

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΟΜΑΤΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

**Επίδραση της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, με ή χωρίς  
χημειοθεραπεία, στη λειτουργία του στοματογναθικού  
συστήματος και στην ποιότητα ζωής σε ασθενείς με  
ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος**

**ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ Ν. ΓΑΛΙΤΗΣ**

**ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2017**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**  
**ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΕΙΔΙΚΕΥΣΗ: ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΣΤΟΜΑΤΟΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

**Επίδραση της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με ή χωρίς  
χημειοθεραπεία στη λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος  
και στην ποιότητα ζωής σε ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα  
του στόματος.**

Ευάγγελος Γαλίτης,  
Μεταπτυχιακός φοιτητής

Επιστημονικός Υπεύθυνος της Διπλωματικής Εργασίας:  
Καθηγητής κος Βύρων Δρούκας

ΑΘΗΝΑ 2017

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας Ερευνας:

23/06/2014, αρ. πρωτ. 241

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ- Ευχαριστίες

|                                                                                                                                   |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                                                                               | <b>10</b> |
| <b>1. ΚΡΑΝΙΟΓΝΑΘΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ</b>                                                                                               | <b>11</b> |
| 1.1 Ορισμός                                                                                                                       | 11        |
| 1.2 Αιτιοπαθογένεια                                                                                                               | 11        |
| 1.3 Συμπτωματολογία                                                                                                               | 19        |
| <b>2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ</b>                                                                                           | <b>30</b> |
| 2.1 Επιδημιολογία                                                                                                                 | 30        |
| 2.2 Κλινική εικόνα                                                                                                                | 30        |
| 2.3 Διάγνωση                                                                                                                      | 33        |
| 2.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση                                                                                                      | 33        |
| <b>3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ &amp; ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΓΝΑΘΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΕΦΑΛΗΣ &amp; ΤΡΑΧΗΛΟΥ</b>  | <b>35</b> |
| 3.1 Εισαγωγή                                                                                                                      | 35        |
| 3.2 Υποστηρικτική ογκολογική φροντίδα του στόματος                                                                                | 35        |
| 3.3 Επιπλοκές του στόματος σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία | 36        |
| 3.4 Βλεννογονίτιδα του στόματος                                                                                                   | 37        |

|           |                                                                                            |           |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.5       | Λοιμώξεις του στόματος                                                                     | 39        |
| 3.6       | Δυσλειτουργία των σιαλογόνων αδένων και ξηροστομία                                         | 42        |
| 3.7       | Δυσγευσία                                                                                  | 44        |
| 3.8       | Οστεοακτινονέκρωση                                                                         | 44        |
| 3.9       | Δυσφαγία                                                                                   | 48        |
| <b>4.</b> | <b>ΤΡΙΣΜΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ</b>                                 | <b>51</b> |
| 4.1       | Τρισμός συνδεόμενος με την ακτινοθεραπεία                                                  | 51        |
| 4.2       | Πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση                                                       | 54        |
| 4.3       | Τρισμός που συνδέεται με την παρουσία του καρκίνου                                         | 55        |
| <b>5.</b> | <b>ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ</b>                                                                       | <b>58</b> |
| 5.1       | Εισαγωγή                                                                                   | 58        |
| 5.2       | Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο                                                     | 59        |
| 5.3       | Ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο του EORTC                      | 59        |
| 5.4       | Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου                                | 61        |
| 5.5       | Ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου του EORTC | 63        |
|           | <b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>                                                                        | <b>65</b> |
| 1.        | <b>ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ</b>                                                                  | <b>66</b> |
| 2.        | <b>ΑΣΘΕΝΕΙΣ</b>                                                                            | <b>67</b> |

|                 |     |
|-----------------|-----|
|                 | 5   |
| 3. ΜΕΘΟΔΟΣ      | 67  |
| 4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 75  |
| 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ     | 100 |
| 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 111 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ        | 113 |
| SUMMARY         | 116 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ    | 119 |

## Πρόλογος

Οι ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου εμφανίζουν σημαντικές διαταραχές των λειτουργιών του Στοματογναθικού Συστήματος (Σ.Σ.) τόσο ως συνέπεια της νόσου τους, όσο και ως δευτερογενή επακόλουθα-επιπλοκές της χειρουργικής θεραπείας, της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, ή και συνδυασμούς αυτών, για την αντιμετώπιση της νόσου.

