υποκατάστατο σάλιου vs εικονικό φάρμακο, και τα δύο σε μορφή στοματικού διαλύματος	Η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε σημαντική βελτίωση στη παραγωγή μη διεγερμένου σάλιου σε χρονικό διάστημα ενός μήνα έπειτα της παρέμβασης.

Sahoo et al. (2023)	A Prospective Cohort Study Analyzing Radiation-Induced	Ινδία
---------------------	--	-------

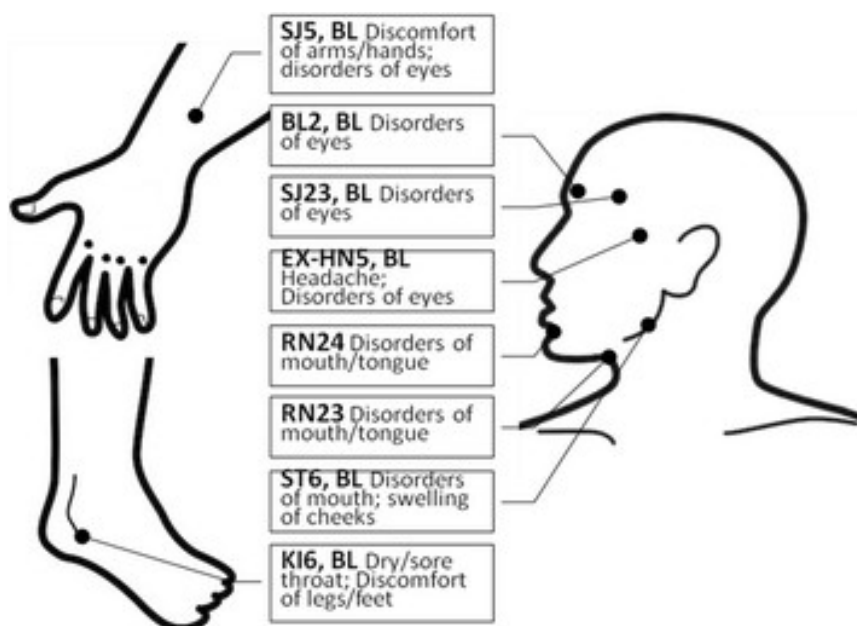
Πίνακας 3. Σύνοψη Κύριων Ευρημάτων των Αναλυθέντων Μελετών.

	Xerostomia and Quality of Life of Head and Neck Cancer Patients Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy and 3D Conformal Radiotherapy Techniques at a Tertiary Cancer Center in Eastern India			Κεφαλής και Τραχήλου	ερωτηματολόγιο ΧεQOL		ποιότητα ζωής, μικρότερη ένταση ξηροστομίας και υψηλότερη σιελογόνος ροή σε σχέση με την 3DCRT. Οι διαφορές επιβεβαιώθηκαν και στο σπινθηρογράφημα.
DE Felice et al. (2020)	Xerostomia and Clinical Outcomes in Definitive Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) Versus Three-dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis.	Ιταλία	Συστηματική Ανασκόπηση	3 μελέτες	Ερωτηματολόγιο Βαθμονόμησης Ξηροστομίας	Σύγκριση IMRT και 3DCRT	Όλες οι μελέτες ανέφεραν μείωση των συμπτωμάτων ξηροστομίας με τη χρήση της IMRT.
Zheng et al. (2021)	Effect of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy on parotid gland function and quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma	Κίνα	Πρωτογενής Ποσοτική Μελέτη	96 ασθενείς με Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου, χωρισμένοι ισομερώς σε δύο ομάδες	Ερωτηματολόγιο Ξηροστομίας & Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής	Σύγκριση IMRT και 3DCRT	Η ομάδα που δέχθηκε ακτινοθεραπεία IMRT σημείωσε μείωση της ξηροστομίας και βελτίωση της ποιότητας ζωής σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε 3DCRT.

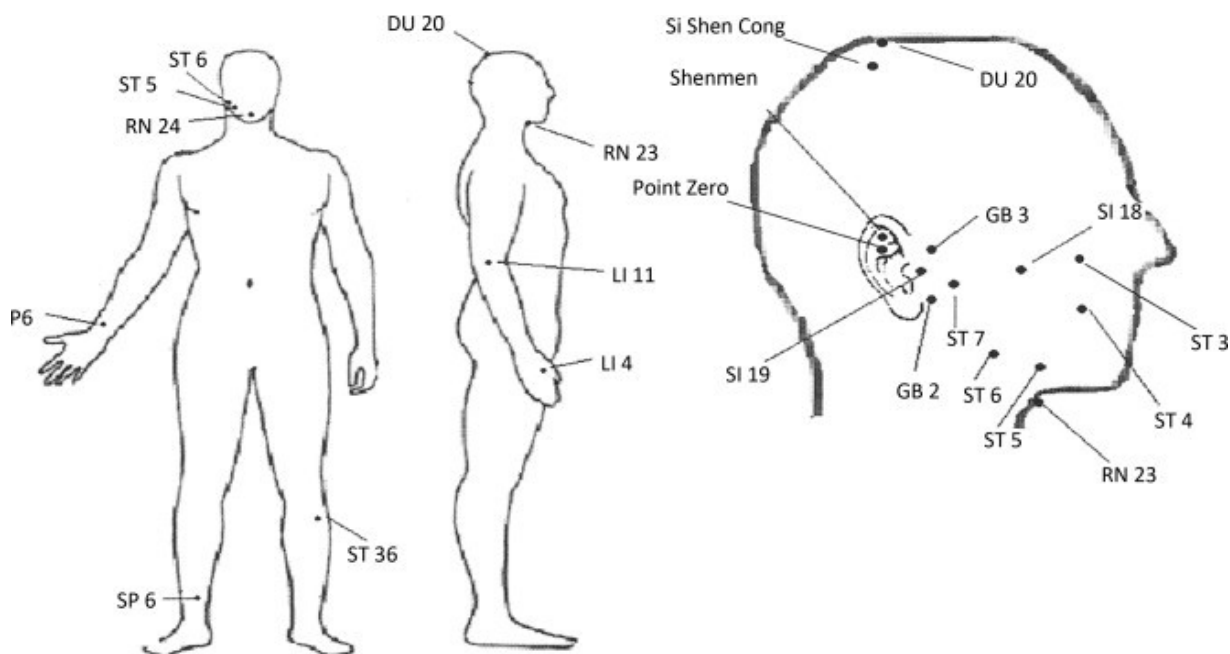
Πίνακας 4. Σύνοψη Κύριων Ευρημάτων των Αναλυθέντων Μελετών.

3.1. Βελονισμός

Ο βελονισμός αποτελεί μια διαχρονική μέθοδο ιατρικής παρέμβασης, με ορισμένες έρευνες να έχουν διαπιστώσει τη αποτελεσματικότητα της προσέγγισης αυτής στην διαχείριση της ξηροστομίας. Περιλαμβάνει την ακριβή εισαγωγή βελονών σε ορισμένα σημεία του προσώπου, με στόχο τη διέγερση της σιελικής απόκρισης (Chan et al., 2017). Τα σημεία αυτά μπορεί διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη, ωστόσο στις περισσότερες ακολουθείται ένα συγκεκριμένο πρότυπο, βασισμένο στην κλασσική θεωρία της παραδοσιακής κινέζικης ιατρικής (Deng L. et al., 2003).



Εικόνα 7. Τυχαιοποιημένα Σημεία Εφαρμογής Βελονισμού. Πηγή: Jiang, Q., Zhang, H., Pang, R., Chen, J., Liu, Z., & Zhou, X. (2017)



Εικόνα 8. Τυχαιοποιημένα Σημεία Εφαρμογής Βελονισμού. Πηγή: Homb, K. A., Wu, H., Tarima, S., & Wang, D. (2014)

Επιλέχθηκαν δύο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, με στόχο την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της συγκεκριμένης μεθόδου. Και στις δύο μελέτες η τεχνική συγκρίθηκε με εικονικό βελονισμό, ενώ η αξιολόγηση των ευρημάτων πραγματοποιήθηκε μέσω σιελομετρίας και χορήγησης ερωτηματολογίων ξηροστομίας. Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν ισομερώς σε τρεις ομάδες, εκ των οποίων οι δύο αντιστοιχούσαν στις ομάδες παρέμβασης πραγματικού και εικονικού βελονισμού και η τρίτη στην ομάδα ελέγχου. Στη μελέτη των Garcia και συνεργατών (92), η μελέτη διεξήχθη σε δύο ερευνητικά κέντρα στην Αμερική και τη Κίνα.

Τα πρωτόκολλα διέφεραν μεταξύ των μελετών. Στη μελέτη των Cohen και συνεργατών (91), οι ομάδες βελονισμού έλαβαν δύο συνεδρίες εβδομαδιαίως για διάστημα ενός μήνα, ενώ οδηγίες στοματικής υγιεινής να δίνονται σε όλους τους συμμετέχοντες. Στην ένδειξη ήπιας ανταπόκρισης, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να συνεχίσουν τη θεραπεία με την ίδια συχνότητα για επιπλέον τέσσερις εβδομάδες, ενώ σε η θεραπεία διακόπηκε σε όσους εμφάνισαν μηδενική, μερική ή και πλήρη απόκριση. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν κατά την έναρξη της παρέμβασης, και πραγματοποιούνταν εκ νέου ανά τέσσερις εβδομάδες, με τη συνολική διάρκεια της να ανέρχεται σε είκοσι έξι εβδομάδες.

Στη μελέτη των Garcia και συνεργατών (92), οι ομάδες παρέμβασης υποβλήθηκαν σε βελονισμό τρεις φορές εβδομαδιαίως, σε συνδυασμό με τις ημέρες ακτινοθεραπείας, με συνολική διάρκεια επτά εβδομάδων. Η ομάδα ελέγχου έλαβε την τυπική φροντίδα, η οποία περιλάμβανε οδηγίες σχετικά με τη στοματική υγιεινή. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης, κατά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας και κατά την τρίμηνη, εξάμηνη και ετήσια συνεδρία παρακολούθησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονταν σε κάθε επίσκεψη, ανεξαρτήτως συσχέτισης με τη θεραπεία βελονισμού.

Συνολικά, και οι δύο μελέτες κατέδειξαν αυξημένη παραγωγή σάλιου στις ομάδες πραγματικού βελονισμού. Οι Cohen και συνεργάτες (91) παρατήρησαν σημαντική βελτίωση τόσο της σιελικής παραγωγής όσο και της ποιότητας ζωής κατά τις πρώτες δώδεκα εβδομάδες, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού βελονισμού και την ομάδα ελέγχου. Στην εικοστή έκτη εβδομάδα, η διαφορά αυτή δεν διατηρήθηκε, γεγονός που αποδόθηκε από τους ερευνητές σε πιθανή βραχυπρόθεσμη επίδραση του βελονισμού και στην ανάγκη συνέχισης της θεραπείας.

Οι Garcia και συνεργάτες (92) ανέφεραν σημαντική μείωση των συμπτωμάτων ξηροστομίας στην ομάδα πραγματικού βελονισμού κατά τη διάρκεια ενός έτους μετά τη θεραπεία. Σε δευτερεύουσα ανάλυση, με ομαδοποίηση των δύο ομάδων βελονισμού, καταγράφηκε συνολική βελτίωση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, με τις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου να παρουσιάζουν προοδευτική βελτίωση, αν και ο ρυθμός βελτίωσης μειωνόταν με τη πάροδο του χρόνου.