Η μείωση της ποιότητας ζωής, ως αποτέλεσμα των παραπάνω δυσλειτουργιών, έχει ενεργοποιήσει δράσεις σχετικά με την πρόληψη και τη θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών και την αρνητική επίπτωσή τους στην ποιότητα ζωής σε διάφορους τομείς, προσωπικούς, οικογενειακούς και κοινωνικούς. Επιπλέον, σε πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι η μείωση της ποιότητας ζωής, σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, είναι ανάλογη με αυτή των ατόμων που τους φροντίζουν (Caregivers) και οι δράσεις συστήθηκε να στοχεύσουν και στην υποστήριξη των φροντιστών.

Η κατάποση και η δυσφαγία, το άνοιγμα του στόματος και ο τρισμός έχουν συστηθεί, από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου των ΗΠΑ, ως σημαντικές παράμετροι αξιολόγησης και έχουν περιληφθεί στις εννέα κεντρικές περιοχές μέτρησης των συμπτωμάτων σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Η μειωμένη ή/και επώδυνη διάνοιξη του στόματος έχει αρνητικές επιπτώσεις στη ορθή λειτουργία της μάσησης και της θρέψης, διαταράσσει τη φώνηση, την ομιλία και δυσχεραίνει τη στοματική υγιεινή.

Η διεθνής βιβλιογραφία σχετικά με τις λειτουργικές αυτές διαταραχές και την επίπτωσή τους στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, είναι, όμως, περιορισμένη. Ακόμη, η ανομοιογένεια των μελετών και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων και τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των ασθενών-διαφορετικοί όγκοι και στάδια, εντοπίσεις, τεχνικές ακτινοθεραπείας, χειρουργική ή όχι αντιμετώπιση- αποτελούν αδυναμίες σε πολλές μελέτες και δεν επιτρέπουν τη διεξαγωγή συμπαγών συμπερασμάτων. Διάφοροι συγγραφείς συστήνουν περισσότερες μελέτες στον τομέα αυτό του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου και της θεραπείας του.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αξιολογήθηκε η λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Κλινικής Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου, και η, με την υγεία του στόματος συνδεδεμένη, ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, σύμφωνα με τα πιστοποιημένα ερωτηματολόγια-εργαλεία του Τμήματος για την Ποιότητα Ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC QoL Dept). Ο περιορισμός που τέθηκε στο υλικό της μελέτης σε ασθενείς με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία, είχε στόχο τη συλλογή αποτελεσμάτων από αυστηρώς ομοιογενή ομάδα ασθενών, με αποτέλεσμα την ενίσχυση των σχετικών συμπερασμάτων.

Στο Γενικό Μέρος της εργασίας περιγράφηκαν, σύντομα, οι κρανιογναθικές διαταραχές, τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά και η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, οι επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα και το σύνολο του στοματογναθικού συστήματος, ο τρισμός στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και η επίπτωση στην ποιότητα ζωής, ενώ περιγράφονται τα ειδικά ερωτηματολόγια της EORTC QoL Dept.

Το Ειδικό μέρος περιλαμβάνει το σκοπό, τους ασθενείς και τη μέθοδο, τα αποτελέσματα, από την κλινική αξιολόγηση των ασθενών και τα ερωτηματολόγια, τη συζήτηση, με τη συσχέτιση των ευρημάτων της παρούσας μελέτης με τα ευρήματα άλλων ερευνητών, τα συμπεράσματα, την περίληψη στην Ελληνική και Αγγλική, τη βιβλιογραφία και το παράρτημα, με τα ερωτηματολόγια.