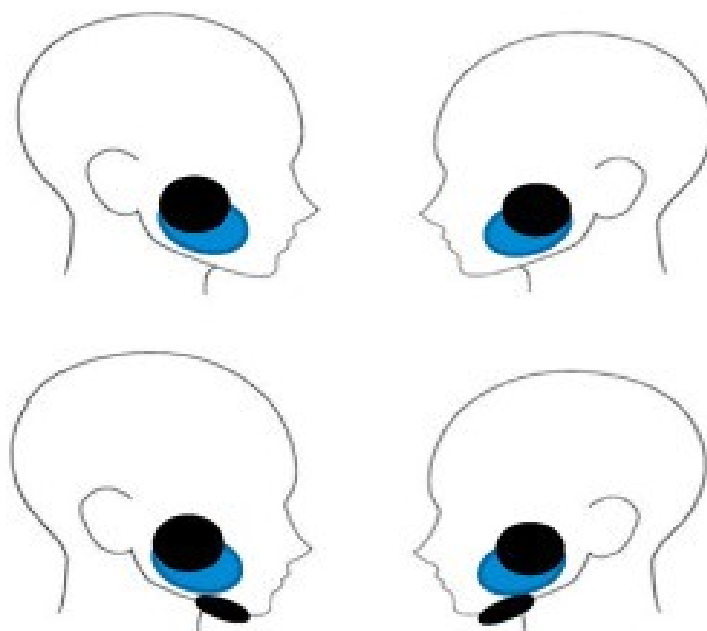
Επιπλέον, η σύγκριση μεταξύ των δύο ιδρυμάτων διεξαγωγής της μελέτης ανέδειξε ανομοιογένεια των αποτελεσμάτων. Στις Ηνωμένες Πολιτείες παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πρόοδος στην ομάδα εικονικού βελονισμού, ενώ οι ομάδες πραγματικού βελονισμού και ελέγχου εμφάνισαν οριακές διαφορές στις βαθμολογίες των ερωτηματολογίων.

3.2. Διαδερμική Ηλεκτρική Διέγερση

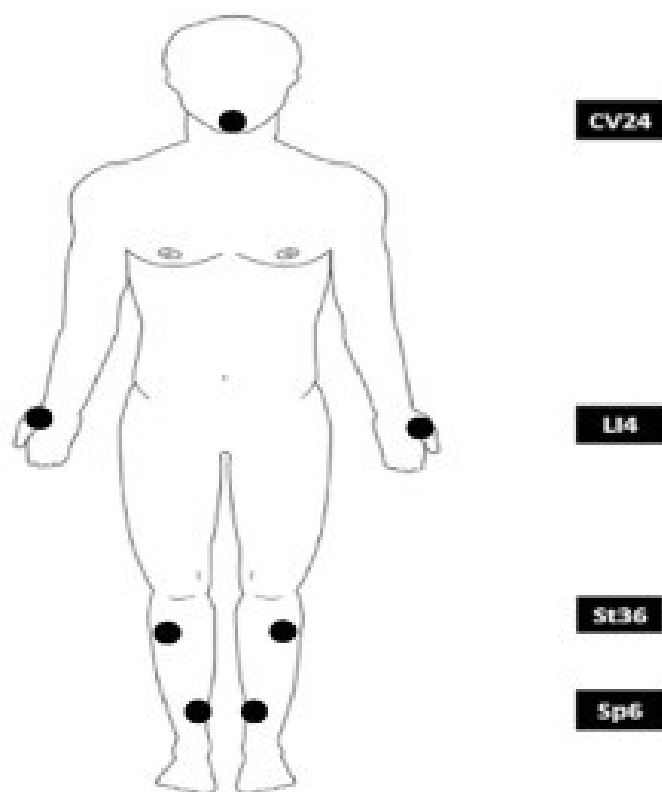
Η διαδερμική ηλεκτρική διέγερση (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation – TENS) αποτελεί μία ελάχιστά διαδεδομένη μέθοδο διαχείρισης της ξηροστομίας. Η κλασσική της μορφή υφίσταται ως μία μη-επεμβατική τεχνική η οποία μεταφέρει ηλεκτρικό ρεύμα με παλμικό ρυθμό μέσω της επιφάνειας του δέρματος. Συνήθης στόχος της εφαρμογής αυτής είναι η ενεργοποίηση των υποκείμενων νευρικών δομών, με σκοπό την επαγωγή των φυσιολογικών μηχανισμών που οδηγούν στην ανακούφιση του πόνου (Aggarwal H et al., 2015).

Η μέθοδος αυτή μπορεί να εξειδικευτεί, συνδυάζοντας την με την τεχνική του βελονισμού. Η μέθοδος ALTENS (Acupuncture-Like Transcutaneous Nerve Stimulation) , η οποία βασίζεται στην κινεζική ιατρική, χρησιμοποιεί επιφανειακά ηλεκτρόδια τοποθετημένα σε σημεία βελονισμού και εφαρμόζει ισχυρότερη, λιγότερο εθιστική διέγερση χαμηλότερης συχνότητας, σε σύγκριση με τη κλασσική θεραπεία.

Τα σημεία διέγερσης διαφέρουν σε κάθε μέθοδο. Στη κλασσική μέθοδο, η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων γίνεται πάνω από τους μείζονες σιελογόνους αδένες, με ορισμένες έρευνες να προσθέτουν διέγερση αμφοτερόπλευρα στον παρωτιδικό αδένα, αλλά και πάνω από τον υπογνάθιο αδένα. Αντιθέτως, στη προσέγγιση ALTENS τα ενεργά ηλεκτρόδια τοποθετούνται αμφοτερόπλευρα στα άνω και κάτω άκρα των ασθενών, με ένα ανενεργό ηλεκτρόδιο να τοποθετείται στο πηγούνι.



Εικόνα 9. Σημεία Διέγερσης Θεραπείας TENS. Πηγή: Salimi, F. et al., 2021



Εικόνα 10. Εικόνα 9. Σημεία Διέγερσης Θεραπείας ALTENS. Πηγή: Salimi, F. et al., 2021

Επιλέχθηκαν τρεις μελέτες, εκ των οποίων δύο ήταν πρωτογενείς ποσοτικές έρευνες και μία συστηματική ανασκόπηση. Η συνολική διάρκεια διέγερσης και θεραπείας ποικίλλει μεταξύ των μελετών. Οι Lakshman και συνεργάτες (97), χωρίζοντας την ομάδα παρέμβασης σε τρεις υπό-ομάδες, εφάρμοσαν διαφορετικά πρωτόκολλα σε καθεμία. Η πρώτη υπό-ομάδα (S1a) υποβλήθηκε σε θεραπεία TENS παράλληλα με την ακτινοθεραπεία, εφαρμόζοντας τη μέθοδο κατά την έναρξη, την τρίτη και την έκτη εβδομάδα, καθώς και ένα μήνα μετά από την ολοκλήρωση της θεραπείας. Το πρωτόκολλό της δεύτερης υπό-ομάδας (S1b) προέβλεπε καθημερινή εφαρμογή της TENS καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, ενώ η τρίτη (S2) υπό-ομάδα περιλάμβανε ασθενείς που είχαν ολοκληρώσει τη θεραπεία τους πριν την ένταξή τους στη μελέτη.

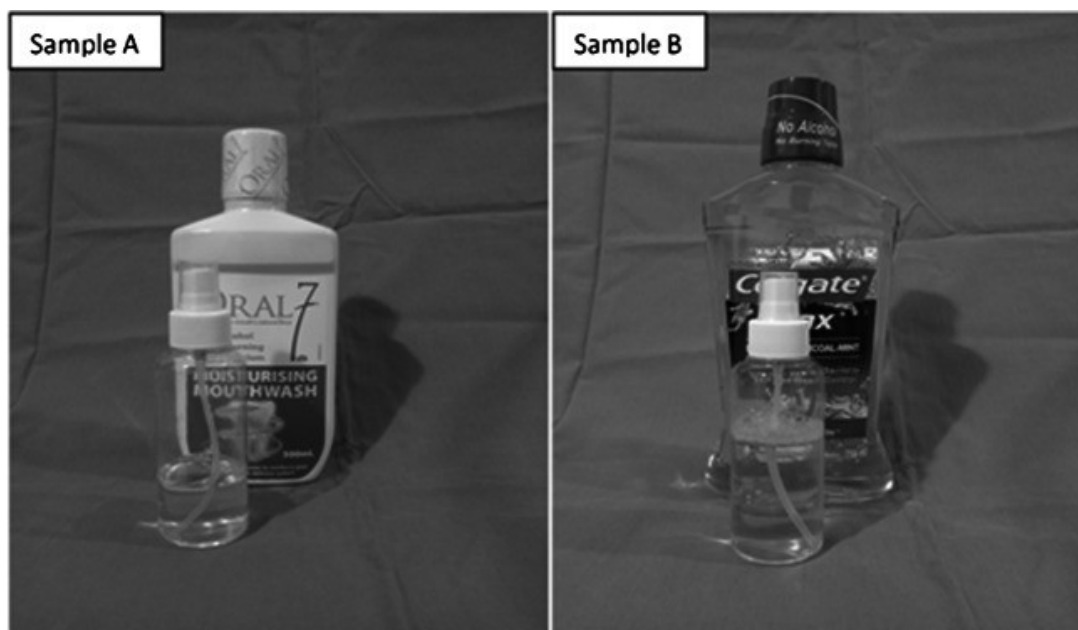
Οι Ionoli Aj και συνεργάτες (98), κατένειμαν ίσομερώς τους συμμετέχοντες και τους υπέβαλαν σε θεραπεία ALTENS με δύο διαφορετικά πρωτόκολλα. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν είκοσι τέσσερις συνεδρίες διάρκειας είκοσι λεπτών, με τη μία ομάδα να πραγματοποιεί δύο συνεδρίες εβδομαδιαίως για δώδεκα εβδομάδες, ενώ η άλλη υποβαλλόταν σε τέσσερις συνεδρίες εβδομαδιαίως για διάστημα έξι εβδομάδων. Στη συστηματική ανασκόπηση τους, οι Salimi και συνεργάτες (96) ανέφεραν πως ορισμένα πρωτόκολλα προϋπέθεταν καθημερινή εφαρμογή για έως έξι μηνών έπειτα της ακτινοθεραπείας, ενώ τα περισσότερα προέβλεπαν δύο συνεδρίες εβδομαδιαίως για τουλάχιστον ένα μήνα. Η βασική μέθοδος αξιολόγησης των αποτελεσμάτων ήταν η σιελομετρία, με μόνο μια εκ των μελετών να χρησιμοποιεί υποκειμενική μέθοδο μέτρησης.

Συνολικά οι περισσότερες μελέτες ανέδειξαν σημαντική βελτίωση της ξηροστομίας. Οι Salimi και συνεργάτες (96) κατέγραψαν αυξημένη παραγωγή σάλιου, σε σύγκριση με φαρμακευτικές μεθόδους, όπως η ενέσιμη πιλοκαρπίνη, με τις περισσότερες μελέτες να αναφέρουν έως και διπλάσια ποσότητα έπειτα από τη παρέμβαση. Οι Lakshman και συνεργάτες (97), ανέφεραν διαφοροποιήσεις των αποτελεσμάτων μεταξύ ομάδων και μετρήσεων. Σε σύγκριση μεταξύ των δύο πρώτων υπό-ομάδων παρέμβασης, παρατηρήθηκε βελτίωση κατά τους επανελέγχους με τις τιμές ωστόσο να μην είναι σταθερές. Οι Ionoli Aj και συνεργάτες (98), διαπίστωσαν σταδιακή βελτίωση των τιμών του ερωτηματολογίου και στις δύο ομάδες παρέμβασης, αναδεικνύοντας ωστόσο μεγαλύτερη βελτίωση στο πιο εντατικό πρωτόκολλο.

3.3.Μη Φαρμακολογικές Προσεγγίσεις

Η αντιμετώπιση της ξηροστομίας έχει μελετηθεί κυρίως μέσω φαρμακευτικών παρεμβάσεων. Οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις παραμένουν περιορισμένες, με ορισμένες έρευνες να επισημαίνουν την έλλειψη επαρκών δεδομένων στον συγκεκριμένο τομέα. Οι οδηγίες στοματικής φροντίδας, καθώς και οι ήπιες μαλάξεις των μείζονων σιελογόνων αδένων σε ηλικιωμένο πληθυσμό, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές στη βελτίωση των συμπτωμάτων ξηροστομίας, μέσω της αύξησης της αιματικής ροής και της ενίσχυσης της δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού συστήματος (López-Jornet P. et al., 2014) (Okuma N et al., 2017).

Επίσης, έχουν προταθεί διάφορες καταπραϋντικές θεραπείες, όπως λιπαντικά βλεννογόνου, υποκατάστατα σάλιου και διεγερτικά σάλιου, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν αρκετά δεδομένα για τη κλινική τους αποτελεσματικότητα στη μείωση των συμπτωμάτων της ξηροστομίας. Επιλέχθηκαν στο σύνολο τρεις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, με δύο εξ'αυτών να αναφέρονται σε παρεμβάσεις που χρησιμοποιούν το υποκατάστατο σάλιο με σκοπό την ενίσχυση της σιελικής παραγωγής. Η τελευταία αναφέρονταν σε ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα παρέμβασης, που περιέχει τεχνικές πολυπαραγοντικής στοματικής φροντίδας.



Εικόνα 11. Δείγματα που χρησιμοποιήθηκαν σε μία εκ των μελετών (Marimuthu et al., 2021) . Αριστερά: Υποκατάστατο/διεγερτικό σάλιου Δεξιά: Κοινό Εμπορικό Στοματικό διάλυμα

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας βασίστηκε σε υποκειμενικές και σε αντικειμενικές μετρήσεις. Σε όλες τις μελέτες πραγματοποιήθηκε ισομερής κατανομή των συμμετεχόντων σε ομάδες παρέμβασης και ελέγχου, με διαφοροποιήσεις ωστόσο στα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα. Οι Lam-Ubol και συνεργάτες (97), με στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ενός υποκατάστατου σάλιου, το συνέκριναν με εμπορικά διαθέσιμο τεχνητό σάλιο σε μορφή γέλης. Και στις δύο ομάδες εφαρμόστηκε πρωτόκολλο χρήσης έξι φορές ημερησίως για χρονικό διάστημα δύο μηνών.

Οι Marimuthu και συνεργάτες (98) χορήγησαν στην ομάδα παρέμβασης υποκατάστατο σάλιου, ενώ η ομάδα ελέγχου έλαβε εικονικό φάρμακο σε μορφή εμπορικού στοματικού διαλύματος. Και τα δύο σκευάσματα διατίθεντο σε φιαλίδιο ψεκασμού. Σε όλους τους ασθενείς εφαρμόστηκαν δύο ψεκασμοί, τρεις φορές ημερησίως, για διάρκεια τεσσάρων εβδομάδων. Για τη διασφάλιση της συμμόρφωσης των συμμετεχόντων και την καταγραφή πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, πραγματοποιούνταν εβδομαδιαίες τηλεφωνικές συνεδρίες παρακολούθησης.

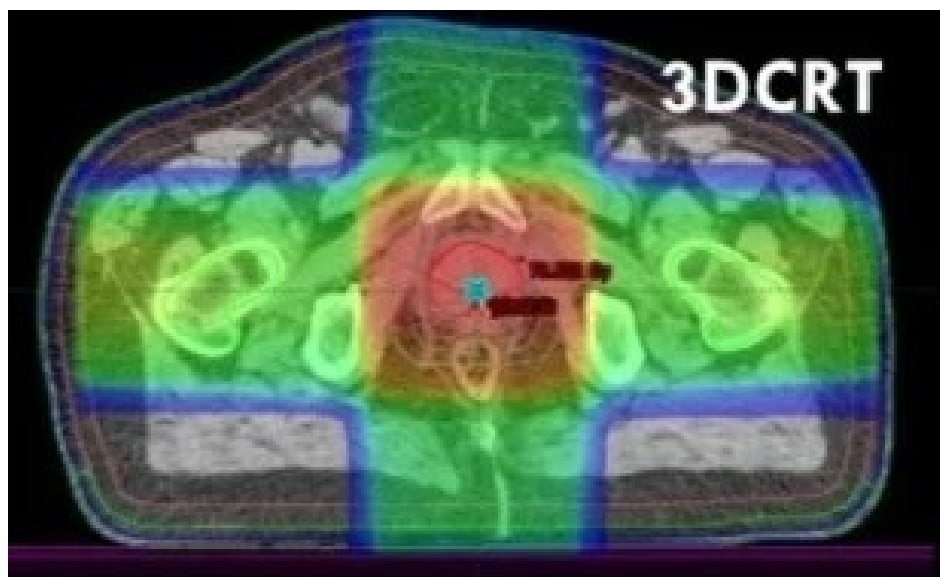
Οι Jiang και συνεργάτες (96), εφάρμοσαν ολοκληρωμένο πρόγραμμα παρέμβασης ου περιλάμβανε τεχνικές πολυπαραγοντικής στοματικής φροντίδας, με στόχο την εκτίμηση της συχνότητας και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων ξηροστομίας. Το πρόγραμμα διαρθρώθηκε σε τρεις φάσεις, ενώ οι συμμετέχοντες διαχωρίστηκαν σχεδόν ισομερώς σε ομάδα παρέμβασης και ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε εκπαίδευση στο πρωτόκολλο, το οποίο περιλάμβανε ειδικά σχεδιασμένες ασκήσεις ενδυνάμωσης των στοματικών μυών, ήπιες μαλάξεις των μείζονων σιελογόνων αδένων και τυπική στοματική υγιεινή.

Συνολικά, όλες οι μελέτες ανέδειξαν βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι Jiang και συνεργάτες (96) ανέφεραν σημαντική βελτίωση στην ομάδα παρέμβασης κατά την ετήσια συνεδρία επανελέγχου, εύρημα που αποτυπώθηκε τόσο στις τιμές της κλίμακας σοβαρότητας όσο και στις βαθμολογίες του ερωτηματολογίου. Οι Lam-Ubol και συνεργάτες (97) παρατήρησαν αυξητική τάση του ρυθμού παραγωγής σάλιου και στις δύο ομάδες κατά τους δύο μήνες παρέμβασης, με την ομάδα ελέγχου να παρουσιάζει στατιστικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι Marimuthu και συνεργάτες (98) κατέγραψαν βελτίωση της ξηροστομίας στο χρονικό ορόσημο των τεσσάρων εβδομάδων στην ομάδα παρέμβασης,

γεγονός που επιβεβαιώνεται από τις σιελομετρικές μετρήσεις, οι οποίες ανέδειξαν έως και διπλάσια παραγωγή σάλιου.

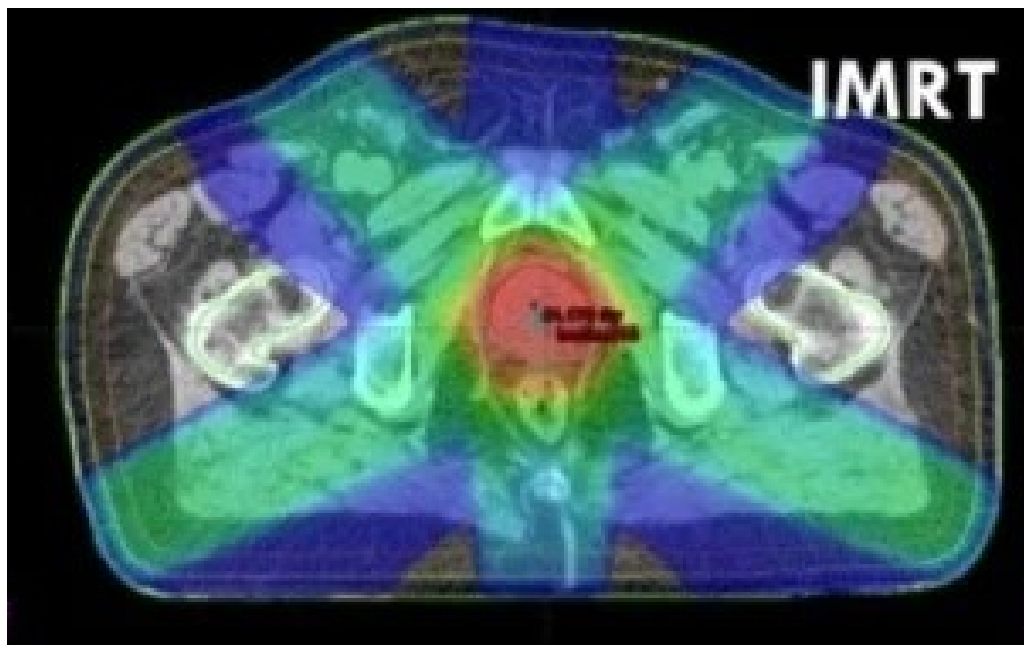
3.4. Προσαρμοσμένη Ακτινοθεραπεία

Πέρα των παρεμβατικών και μη μεθόδων διαχείρισης της ξηροστομίας, πλήθος μελετών επικεντρώνεται στη μέθοδο της ακτινοθεραπείας και τον τρόπο με τον οποίο η προσαρμογή της μπορεί να συμβάλλει στην ανάκαμψη της σιελογόνου ροής. Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (Three-Dimensional Conformal Radiotherapy) αποτελεί μια σύγχρονη μέθοδο, η οποία ακτινοβολεί στοχευμένα με σκοπό την προστασία των γειτονικών ιστών.



Εικόνα 12. Απεικόνιση Τρισδιάστατης Σύμμορφης Ακτινοθεραπείας. Πηγή: DE Felice et al. (2020)

Η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης αποτελεί την εξελιγμένη μορφή της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (Gupta T. et al., 2020). Η μέθοδος αυτή είναι μια προηγμένη μορφή ακτινοθεραπείας υψηλής ακρίβειας, η οποία χρησιμοποιεί μια ομοιόμορφες εντάσεις ακτίνων που υπολογίζονται μέσω υπολογιστικής βελτιστοποίησης, με σκοπό την επίτευξη της επιθυμητής κατανομής της δόσης.



Εικόνα 13. Απεικόνιση Ακτινοθεραπείας με Διαμόρφωση Έντασης. Πηγή: DE Felice et al. (2020)

Επιλέχθηκαν τρεις μελέτες προς ανάλυση, εκ των οποίων δύο ήταν πρωτογενής ποσοτικές έρευνες και μία συστηματική ανασκόπηση. Τα πρωτόκολλα δεν παρουσίασαν διαφοροποιήσεις μεταξύ των ερευνών, ωστόσο τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν με διαφορετικές μεθόδους σε κάθε μία. Σε όλες τις μελέτες, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν ισομερώς σε ομάδες, λαμβάνοντας ακτινοθεραπεία με διαμόρφωση έντασης στις ομάδες παρέμβασης και τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία στις ομάδες ελέγχου, με επανελέγχους που πραγματοποιήθηκαν έως και δύο έτη μετά τη παρέμβαση.

Οι Zheng και συνεργάτες (101), ανέφεραν σημαντική βελτίωση της ξηροστομίας στην ομάδα παρέμβασης, καθώς οι βαθμολογίες των ερωτηματολογίων κατέδειξαν χαμηλότερη σοβαρότητα συμπτωμάτων και υψηλότερες τιμές στους δείκτες ποιότητας ζωής. Οι Sahoo και συνεργάτες (99) κατέγραψαν σταδιακή μεταβολή της σιελογόνου ροής με οριακές διαφορές μεταξύ των ομάδων, παρατηρώντας ανάκαμψη κατά τον τρίμηνο και ετήσιο έλεγχο στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης. Η συστηματική ανασκόπηση των De Felice και συνεργατών(100) επιβεβαίωσαν τα ανωτέρω ευρήματα, αναδεικνύοντας σταθερή και σημαντική μείωση του βαθμού ξηροστομίας στην ομάδα παρέμβασης έως και δύο έτη μετά την ακτινοθεραπεία.