## *Ευχαριστίες*

Ευχαριστώ, από καρδιάς, τον Καθηγητή κο Βύρωνα Δρούκα, Ομότιμο Καθηγητή της Κλινικής Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου, ο οποίος ως Επιστημονικός Υπεύθυνος της εργασίας, παρακολούθησε με ευγένεια και καλοσύνη την πορεία της μελέτης και ήταν πάντα στη διάθεσή μου για οδηγίες και συμβουλές.

Ευχαριστώ θερμά τον Αν. καθηγητή κο Μιχαήλ Τζάκη, Διευθυντή της Κλινικής Στοματοπροσωπικού Πόνου, ο οποίος με περιέβαλε με αγάπη, συμπαράσταση και κατανόηση τόσο κατά τη διάρκεια των σπουδών μου, όσο και στην πορεία μου ως στρατιώτης.

Επιθυμώ, ακόμη, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Επίκουρο Καθηγητή κο Βασίλη Ψάρρα και σε όλους τους συνεργάτες της ΚΑΣΠ για το άριστο περιβάλλον συνεργασίας και φιλίας στην Κλινική.

Στο σημείο αυτό θέλω να ευχαριστήσω την Επιτροπή Μεταπτυχιακών Σπουδών και την Επιτροπή Δεοντολογίας Έρευνας, που μου έδωσαν την ευκαιρία να ασχοληθώ με τη σημαντική αυτή ομάδα των ασθενών με καρκίνο.

Ακόμη, ευχαριστώ την Κλινική Νοσοκομειακής Οδοντιατρικής, που συνέβαλλε στην ανεύρεση των ασθενών, αλλά και τους Ιατρούς Ακτινοθεραπευτές Ογκολόγους και Ογκολόγους Παθολόγους, που μας εμπιστεύθηκαν τους ασθενείς τους. Πάνω από όλα ευχαριστώ τους ασθενείς, που δέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Ευχαριστώ τους γονείς μου, την αδελφή μου και την οικογένειά μου, τη σύζυγο και το παιδί μου, για την αγάπη και την υπομονή τους.

Αφιερώνεται στη σύζυγό μου και το παιδί μου

# ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

## 1. ΚΡΑΝΙΟΓΝΑΘΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

### 1.1 Ορισμός

Με τον όρο δυσλειτουργία του στοματογναθικού συστήματος ή κρανιογναθικές διαταραχές εννοούμε το σύνολο των νοσηρών καταστάσεων οι οποίες πρωτογενώς ή δευτερογενώς εντοπίζονται στην περιοχή του εν λόγω συστήματος. Πρόκειται περί αθροιστικών διαταραχών με κοινά συμπτώματα που δεν σχετίζονται ή δεν προέρχονται με ή από πόνο οδοντικής αιτιολογίας [Okeson 1995, Bell 1990].

Ο όρος Κρανιογναθικές Διαταραχές (ΚρΓΔ) περιγράφει όλες οι κλινικές οντότητες που εμπλέκουν τη δομή του στοματογναθικού συστήματος (ΣΣ), μυϊκή και σκελετική [Δρούκας 2008]. Περίπου 10 εκατομμύρια άνθρωποι στις ΗΠΑ πάσχουν από διαταραχές της κροταφογναθικής διάρθρωσης δημιουργώντας ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας για ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού.

Οι κρανιογναθικές διαταραχές αφορούν σε ασθενείς με πραγματική παθολογία κροταφογναθικής διάρθρωσης και σε ασθενείς με πρωτοπαθή συμμετοχή των μασητήριων μυών και οφείλονται σε νευρομυϊκές ή ενδοαρθρικές διαταραχές ή αποτελούν μικτού τύπου διαταραχές, με συνδυασμό και των δύο. Η ομοιότητα των σημείων και συμπτωμάτων των διαταραχών δημιουργεί δυσκολία στη διαφορική διάγνωση με αρνητική επίπτωση στην αντιμετώπισή τους. Άλλες παθολογικές καταστάσεις και νόσοι που συμβαίνουν στην ίδια περιοχή, με παρόμοια σημεία και συμπτώματα θα πρέπει, επίσης, να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση [Laskin 1993]. Οι ΚρΓΔ χαρακτηρίζουν συνήθως επώδυνες καταστάσεις, μη προερχόμενες από τα δόντια, οι οποίες σχετίζονται με ήχους από τις κροταφογναθικές διαρθρώσεις, αποκλίσεις από τη φυσιολογική και αρμονική λειτουργία του ΣΣ και κεφαλαλγίες.