4. Συζήτηση

Η ξηροστομία ή αλλιώς η ξηρότητα του στόματος προκαλείται από μια ευρεία ποικιλία αιτιών, μεταξύ των οποίων αυτοάνοσες παθήσεις όπως το σύνδρομο Sjögren και ο διαβήτης (Mortazavi et al, 2014) . Αποτελεί, επίσης, μια εκ των πιο συχνών ανεπιθύμητων ενεργειών της ακτινοθεραπείας (Brook I., 2020). Οι σιελογόνοι αδένες, συμπεριλαμβανομένων των κύριων παρωτίδων, υπογνάθιων και υπογλώσσιων αδένων, εκτίθενται σε ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με αποτέλεσμα την μακρόχρονη και μη αναστρέψιμη βλάβη των ιστών σε συνδυασμό με την έκπτωση της παραγωγής σάλιου.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών που υποβάλλονται σε συμβατικές τεχνικές ακτινοθεραπείας εμφανίζουν μέτρια έως σοβαρή ξηροστομία (Vistoso et al., 2022). Ο βαθμός και η σοβαρότητα της εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες, όπως η δόση ακτινοβολίας, ο όγκος και διαχωρισμός της υποβαλλόμενης θεραπείας, αλλά και από ατομικούς παράγοντες του ασθενούς όπως η ηλικία και η προϋπάρχουσα δυσλειτουργία των σιελογόνων αδένων (Li Y. et al, 2022). Τα άτομα με ξηροστομία αναφέρουν συχνά έντονο πονόλαιμο, αλλοίωση της γεύσης καθώς και έντονα συμπτώματα δυσφαγίας (Pinna et al., 2015, Wainstein et al., 2016).

Το φαινόμενο αυτό αποτελεί ένα μείζον θέμα, με πλήθος ανασκοπήσεων να προτείνουν τόσο επεμβατικές όσο και μη επεμβατικές μεθόδους για την αντιμετώπισή του (Lovelace TL et al, 2014). Ο βελονισμός, προερχόμενος από την παραδοσιακή κινέζικη ιατρική, περιλαμβάνει την ακριβή εισαγωγή βελονών σε συγκεκριμένα σημεία του προσώπου με σκοπό την διέγερση της φυσιολογικής απόκρισης (Chan et al., 2017).

Οι δύο διαθέσιμες μελέτες για τον βελονισμό σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου καταδεικνύουν σαφή βελτίωση της σιελικής ροής έως και ένα έτος μετά την παρέμβαση. Παρά τη συνολική θετική τάση, τα αποτελέσματα παρουσιάζουν γεωγραφική ετερογένεια, καθώς στη μελέτη των Garcia και συνεργατών (92), η ανωτερότητα του πραγματικού έναντι του εικονικού βελονισμού επιβεβαιώθηκε μόνο σε ασθενείς που παρακολούθηθηκαν στο κινεζικό κέντρο, ενώ στο αμερικανικό αναδείχθηκε βελτίωση μόνο μεταξύ της ομάδας εικονικού βελονισμού και της ομάδας ελέγχου. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι πολιτισμικοί ή οργανωτικοί παράγοντες ενδέχεται να επηρεάζουν τη κλινική απόκριση και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η διαδερμική ηλεκτρική διέγερση αποτελεί μια μη επεμβατική μέθοδο που περιλαμβάνει την εφαρμογή ηλεκτρικού ρεύματος χαμηλής εντάσεως μέσω ηλεκτροδίων που τοποθετούνται στο δέρμα. Χρησιμοποιείται κυρίως για τη διαχείριση του πόνου, ωστόσο έχει διερευνηθεί για τις θεραπευτικές της επιδράσεις σε διάφορες ιατρικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης και της ξηροστομίας (Chandra R et al., 2022). Έχει προταθεί και ως μέθοδος αντιμετώπισης της ξηροστομίας προκαλούμενη από άλλες αιτίες, όπως ο διαβήτης και το σύνδρομο Sjorgens (Fedele S. et al, 2008) (Dyasnoor S. et al., 2017).

Οι διαθέσιμες μελέτες για τη Διαδερμική Ηλεκτρική Διέγερση (TENS) υποδηλώνουν ότι η διέγερση των σιελογόνων αδένων έχει ευεργετική επίδραση στην παραγωγή σάλιου. Παρά ταύτα, παραμένουν ασαφείς ορισμένοι παράμετροι που είναι κρίσιμες για τη βελτιστοποίηση της κλινικής αποτελεσματικότητας, όπως οι αδένες που πρέπει να διεγερθούν, ο κατάλληλος τύπος τεχνικής TENS, η συχνότητα και η ένταση του ρεύματος, το είδος, το μέγεθός και η θέση των ηλεκτροδίων, καθώς και η συχνότητα και η διάρκεια των συνεδριών διέγερσης.

Αναφορικά με την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων, η εξωτερική εφαρμογή ενδέχεται να επηρεάζεται από το βλάβες του δέρματος που προκαλούνται από την ακτινοβολία, ενώ η ενδοστοματική τοποθέτηση μπορεί να είναι δυσχερής σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, λόγω των τοπικών ανεπιθύμητων ενεργειών (93). Επιπλέον, τα χρησιμοποιούμενα τελικά σημεία αξιολόγησης διέφεραν μεταξύ των μελετών, καθώς εφαρμόστηκαν τόσο υποκειμενικές όσο και αντικειμενικές μέθοδοι μέτρησης.

Έως σήμερα, δεν υπάρχουν επαρκώς τεκμηριωμένα δεδομένα που να αποδεικνύουν την υπεροχή κάποιας συγκεκριμένης παρέμβασης για την αντιμετώπιση της ξηροστομίας σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την περαιτέρω διερεύνηση των μη φαρμακολογικών προσεγγίσεων. Η ανάλυση των μελετών υποδεικνύει ότι τόσο το υποκατάστατο σάλιου όσο και οι τεχνικές στοματική υγιεινής μπορούν να συμβάλλουν στη μείωση των συμπτωμάτων, αν και τα διαθέσιμα στοιχεία παραμένουν περιορισμένα.

Η μεγαλύτερη και πιο σταθερή βελτίωση αναδείχθηκε στις παρεμβάσεις που περιέγραψαν οι Jiang και συνεργάτες (96) και Marimuthu και συνεργάτες (98), γεγονός που υποδηλώνει ότι συστηματικά προγράμματα στοματικής φροντίδας ή δομημένες εφαρμογές υποκατάστατων σάλιου μπορεί να προσφέρουν κλινικό όφελος. Αντίθετα, τα αποτελέσματα των Lam-Ubol και

συνεργατών (97) έδειξαν ότι τα εμπορικά διαθέσιμα σκευάσματα δεν υπερέχουν σημαντικά από τα ειδικά υποκατάστατα σάλιου, ενώ η βελτίωση της σιελόρροιας εμφανίστηκε και στις δύο ομάδες. Συνολικά, τα δεδομένα καταδεικνύουν θετική τάση, αλλά δεν επιτρέπουν ασφαλή σύγκριση ή κατάταξη των μεθόδων ως προς την αποτελεσματικότητα.

Η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (Three-Dimensional Conformal Radiotherapy) αποτελεί μια σύγχρονη μέθοδο, η οποία ακτινοβολεί στοχευμένα με σκοπό την προστασία των γειτονικών ιστών. Η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης αποτελεί μια προηγμένη μορφή ακτινοθεραπείας υψηλής ακρίβειας, η οποία χρησιμοποιεί μια ομοιόμορφες εντάσεις ακτινών που υπολογίζονται μέσω υπολογιστικής βελτιστοποίησης, με σκοπό την επίτευξη της επιθυμητής κατανομής της δόσης (Cao J. et al, 2021).

Νεότερες προσεγγίσεις, όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης, παρουσιάζουν μείωση της συχνότητας εμφάνισης της ξηροστομίας έπειτα από ακτινοβολήση όπως και βελτίωση στην ανάκαμψη της σιελόρροιας (Huang H. et al., 2022). Δεν διαπιστώθηκε ετερογένεια στα πρωτόκολλα των μελετών, ωστόσο τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν με διαφορετικές μεθόδους σε κάθε περίπτωση.

Οι συγκρίσεις μεταξύ ακτινοθεραπείας με διαμόρφωση έντασης (IMRT) και τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας ανέδειξαν σαφή υπεροχή της πρώτης στη μείωση της ξηροστομίας, τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια φάση. Στις μελέτες των Zheng και συνεργατών (101) και Sahoo και συνεργατών (99), οι ομάδες παρέμβασης εμφάνισαν υψηλότερους δείκτες ποιότητας ζωής, γεγονός που αποδίδεται στην ικανότητα της ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης να κατευθύνει με μεγαλύτερη ακρίβεια τη δόση ακτινοβολίας και να προστατεύει αποτελεσματικότερα τους σιελογόνους αδένες. Αντίστοιχα, στην ανασκόπηση των De Felice και συνεργατών (100), καταγράφηκε σημαντική μείωση του βαθμού ξηροστομίας και σαφή υπεροχή της ακτινοθεραπείας με διαμόρφωση έντασης ως προς τη χρόνια τοξικότητα, ένα και δύο έτη μετά τη θεραπεία.

Τα ευρήματα αυτά, αν και ενθαρρυντικά, αναδεικνύουν σημαντικά κενά γνώσης που δικαιολογούν περαιτέρω έρευνα. Απαιτούνται πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες μελέτες με ενοποιημένα πρωτόκολλα ώστε να μειωθεί η ετερογένεια και να αξιολογηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η αποτελεσματικότητα παρεμβάσεων όπως ο βελονισμός και η διαδερμική διέγερση σιελογόνων αδένων. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δοθεί στον καθορισμό βέλτιστων

παραμέτρων διέγερσης, καθώς και στη χρήση συνδυαστικών παρεμβάσεων ή βιολογικών δεικτών για την παρακολούθηση της απόκρισης.

Παράλληλα, απαιτούνται συγκριτικές μελέτες που να αξιολογούν με ενιαία κριτήρια διαφορετικά υποκατάστατα σάλιου και τεχνικές στοματικής υγιεινής, ώστε να καθοριστεί η σχετική αποτελεσματικότητά τους σε βάθος χρόνου. Όσον αφορά τις ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να συγκρίνουν την ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης με ακόμη νεότερες προσεγγίσεις, να συσχετίζουν τα ακτινοθεραπευτικά σχέδια με κλινικές εκβάσεις και να αναπτύξουν προβλεπτικά μοντέλα για την αναγνώριση ασθενών υψηλού κινδύνου σοβαρής ξηροστομίας.

5. Περιορισμοί Μελέτης

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης απαιτεί συνετή προσέγγιση λόγω συγκεκριμένων μεθοδολογικών και σχεδιαστικών περιορισμών. Ο περιορισμένος αριθμός συμπεριληφθεισών μελετών και η ετερογένεια ως προς τις παρεμβάσεις και τα εργαλεία αξιολόγησης της ξηροστομίας μειώνουν τη δυνατότητα εξαγωγής γενικευμένων συμπερασμάτων.

Η ανομοιογένεια στις υποκειμενικές και αντικειμενικές μεθόδους μέτρησης δυσχεραίνει την άμεση σύγκριση, ενώ η απουσία συστημικής αξιολόγησης της μεθοδολογικής ποιότητας των επιμέρους μελετών περιορίζει την ικανότητα εκτίμησης του κινδύνου μεροληψίας και την αξιοπιστία των συνολικών συμπερασμάτων. Επιπλέον, ο χρονικός και θεματικός περιορισμός της αναζήτησης ενδέχεται να έχει αποκλείσει σχετικές δημοσιεύσεις, επηρεάζοντας την πληρότητα της ανάλυσης.

6. Συμπεράσματα

Η ξηροστομία μετά από ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου παραμένει σημαντική κλινική πρόκληση με ουσιαστικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Παρά το εύρος διαθέσιμων παρεμβάσεων, τόσο φαρμακολογικών όσο και μη φαρμακολογικών, η τρέχουσα βιβλιογραφία δεν επιτρέπει την ανάδειξη μιας σαφώς υπερέχουσας μεθόδου. Οι νεότερες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης, έχουν συμβάλει ουσιαστικά στη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας της ξηροστομίας, ενώ μέθοδοι όπως ο βελονισμός και η ηλεκτρική διέγερση των σιελογόνων αδένων παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αλλά μη πλήρως τεκμηριωμένα αποτελέσματα.

Η ετερογένεια που παρατηρείται στα πρωτόκολλα παρέμβασης, στις παραμέτρους εφαρμογής και στα εργαλεία αξιολόγησης καθιστά αναγκαία τη διεξαγωγή καλά σχεδιασμένων, πολυκεντρικών μελετών με ενιαία κριτήρια και μακροχρόνια παρακολούθηση. Η ανάπτυξη προβλεπτικών μοντέλων και η αξιολόγηση συνδυαστικών προσεγγίσεων θα μπορούσαν να συμβάλουν στην εξατομίκευση της θεραπείας και στη βελτιστοποίηση των κλινικών εκβάσεων. Συνολικά, η συστηματική έρευνα και η τυποποίηση των διαθέσιμων μεθόδων αποτελούν βασική προϋπόθεση για την καθιέρωση αποτελεσματικών στρατηγικών αντιμετώπισης της ξηροστομίας στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

7. Παράρτημα Α - Βιβλιογραφία

1. DeMartel, C.; Ferlay, J.; Franceschi, S.; Vignat, J.; Bray, F.; Forman, D.; Plummer, M. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012, 13, 607–615. [CrossRef]
2. Cao J, Zhang X, Jiang B, Chen J, Wang X, Wang L, Sahoo N, Zhu XR, Ye R, Blanchard P, Garden AS, Fuller CD, Gunn GB, Frank SJ. Intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer reduces rates of late xerostomia. *Radiother Oncol.* 2021 Jul;160:32-39. doi: 10.1016/j.radonc.2021.03.036. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33839202; PMCID: PMC8349568.
3. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249. [CrossRef]
4. Dyasnoor S, Kamath S, Khader NFA. Effectiveness of Electrostimulation on Whole Salivary Flow Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Perm J.* 2017;21:15-164. doi: 10.7812/TPP/15-164. PMID: 28488983; PMCID: PMC5424585.
5. Okuma N, Saita M, Hoshi N, Soga T, Tomita M, Sugimoto M, Kimoto K. Effect of masticatory stimulation on the quantity and quality of saliva and the salivary metabolomic profile. *PLoS One.* 2017 Aug 15;12(8):e0183109. doi: 10.1371/journal.pone.0183109. PMID: 28813487; PMCID: PMC5557591.
6. Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol.* 2019 May 1;30(5):744-756. doi: 10.1093/annonc/mdz084. PMID: 30840052; PMCID: PMC6551449.
7. Li Y, Li X, Pang R, Yang G, Tian M, Zhao T, Sun Y, Lee ES, Jiang HB, Han J. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Radiotherapy-Induced Xerostomia: A Review. *J Oncol.* 2022 Aug 27;2022:7802334. doi: 10.1155/2022/7802334. PMID: 36065305; PMCID: PMC9440825.
8. Chandra R, Bhakta P, Beniwal J, Dhanda R, Saxena V, Sinha S. Evaluation of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on salivary flow rate in patients with xerostomia - A case control study. *J Family Med Prim Care.* 2022 Feb;11(2):767-771. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_922_21. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35360757; PMCID: PMC8963647.
9. Fedele S, Wolff A, Strietzel F, López RM, Porter SR, Kontinen YT. Neuroelectrostimulation in treatment of hyposalivation and xerostomia in Sjögren's syndrome: a salivary pacemaker. *J Rheumatol.* 2008 Aug;35(8):1489-94. PMID: 18671323.
10. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Research Data, Nov 2014 Sub (1973–2012) <Katrina/Rita Population Adjustment> – Linked To County Attributes – Total U.S.,

- 1969–2013 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Surveillance Systems Branch, released April 2015, based on the November 2014 submission. 2015.
11. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):468-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28916028.
 12. Chan MWC, Wu XY, Wu JCY, Wong SYS, Chung VCH. Safety of Acupuncture: Overview of Systematic Reviews. *Sci Rep*. 2017 Jun 13;7(1):3369. doi: 10.1038/s41598-017-03272-0. PMID: 28611366; PMCID: PMC5469776.
 13. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, Trigo J, Chaves M, García-Castaño A, Cruz J. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):913-921. doi: 10.1007/s12094-020-02533-1. Epub 2021 Feb 26. Erratum in: *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):1001. doi: 10.1007/s12094-021-02582-0. PMID: 33635468; PMCID: PMC8057973.
 14. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):60-72. doi: 10.1056/NEJMr1715715. PMID: 31893516.
 15. Johnson D E, Burtneß B, Leemans C R, Lui V W Y, Bauman J E, Grandis J R. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 92. [DOI] [PMC free article] [PubMed]
 16. Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S, Budrukhar A, Mummudi N, Swain M, Phurailatpam R, Prabhash K, Agarwal JP. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiat Oncol*. 2020 Sep 16;15(1):218. doi: 10.1186/s13014-020-01666-5. PMID: 32938468; PMCID: PMC7493335.
 17. Varmaghani M, Amiri M, Ebrahimpour H, Salek R, Javan-Noughabi J. The cost effectiveness of intensity-modulated radiation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of head and neck cancers. *Radiat Oncol*. 2023 Aug 22;18(1):138. doi: 10.1186/s13014-023-02327-z. PMID: 37608291; PMCID: PMC10463868.
 18. Riley P, Glenny AM, Hua F, Worthington HV. Pharmacological interventions for preventing dry mouth and salivary gland dysfunction following radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 31;7(7):CD012744. doi: 10.1002/14651858.CD012744. PMID: 28759701; PMCID: PMC6483146.
 19. Huang H, Miao J, Xiao X, Hu J, Zhang G, Peng Y, Lu S, Liang Y, Huang S, Han F, Deng X, Zhao C, Wang L. Impact on xerostomia for nasopharyngeal carcinoma patients treated with superficial parotid lobe-sparing intensity-modulated radiation therapy (SPLS-IMRT): A prospective phase II randomized controlled study. *Radiother Oncol*. 2022 Oct;175:1-9. doi: 10.1016/j.radonc.2022.07.006. Epub 2022 Jul 8. PMID: 35817320.
 20. Lovelace TL, Fox NF, Sood AJ, Nguyen SA, Day TA. Management of radiotherapy-induced salivary hypofunction and consequent xerostomia in patients with oral or head and neck cancer: meta-analysis and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral*

- Radiol. 2014 May;117(5):595-607. doi: 10.1016/j.oooo.2014.01.229. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24650370.
21. Thomas S J, Penfold C M, Waylen A, Ness A R. The changing aetiology of head and neck squamous cell cancer: A tale of three cancers? Clin Otolaryngol 2018; 43: 999-1003. [DOI] [PubMed]
 22. Aggarwal H, Pal-Singh M, Mathur H, Astekar S, Gulati P, Lakhani S. Evaluation of the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on whole salivary flow rate. J Clin Exp Dent. 2015 Feb 1;7(1):e13-7. doi: 10.4317/jced.51828. PMID: 25810824; PMCID: PMC4368000.
 23. 56. . Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2004; 350: 1937-1944
 24. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 1341-1346.
 25. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. Cancer Med 2017; 6: 2918-2931.
 26. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol 2003; 66: 253-262.
 27. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. J Clin Oncol 2006; 24: 2636-2643.
 28. Mercadante V, Al Hamad A, Lodi G, Porter S, Fedele S. Interventions for the management of radiotherapy-induced xerostomia and hyposalivation: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2017 Mar;66:64-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.12.031. Epub 2017 Jan 19. PMID: 28249650.
 29. Millsop JW, Wang EA, Fazel N. Etiology, evaluation, and management of xerostomia. Clin Dermatol. 2017 Sep-Oct;35(5):468-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.010. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28916028.
 30. Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. J Radiat Res. 2016 Aug;57 Suppl 1(Suppl 1):i69-i75. doi: 10.1093/jrr/rrw047. PMID: 27538846; PMCID: PMC4990117.
 31. Yuwanati M, Gondivkar S, Sarode SC, Gadail A, Desai A, Mhaske S, Pathak SK, N Khatib M. Oral health-related quality of life in oral cancer patients: systematic review and meta-analysis. Future Oncol. 2021 Mar;17(8):979-990. doi: 10.2217/fon-2020-0881. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33541115.
 32. Glore RJ, Spiteri-Staines K, Paleri V: A patient with dry mouth. Clin Otolaryngol 2009, 34, 358–363.

33. Taylor KJ, Amdal CD, Bjordal K, Astrup GL, Herlofson BB, Duprez F, Gama RR, Jacinto A, Hammerlid E, Scricciolo M, Jansen F, Verdonck-de Leeuw IM, Fanetti G, Guntinas-Lichius O, Inhestern J, Dragan T, Fabian A, Boehm A, Wöhner U, Kiyota N, Krüger M, Bonomo P, Pinto M, Nuyts S, Silva JC, Stromberger C, Specenier P, Tramacere F, Bushnak A, Perotti P, Plath M, Paderno A, Stempler N, Kouri M, Grégoire V, Singer S; EORTC Quality of Life Group and the EORTC Head and Neck Group. Long-term health-related quality of life in head and neck cancer survivors: A large multinational study. *Int J Cancer*. 2024 May 15;154(10):1772-1785. doi: 10.1002/ijc.34861. Epub 2024 Feb 5. PMID: 38312044.
34. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *bmj*, 372..
35. López-Jornet P, Fabio CA, Consuelo RA, Paz AM. Effectiveness of a motivational-behavioural skills protocol for oral hygiene among patients with hyposalivation. *Gerodontology*. 2014 Dec;31(4):288-95. doi: 10.1111/ger.12037. Epub 2013 Mar 9. PMID: 23480201.
36. Djaali W, Simadibrata CL, Nareswari I. Acupuncture Therapy in Post-Radiation Head-and-Neck Cancer with Dysgeusia. *Med Acupunct*. 2020 Jun 1;32(3):157-162. doi: 10.1089/acu.2020.1410. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32595823; PMCID: PMC7310235.
37. Aral İP, Altinisik Inan G, Dadak B, Görtan FA, Tezcan Y. A Prospective Evaluation of Tubarial Gland Doses With Acute Dysphagia and Treatment Tolerance in Head and Neck Cancer Patients. *Cureus*. 2024 Mar 20;16(3):e56566. doi: 10.7759/cureus.56566. PMID: 38646264; PMCID: PMC11029817.
38. Quddus MB, Pratt N, Nabi G. Chromosomal aberrations in renal cell carcinoma: An overview with implications for clinical practice. *Urol Ann*. 2019 Jan-Mar;11(1):6-14. doi: 10.4103/UA.UA_32_18. PMID: 30787564; PMCID: PMC6362797.
39. Chung A, Chung YT, Teng FY, Li WR, Lo TC, Liang YW, Chung YL. A Patient-Customized Oral Appliance to Prevent Trismus and Improve Salivary Function in Head and Neck Cancer Survivors. *Head Neck*. 2025 May 7. doi: 10.1002/hed.28183. Epub ahead of print. PMID: 40341640.
40. Guo Y, Jiang W, Lakshminarayanan P, Han P, Cheng Z, Bowers M, Hui X, Shpitser I, Siddiqui S, Taylor RH, Quon H, McNutt T. Spatial Radiation Dose Influence on Xerostomia Recovery and Its Comparison to Acute Incidence in Patients With Head and Neck Cancer. *Adv Radiat Oncol*. 2019 Aug 31;5(2):221-230. doi: 10.1016/j.adro.2019.08.009. PMID: 32280822; PMCID: PMC7136646.
41. Ma SJ, Rivers CI, Serra LM, Singh AK. Long-term outcomes of interventions for radiation-induced xerostomia: A review. *World J Clin Oncol*. 2019 Jan 10;10(1):1-13. doi: 10.5306/wjco.v10.i1.1. PMID: 30627521; PMCID: PMC6318483.
42. Auttara-Atthakorn A, Sungmala J, Anothaisintawee T, Reutrakul S, Sriphrapradang C. Prevention of salivary gland dysfunction in patients treated with radioiodine for differentiated thyroid cancer: A systematic review of randomized controlled trials. *Front*

- Endocrinol (Lausanne). 2022 Aug 29;13:960265. doi: 10.3389/fendo.2022.960265. PMID: 36105397; PMCID: PMC9465079.
43. Lin A, Helgeson ES, Treister NS, Schmidt BL, Patton LL, Elting LS, Lalla RV, Brennan MT, Sollecito TP. The impact of head and neck radiotherapy on salivary flow and quality of life: Results of the ORARAD study. *Oral Oncol.* 2022 Apr;127:105783. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105783. Epub 2022 Feb 26. PMID: 35231809; PMCID: PMC8977268.
 44. Dietze A, Neyer PJ, Speth MM, Metzler P, Elicin O, Balermipas P, Aebersold DM, Riesterer O, Stieb S. Therapy-Associated Saliva and Taste change Evaluation (TASTE) in head & neck cancer patients undergoing radiotherapy: a study protocol. *BMC Cancer.* 2024 Jul 18;24(1):865. doi: 10.1186/s12885-024-12497-y. PMID: 39026163; PMCID: PMC11264495.
 45. Hiraoka S, Yoshimura M, Nakajima A, Nakashima R, Mizowaki T. Long-term outcomes of stimulated salivary flow and xerostomia after definitive intensity-modulated radiation therapy for patients with head and neck cancer†. *J Radiat Res.* 2024 Jan 19;65(1):71-77. doi: 10.1093/jrr/rrad087. PMID: 37996093; PMCID: PMC10803167.
 46. Hynne H, Sandås EM, Elgstøen KBP, Rootwelt H, Utheim TP, Galtung HK, Jensen JL. Saliva Metabolomics in Dry Mouth Patients with Head and Neck Cancer or Sjögren's Syndrome. *Cells.* 2022 Jan 19;11(3):323. doi: 10.3390/cells11030323. PMID: 35159133; PMCID: PMC8833893.
 47. Rani S, Singh K, Banipal RPS, Goyal G. Biochemical analysis of saliva in head and neck cancer patients receiving definitive chemoradiotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2023 Jan 1;19(Suppl 2):S669-S676. doi: 10.4103/jcrt.jcrt_692_22. Epub 2023 Apr 28. PMID: 38384037.
 48. Vistoso Monreal A, Polonsky G, Shiboski C, Sankar V, Villa A. Salivary Gland Dysfunction Secondary to Cancer Treatment. *Front Oral Health.* 2022 Jun 9;3:907778. doi: 10.3389/froh.2022.907778. PMID: 35757443; PMCID: PMC9218178.
 49. Rades D, Warwas B, Cremers F, Gerull K, Pries R, Leichtle A, Bruchhage KL, Hakim SG, Schild SE. The First Prognostic Tool to Estimate the Risk of Late Grade ≥ 3 Xerostomia in Patients Irradiated for Head-and-Neck Cancer. *Anticancer Res.* 2022 Jun;42(6):3035-3039. doi: 10.21873/anticancer.15789. PMID: 35641296.
 50. Piboonratanakit P, Ferreira JN, Pravinvongvuthi K, Maison K, Urkasemsin G, Boonroung T, Prayongrat A, Lertbutsayanukul C, Sucharitakul J, Vacharaksa A. Trehalose versus carboxymethylcellulose oral spray for relieving radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *BMC Oral Health.* 2023 May 13;23(1):288. doi: 10.1186/s12903-023-02966-4. PMID: 37179287; PMCID: PMC10182540.
 51. Li M, Nutting C, Zhang T, Gou Q, Liu T. Nutrition impact symptoms in head and neck cancer during radiotherapy: a longitudinal study. *Acta Otolaryngol.* 2023 May-Jun;143(6):499-506. doi: 10.1080/00016489.2023.2217844. Epub 2023 Jun 19. PMID: 37335205.

52. Nieri CA, Benaïm EH, Zhang YH, Garcia-Godoy F, Herr MJ, Zhang W, Schwartz D, Coca KK, Gleysteen JP, Gillespie MB. Botox for the prevention of radiation-induced Sialadenitis and xerostomia in head and neck cancer patients: A pilot study. *Head Neck*. 2023 Sep;45(9):2198-2206. doi: 10.1002/hed.27449. Epub 2023 Jul 4. PMID: 37403447.
53. Li Y, Sijtsma NM, de Vette SPM, Steenbakkers RJHM, Zhang F, Noordzij W, Van den Bosch L, Langendijk JA, van Dijk LV. Validation of the ¹⁸F-FDG PET image biomarker model predicting late xerostomia after head and neck cancer radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2023 Mar;180:109458. doi: 10.1016/j.radonc.2022.109458. Epub 2023 Jan 3. PMID: 36608769.
54. Pereira RMS, Bastos MDR, Ferreira MP, de Freitas O, de Macedo LD, de Oliveira HF, Ricz HMA, Motta ACF, Macedo AP, Tirapelli C, Pedrazzi V. Topical pilocarpine for xerostomia in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Oral Dis*. 2020 Sep;26(6):1209-1218. doi: 10.1111/odi.13343. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32248594.
55. Chen YC, Viet-Nhi NK, Dang LH, Su CH, Hung SH. Efficacy of Office-Based Salivary Ductal Steroid Irrigation for Managing Post-Irradiation Xerostomia in Head and Neck Cancer Patients: A Retrospective Study. *Biomedicines*. 2024 May 8;12(5):1033. doi: 10.3390/biomedicines12051033. PMID: 38790995; PMCID: PMC11117565.
56. Threet EJ, Napeñas JJ, Petersen C, Mitchell R, Long-Simpson L, Shadick R, Valentino KC, Rybczyk CA, Blake JA, Brown MC, Aidoo R, Helgeson ES, Lalla RV, Brennan MT. Survey of experiences and barriers to dental care post-head and neck cancer in OraRad study participants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023 Apr;135(4):501-509. doi: 10.1016/j.oooo.2022.11.011. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36717342; PMCID: PMC10101878.
57. van Rijn-Dekker MI, van der Schaaf A, Nienhuis SW, Arents-Huls AS, Ger RB, Hamming-Vrieze O, Hoebbers FJP, de Ridder M, Vigorito S, Zwijnenburg EM, Langendijk JA, van Luijk P, Steenbakkers RJHM. Clinical Introduction of Stem Cell Sparing Radiotherapy to Reduce the Risk of Xerostomia in Patients with Head and Neck Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024 Dec 23;16(24):4283. doi: 10.3390/cancers16244283. PMID: 39766181; PMCID: PMC11674908.
58. Lan XY, Chung TT, Huang CL, Lee YJ, Li WC. Traditional Herbal Medicine Mediated Regulations during Head and Neck Carcinogenesis. *Biomolecules*. 2020 Sep 15;10(9):1321. doi: 10.3390/biom10091321. PMID: 32942674; PMCID: PMC7565208.
59. Chowdhury P, Velalopoulou A, Verginadis II, Morcos G, Loo PE, Kim MM, Motlagh SAO, Shoniyozov K, Diffenderfer ES, Ocampo EA, Putt M, Assenmacher CA, Radaelli E, Lu J, Qin L, Liu H, Leli NM, Girdhani S, Deneff N, Vander Stappen F, Cengel KA, Busch TM, Metz JM, Dong L, Lin A, Koumenis C. Proton FLASH Radiotherapy Ameliorates Radiation-induced Salivary Gland Dysfunction and Oral Mucositis and Increases Survival in a Mouse Model of Head and Neck Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2024 Jun 4;23(6):877-889. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-23-0663. PMID: 38593239; PMCID: PMC11148539.
60. Iacovelli NA, Ingargiola R, Facchinetti N, Franceschini M, Romanello DA, Bossi P, Bergamini C, Alfieri S, Cavalieri S, Baron G, Aldini G, Locati L, Orlandi E. A

- Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study to Evaluate the Efficacy of Aqualief™ Mucoadhesive Tablets in Head and Neck Cancer Patients Who Developed Radiation-Induced Xerostomia. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 10;13(14):3456. doi: 10.3390/cancers13143456. PMID: 34298670; PMCID: PMC8303446.
61. Chu H, de Vette SPM, Neh H, Sijtsema NM, Steenbakkers RJHM, Moreno A, Langendijk JA, van Ooijen PMA, Fuller CD, van Dijk LV. Three-Dimensional Deep Learning Normal Tissue Complication Probability Model to Predict Late Xerostomia in Patients With Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2025 Jan 1;121(1):269-280. doi: 10.1016/j.ijrobp.2024.07.2334. Epub 2024 Aug 13. PMID: 39147208; PMCID: PMC11646177.
 62. Rades D, Warwas B, Gerull K, Pries R, Leichtle A, Bruchhage KL, Hakim SG, Schild SE, Cremers F. Prognostic Factors for Complete Recovery From Xerostomia After Radiotherapy of Head-and-Neck Cancers. *In Vivo*. 2022 Jul-Aug;36(4):1795-1800. doi: 10.21873/invivo.12894. PMID: 35738613; PMCID: PMC9301398.
 63. Lanzetti J, Finotti F, Savarino M, Gassino G, Dell'Acqua A, Erovigni FM. Management of Oral Hygiene in Head-Neck Cancer Patients Undergoing Oncological Surgery and Radiotherapy: A Systematic Review. *Dent J (Basel)*. 2023 Mar 16;11(3):83. doi: 10.3390/dj11030083. PMID: 36975580; PMCID: PMC10046982.
 64. Jain N, Jain S, Kaur A, Sachdeva K, Sharma R, Sudan M, Rakesh A, Abrol D. Incidence of xerostomia in locally advanced head-and-neck cancers in elderly patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *J Cancer Res Ther*. 2022 Jan-Mar;18(1):81-83. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_37_20. PMID: 35381766.
 65. Prinsloo S, Rosenthal DI, Garcia MK, Meng Z, Cohen L. Cross-Cultural Brain Activity Differences Between True and Sham Acupuncture for Xerostomia During Head and Neck Cancer Radiotherapy. *Integr Cancer Ther*. 2022 Jan-Dec;21:15347354221101630. doi: 10.1177/15347354221101630. PMID: 35603438; PMCID: PMC9125604.
 66. Strojan P, Plavc G, Kokalj M, Mitrovic G, Blatnik O, Lezaic L, Socan A, Bavec A, Tesic N, Hartman K, Svajger U. Post-radiation xerostomia therapy with allogeneic mesenchymal stromal stem cells in patients with head and neck cancer: study protocol for phase I clinical trial. *Radiol Oncol*. 2023 Nov 30;57(4):538-549. doi: 10.2478/raon-2023-0052. PMID: 38038413; PMCID: PMC10690747.
 67. De Felice F, Scarabelli MG, De Pietro R, Chiarello G, Di Giammarco F, Cattaneo CG, Lombardo G, Montinaro FR, Tomaciello M, Tombolini M, Messineo D, Di Paolo PL, Marchetti C, Musio D, Tombolini V. Relationship between Salivary Amylase and Xerostomia in Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: A Prospective Pilot Study. *Curr Oncol*. 2022 Sep 15;29(9):6564-6572. doi: 10.3390/curroncol29090516. PMID: 36135085; PMCID: PMC9497840.
 68. Gupta S, Dhawan P, Tandan P, Jain M. Validity and reliability of the Hindi version of the Summated Xerostomia Inventory-5 among head and neck cancer irradiated patients in Delhi, India. *J Cancer Res Ther*. 2022 Dec;18(Supplement):S165-S169. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1730_20. PMID: 36510959.

69. Berger T, Noble DJ, Yang Z, Shelley LE, McMullan T, Bates A, Thomas S, Carruthers LJ, Beckett G, Duffton A, Paterson C, Jena R, McLaren DB, Burnet NG, Nailon WH. Sub-regional analysis of the parotid glands: model development for predicting late xerostomia with radiomics features in head and neck cancer patients. *Acta Oncol.* 2023 Feb;62(2):166-173. doi: 10.1080/0284186X.2023.2179895. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36802351.
70. Chiu YH, Tseng WH, Ko JY, Wang TG. Radiation-induced swallowing dysfunction in patients with head and neck cancer: A literature review. *J Formos Med Assoc.* 2022 Jan;121(1 Pt 1):3-13. doi: 10.1016/j.jfma.2021.06.020. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34246510.
71. Blitzer GC, Paz C, Glassey A, Ganz OR, Giri J, Pennati A, Meyers RO, Bates AM, Nickel KP, Weiss M, Morris ZS, Mattison RJ, McDowell KA, Croxford E, Chappell RJ, Glazer TA, Rogus-Pulia NM, Galipeau J, Kimple RJ. Functionality of bone marrow mesenchymal stromal cells derived from head and neck cancer patients - A FDA-IND enabling study regarding MSC-based treatments for radiation-induced xerostomia. *Radiother Oncol.* 2024 Mar;192:110093. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110093. Epub 2024 Jan 13. PMID: 38224919; PMCID: PMC10922976.
72. Lindegaard AM, Håkansson K, Bernsdorf M, Gothelf AB, Kristensen CA, Specht L, Vogelius IR, Friberg J. A systematic review on clinical adaptive radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol.* 2023 Nov;62(11):1360-1368. doi: 10.1080/0284186X.2023.2245555. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37560990.
73. Lopez-Garzon M, López-Fernández MD, Ruíz-Martínez AM, Galván-Banqueri P, Lozano-Lozano M, Tovar-Martín I, Postigo-Martin P, Ariza-Vega P, Artacho-Cordón F, Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-Gualda MÁ, Arroyo-Morales M, Ruíz-Villaverde R, Galiano-Castillo N. Efficacy of photobiomodulation therapy combined with mobile health education in patients with head and neck cancer suffering from chronic xerostomia after radiotherapy: protocol for a three-arm, randomised, placebo-controlled, double-blinded study. *BMJ Open.* 2024 Jan 24;14(1):e078068. doi: 10.1136/bmjopen-2023-078068. PMID: 38267245; PMCID: PMC10824058.
74. Zanten JV, Jorritsma-Smit A, Westra H, Baanstra M, Bruin-Jellema A, Allersma D, Gareb B, Coppes RP. Optimization of the Production Process of Clinical-Grade Human Salivary Gland Organoid-Derived Cell Therapy for the Treatment of Radiation-Induced Xerostomia in Head and Neck Cancer. *Pharmaceutics.* 2024 Mar 21;16(3):435. doi: 10.3390/pharmaceutics16030435. PMID: 38543329; PMCID: PMC10976128.
75. Hosseini MS, Sanaie S, Mahmoodpoor A, Jabbari Beyrami S, Jabbari Beyrami H, Fattahi S, Jahanshahlou F, Zarei M, Rahimi Mamaghani A, Kuchaki Rafsanjani M. Cancer treatment-related xerostomia: basics, therapeutics, and future perspectives. *Eur J Med Res.* 2024 Nov 30;29(1):571. doi: 10.1186/s40001-024-02167-x. PMID: 39614391; PMCID: PMC11607820.
76. Asakage T. Epidemiology and treatment of head and neck malignancies in the AYA generation. *Int J Clin Oncol.* 2022 Mar;27(3):465-472. doi: 10.1007/s10147-021-02093-6. Epub 2022 Jan 14. PMID: 35028770.

77. Onjukka E, Mercke C, Björgvinsson E, Embring A, Berglund A, Alexandersson von Döbeln G, Friesland S, Gagliardi G, Lenneby Helleday C, Sjödin H, Lax I. Modeling of Xerostomia After Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Registry Study. *Front Oncol.* 2020 Aug 14;10:1647. doi: 10.3389/fonc.2020.01647. PMID: 32923404; PMCID: PMC7456883.
78. Brandt E, Keskin M, Räisänen IT, Mäkitie A, Pättilä T, Sorsa T, Gupta S. Periodontal Disease - A Late Complication of Head and Neck Cancer Radiotherapy. *Cancer Control.* 2024 Jan-Dec;31:10732748241255845. doi: 10.1177/10732748241255845. PMID: 38760005; PMCID: PMC11102687.
79. Warwas B, Cremers F, Gerull K, Leichtle A, Bruchhage KL, Hakim SG, Schild SE, Rades D. Risk Factors for Xerostomia Following Radiotherapy of Head-and-Neck Cancers. *Anticancer Res.* 2022 May;42(5):2657-2663. doi: 10.21873/anticancer.15743. PMID: 35489760.
80. Abdollahi H, Dehesh T, Abdalvand N, Rahmim A. Radiomics and dosiomics-based prediction of radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *Int J Radiat Biol.* 2023;99(11):1669-1683. doi: 10.1080/09553002.2023.2214206. Epub 2023 May 22. PMID: 37171485.
81. Mercadante V, Jensen SB, Smith DK, Bohlke K, Bauman J, Brennan MT, Coppes RP, Jessen N, Malhotra NK, Murphy B, Rosenthal DI, Vissink A, Wu J, Saunders DP, Peterson DE. Salivary Gland Hypofunction and/or Xerostomia Induced by Nonsurgical Cancer Therapies: ISOO/MASCC/ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 Sep 1;39(25):2825-2843. doi: 10.1200/JCO.21.01208. Epub 2021 Jul 20. PMID: 34283635.
82. Gu W, Dong H, Yuan Y, Yuan Z, Jiang X, Qian Y, Shen Z. Is Acupuncture an Effective Treatment for Radiation-Induced Xerostomia of Patients with Head and Neck Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Integr Complement Med.* 2025 May;31(5):431-444. doi: 10.1089/jicm.2023.0781. Epub 2024 Nov 26. PMID: 39600262.
83. Parsons A, Dewan K. Dysphagia and Dysphonia After Head and Neck Cancer. *Oral Dis.* 2024 Oct 6. doi: 10.1111/odi.15152. Epub ahead of print. PMID: 39370743.
84. Berger T, Noble DJ, Shelley LEA, McMullan T, Bates A, Thomas S, Carruthers LJ, Beckett G, Duffton A, Paterson C, Jena R, McLaren DB, Burnet NG, Nailon WH. Predicting radiotherapy-induced xerostomia in head and neck cancer patients using day-to-day kinetics of radiomics features. *Phys Imaging Radiat Oncol.* 2022 Nov 4;24:95-101. doi: 10.1016/j.phro.2022.10.004. PMID: 36386445; PMCID: PMC9647222.
85. Blitzer GC, Rogus-Pulia NM, Paz C, Nickel KP, Cannaday VL, Kelm-Nelson CA, Sudakaran S, Chappell RJ, Glazer T, Kimple RJ. Quantification of very late xerostomia in head and neck cancer patients after irradiation. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2022 Jul 12;7(4):1018-1024. doi: 10.1002/lio2.864. PMID: 36000048; PMCID: PMC9392383.
86. Ermongkonchai T, Khor R, Wada M, Lau E, Xing DT, Ng SP. A review of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in head and neck cancer patients for treatment evaluation and prediction of radiation-induced xerostomia. *Radiat Oncol.* 2023 Jan

- 30;18(1):20. doi: 10.1186/s13014-022-02178-0. PMID: 36710364; PMCID: PMC9885695.
87. Bossola M, Antocicco M, Pepe G. Tube feeding in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy: A systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022 Aug;46(6):1258-1269. doi: 10.1002/jpen.2360. Epub 2022 May 22. PMID: 35244947.
 88. Lozano-Lozano M, Lopez-Garzon M, Cuadrado-Guerrero P, Postigo-Martin P, Fernández-Lao C, Tovar-Martín I, Galiano-Castillo N. Reliability of the electronic patient reported outcome measures for assessing xerostomia, dysphagia and quality of life in Spanish patients with head and neck cancer: a randomised crossover design. *Health Qual Life Outcomes.* 2025 Mar 3;23(1):19. doi: 10.1186/s12955-025-02347-1. PMID: 40033397; PMCID: PMC11877701.
 89. Koch A, Reinhardt P, Elicin O, Aebersold DM, Schanne DH. Predictive biomarkers of radiotherapy- related dermatitis, xerostomia, mucositis and dysphagia in head and neck cancer: A systematic review. *Radiother Oncol.* 2025 Feb;203:110689. doi: 10.1016/j.radonc.2024.110689. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39706342.
 90. Moral Nakamura D, da Graça Pinto H, Baena Elchin C, Thomazotti Berard L, Abreu Alves F, Azeredo Alves Antunes L, Pena Coto N. Efficacy of bethanechol chloride in the treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2023 Sep;186:109715. doi: 10.1016/j.radonc.2023.109715. Epub 2023 May 18. PMID: 37207874.
 91. Cohen L, Danhauer SC, Garcia MK, Dressler EV, Rosenthal DI, Chambers MS, Cusimano A, Brown WM, Ochoa JM, Yang P, Chiang JS, Gordon O, Crutcher R, Kim JK, Russin MP, Lukenbill J, Porosnicu M, Yost KJ, Weaver KE, Lesser GJ. Acupuncture for Chronic Radiation-Induced Xerostomia in Head and Neck Cancer: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024 May 1;7(5):e2410421. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.10421. PMID: 38739392; PMCID: PMC11091764.
 92. Garcia MK, Meng Z, Rosenthal DI, Shen Y, Chambers M, Yang P, Wei Q, Hu C, Wu C, Bei W, Prinsloo S, Chiang J, Lopez G, Cohen L. Effect of True and Sham Acupuncture on Radiation-Induced Xerostomia Among Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2019 Dec 2;2(12):e1916910. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16910. PMID: 31808921; PMCID: PMC6902763.
 93. Salimi F, Saavedra F, Andrews B, FitzGerald J, Winter SC. Trans-cutaneous electrical nerve stimulation to treat dry mouth (xerostomia) following radiotherapy for head and neck cancer. A systematic review. *Ann Med Surg (Lond).* 2021 Feb 3;63:102146. doi: 10.1016/j.amsu.2021.01.094. PMID: 33664943; PMCID: PMC7903056.
 94. Lakshman AR, Babu GS, Rao S. Evaluation of effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on salivary flow rate in radiation induced xerostomia patients: a pilot study. *J Cancer Res Ther.* 2015 Jan-Mar;11(1):229-33. doi: 10.4103/0973-1482.138008. PMID: 25879367.
 95. Iovoli AJ, Ostrowski A, Rivers CI, Hermann GM, Groman A, Miller A, Singh AK. Two- Versus Four-Times Weekly Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Treatment of Radiation-Induced Xerostomia: A Pilot Study. *J Altern Complement Med.* 2020 Apr;26(4):323-

328. doi: 10.1089/acm.2019.0131. Epub 2020 Jan 27. Erratum in: J Altern Complement Med. 2021 Aug;27(8):713. doi: 10.1089/acm.2019.0131.correx. PMID: 31985266; PMCID: PMC8255307.
96. Jiang N, Zhao Y, Stensson M, Mårtensson J. Effects of an integrated supportive program on xerostomia and saliva characteristics in patients with head and neck cancer radiated with a low dose to the major salivary glands: a randomized controlled trial. BMC Oral Health. 2022 May 23;22(1):199. doi: 10.1186/s12903-022-02225-y. PMID: 35606811; PMCID: PMC9125898.
97. Lam-Ubol A, Matangkasombut O, Trachootham D, Tarapan S, Sattabanasuk V, Talungchit S, Paemuang W, Phonyiam T, Chokchaitam O, Mungkung OO. Efficacy of gel-based artificial saliva on Candida colonization and saliva properties in xerostomic post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. Clin Oral Investig. 2021 Apr;25(4):1815-1827. doi: 10.1007/s00784-020-03484-1. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32779011; PMCID: PMC7966128.
98. Marimuthu D, Han KM, Mohamad MSF, Azman M. Saliva substitute mouthwash in nasopharyngeal cancer survivors with xerostomia: a randomized controlled trial. Clin Oral Investig. 2021 May;25(5):3105-3115. doi: 10.1007/s00784-020-03634-5. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33175253; PMCID: PMC8060215.
99. Sahoo B Sr, Padhi S, Patra AC, Mahapatra BR, Mishra T, Mishra SR, Patro KC. A Prospective Cohort Study Analyzing Radiation-Induced Xerostomia and Quality of Life of Head and Neck Cancer Patients Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy and 3D Conformal Radiotherapy Techniques at a Tertiary Cancer Center in Eastern India. Cureus. 2023 Mar 20;15(3):e36442. doi: 10.7759/cureus.36442. PMID: 37090370; PMCID: PMC10115659.
100. DE Felice F, Pranno N, Papi P, Brugnoletti O, Tombolini V, Polimeni A. Xerostomia and Clinical Outcomes in Definitive Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) Versus Three-dimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis. In Vivo. 2020 Mar-Apr;34(2):623-629. doi: 10.21873/invivo.11816. PMID: 32111762; PMCID: PMC7157872.
101. Zheng L, Tong L, Du F, Ren H, Xiao L. Effect of three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy on parotid gland function and quality of life in patients with nasopharyngeal carcinoma. Am J Transl Res. 2021 May 15;13(5):5272-5279. PMID: 34150118; PMCID: PMC8205664.
102. Nathan CO, Asarkar AA, Entezami P, Corry J, Strojjan P, Poorten VV, Makitie A, Eisbruch A, Robbins KT, Smee R, St John M, Chiesa-Estomba C, Winter SC, Beitler JJ, Ferlito A. Current management of xerostomia in head and neck cancer patients. Am J Otolaryngol. 2023 Jul-Aug;44(4):103867. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.103867. Epub 2023 Mar 28. PMID: 36996514.
103. Nuchit S, Lam-Ubol A, Paemuang W, Talungchit S, Chokchaitam O, Mungkung OO, Pongcharoen T, Trachootham D. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. Support Care Cancer. 2020 Jun;28(6):2817-2828.

- doi: 10.1007/s00520-019-05132-1. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31732852; PMCID: PMC7181446.
104. Cronin, K. A., Scott, S., Firth, A. U., Sung, H., Henley, S. J., Sherman, R. L., ... & Jemal, A. (2022). Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. *Cancer*, 128(24), 4251-4284.
 105. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J. Clin.* 2021;71:209–249. doi: 10.3322/caac.21660
 106. Gormley M., Creaney G., Schache A., Ingarfield K., Conway D.I. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: Definitions, trends and risk factors. *Br. Dent. J.* 2022;233:780–786. doi: 10.1038/s41415-022-5166-x.
 107. Desai N, Divatia MK, Jadhav A, Wagh A. Aggressive Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Review. *Curr Oncol.* 2023 Jul 11;30(7):6634-6647. doi: 10.3390/curroncol30070487. PMID: 37504347; PMCID: PMC10378287.
 108. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci (Basel).* 2023 Jun 13;11(2):42. doi: 10.3390/medsci11020042. PMID: 37367741; PMCID: PMC10304137.
 109. Fitzmaurice C., Allen C., Barber R.M., Barregard L., Bhutta Z.A., Brenner H., Dicker D.J., Chimed-Orchir O., Dandona R., Dandona L., et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived with Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study Global Burden of Disease Cancer Collaboration. *JAMA Oncol.* 2017;3:524–548. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5688
 110. Bosetti C., Carioli G., Santucci C., Bertuccio P., Gallus S., Garavello W., Negri E., La Vecchia C. Global trends in oral and pharyngeal cancer incidence and mortality. *Int. J. Cancer.* 2020;147:1040–1049. doi: 10.1002/ijc.32871
 111. Islami, F., Ward, E. M., Sung, H., Cronin, K. A., Tangka, F. K., Sherman, R. L., ... & Benard, V. B. (2021). Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: national cancer statistics. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(12), 1648-1669.
 112. Shah, J. P., & Montero, P. H. (2018). New AJCC/UICC staging system for head and neck, and thyroid cancer. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(4), 397-404.
 113. Amaral, M. N., Faisca, P., Ferreira, H. A., Gaspar, M. M., & Reis, C. P. (2022). Current insights and progress in the clinical management of head and neck cancer. *Cancers*, 14(24), 6079.
 114. de Graeff, A., de Leeuw, J. R. J., Ros, W. J., Hordijk, G. J., Blijham, G. H., & Winnubst, J. A. (2000). Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *The laryngoscope*, 110(1), 98-106.
 115. Douglas, C. M., Ingarfield, K., McMahon, A. D., Savage, S. A., Conway, D. I., & MacKenzie, K. (2018). Presenting symptoms and long-term survival in head and neck cancer. *Clinical Otolaryngology*, 43(3), 795-804.

116. Mehanna, H.; Paleri, V.; West, C.M.L.; Nutting, C. Head and Neck Cancer--Part 1: Epidemiology, Presentation, and Prevention. *BMJ* 2010, 341, c4684.
117. Rettig, E.M.; D'Souza, G. Epidemiology of Head and Neck Cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2015, 24, 379–396.
118. Bonan, R. F., Kowalski, L. P., & da Cruz Perez, D. E. (2021). The pesticides use and the risk for head and neck cancer: a review of case-control studies. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal. Ed. inglesa*, 26(1), 9.
119. Cohen, N., Fedewa, S., & Chen, A. Y. (2018). Epidemiology and demographics of the head and neck cancer population. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 30(4), 381-395.
120. Gooi, Z., Chan, J. Y., & Fakhry, C. (2016). The epidemiology of the human papillomavirus related to oropharyngeal head and neck cancer. *The Laryngoscope*, 126(4), 894-900.
121. Wittekandt, C., Wagner, S., Mayer, C. S., & Klussmann, J. P. (2012). Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, 11, Doc09.
122. Tsang, C. M., Lui, V. W. Y., Bruce, J. P., Pugh, T. J., & Lo, K. W. (2020, April). Translational genomics of nasopharyngeal cancer. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 61, pp. 84-100). Academic Press.
123. Langendijk, J. A., Doornaert, P., Verdonck-de Leeuw, I. M., Leemans, C. R., Aaronson, N. K., & Slotman, B. J. (2008). Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *Journal of clinical oncology*, 26(22), 3770-3776.
124. Shaker, R., Belafsky, P. C., Postma, G. N., & Easterling, C. (Eds.). (2013). *Principles of deglutition: a multidisciplinary text for swallowing and its disorders* (Vol. 19, p. 1017). Springer New York.
125. Perlman, A. L., & Christensen, J. (1997). Topography and functional anatomy of the swallowing structures. Ed. Perlman AL, Delrieus KS. *Deglutition and its disorders*.
126. Jardine, M., Miles, A., & Allen, J. E. (2018). Swallowing function in advanced age. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 26(6), 367-374.
127. Neumann, S. (1993). Swallowing therapy with neurologic patients: results of direct and indirect therapy methods in 66 patients suffering from neurological disorders. *Dysphagia*, 8(2), 150-153
128. Cook, I. J., Dodds, W. J., Dantas, R. O., Kern, M. K., Massey, B. T., Shaker, R., & Hogan, W. J. (1989). Timing of videofluoroscopic, manometric events, and bolus transit during the oral and pharyngeal phases of swallowing. *Dysphagia*, 4(1), 8-15.
129. Thexton, A. J., & Crompton, A. W. (1998). The control of swallowing. *The scientific basis of eating. Frontiers of Oral Biology*, 9, 168-222.
130. Groher, M. E., & Crary, M. A. (2015). *Dysphagia: clinical management in adults and children*. Elsevier Health Sciences.
131. Akhtar, A. J., Shaikh, A., & Funnyé, A. S. (2002). Dysphagia in the elderly patient. *Journal of the American Medical Directors Association*, 3(1), 16-20.

132. Bigenzahn, W., Denk, DM. (2007). Στοματοφαρυγγικές Δυσφαγίες: Αιτιολογία, Κλινική Εικόνα και Θεραπεία Διαταραχών Κατάποσης. (Μετ.) Αναγνώστου. Ε., Μοσχοβάκης, Ε. Αθήνα: Πασχαλίδης.
133. Rocha, P. H., Reali, R. M., Decnop, M., Souza, S. A., Teixeira, L. A., Júnior, A. L., ... & Garcia, M. R. (2022). Adverse radiation therapy effects in the treatment of head and neck tumors. *Radiographics*, 42(3), 806-821.
134. Logemann, J. (1984). Evaluation and treatment of swallowing disorders. *NSSLHA Journal*, (12), 38-50.
135. Homb, K. A., Wu, H., Tarima, S., & Wang, D. (2014). Improvement of radiation-induced xerostomia with acupuncture: a retrospective analysis. *Acupuncture and Related Therapies*, 2(2), 34-38.
136. Anderson, K. K., & Arnold, P. M. (2013). Oropharyngeal dysphagia after anterior cervical spine surgery: a review. *Global spine journal*, 3(4), 273-285.
137. Carrau, R. L., Murry, T., & Howell, R. J. (Eds.). (2016). *Comprehensive management of swallowing disorders*. Plural Publishing.
138. Blot, F., Similowski, T., Trouillet, J. L., Chardon, P., Korach, J. M., Costa, M. A., ... & Laplanche, A. (2008). Early tracheotomy versus prolonged endotracheal intubation in unselected severely ill ICU patients. *Intensive care medicine*, 34(10), 1779-1787.
139. DePippo, K. L., Holas, M. A., Reding, M. J., Mandel, F. S., & Lesser, M. L. (1994). Dysphagia therapy following stroke: a controlled trial. *Neurology*, 44(9), 1655-1655.
140. LUDIN, A., NGUYEN, N. P., FRANK, C., MOLTZ, C. C., KARLSSON, U., NGUYEN, P. D., ... & Sallah, S. (2009). Analysis of factors influencing Dysphagia severity following treatment of head and neck cancer. *Anticancer research*, 29(8), 3299-3304.
141. Howden, C. W. (2004). Management of acid-related disorders in patients with dysphagia. *The American Journal of Medicine Supplements*, 117(5), 44-48.
142. Reilly, S., Skuse, D., & Poblete, X. (1996). Prevalence of feeding problems and oral motor dysfunction in children with cerebral palsy: a community survey. *The Journal of pediatrics*, 129(6), 877-882.
143. Brady, A. (2008). Managing the patient with dysphagia. *Home Healthcare Now*, 26(1), 41-46.
144. Wolff, A., Joshi, R. K., Ekström, J., Aframian, D., Pedersen, A. M. L., Proctor, G., ... & Dawes, C. (2017). A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the world workshop on oral medicine VI. *Drugs in R&d*, 17(1), 1-28.
145. Walsh, M., Fagan, N., & Davies, A. (2023). Xerostomia in patients with advanced cancer: a scoping review of clinical features and complications. *BMC Palliative Care*, 22(1), 178.
146. Crowder, S. L., Najam, N., Sarma, K. P., Fiese, B. H., & Arthur, A. E. (2020). Head and neck cancer survivors' experiences with chronic nutrition impact symptom burden after radiation: a qualitative study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(10), 1643-1653.