### 1.2 Αιτιοπαθογένεια

Η διάσταση των απόψεων όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια των κρανιογναθικών διαταραχών την έχει καταστήσει ως ένα από τα πλέον αντιμαχόμενα πεδία της φυσιολογίας του στοματογναθικού συστήματος. Έτσι στο ένα άκρο υπάρχει η πρώτη σχολή που θεωρεί υπεύθυνη τη σύγκληση και στο αντίθετο η δεύτερη η

οποία επικεντρώνεται σε ψυχολογικούς ή κεντρικής αιτιολογίας παράγοντες. Πρόσφατες μελέτες της φυσιολογίας του στοματογναθικού συστήματος συμπεραίνουν ότι η αιτοπαθογένεια των κρανιογναθικών διαταραχών έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία γεφυρώνοντας έτσι το χάσμα ανάμεσα στις δύο πλευρές.

Διακρίνονται πέντε βασικές θεωρίες σχετικά με την αιτοπαθογένεια των κρανιογναθικών διαταραχών:

1. Μηχανική θεωρία
2. Νευρομυϊκή θεωρία
3. Μυϊκή θεωρία
4. Ψυχοφυσιολογική θεωρία
5. Ψυχολογική θεωρία

#### Μηχανική Θεωρία

Η μηχανική θεωρία σχετίζεται με την έκκεντρη μετατόπιση των κονδύλων στις κροταφικές γλήνες και μπορεί να είναι αποτέλεσμα της έλλειψης των οπισθίων δοντιών υποστήριξης ή συγκλεισιακών παρεμβολών, προκαλώντας έτσι ανεπαρκή ή δυσλειτουργική δραστηριότητα των μυών της περιοχής.

Οι έκκεντρες θέσεις που μπορεί να καταλάβει ο κόνδυλος είναι οι εξής:

- Μετακίνηση του κονδύλου προς την κορυφή της κροταφικής γλήνης συμπιέζοντας το διάρθριο δίσκο.
- Μετατόπιση του κονδύλου και περιστροφή έξω από τη γλήνη λόγω έλλειψης δοντιών υποστήριξης.
- Μετατόπιση του κονδύλου, πρόσθια, λόγω αποτριβής των δοντιών.
- Μετατόπιση του κονδύλου, οπίσθια, λόγω συγκλεισιακών καταστάσεων που επηρεάζουν την κεντρική σχέση της κάτω γνάθου.

Ωστόσο δεν υπάρχουν έρευνες οι οποίες τεκμηριώνουν την ανάγκη για θεραπευτική αντιμετώπιση και "κεντράρισμα" των κονδύλων σχετικά με την αντιμετώπιση ή

πρόληψη τραυματισμού της κροταφογναθικής διάρθρωσης [Blaschke και Blaschke 1981].

#### Νευρομυϊκή Θεωρία

Σύμφωνα με τη νευρομυϊκή θεωρία συγκλειακοί παράγοντες και παραλειτουργικές έξεις σε συνδυασμό με παράγοντες κεντρικής αιτιολογίας (stress) μπορούν να οδηγήσουν σε μυϊκό σπασμό και μυϊκή υπερλειτουργία. Η διακύμανση των συμπτωμάτων επηρεάζεται περισσότερο από ψυχολογικούς και νευρομυϊκούς παράγοντες παρά από ανατομικούς. Τοιουτοτρόπως οποιοσδήποτε τύπος συγκλειακής παρεμβολής μπορεί δυνητικά να οδηγήσει σε βρυγμό, ο οποίος με τη σειρά του προκαλεί σπασμό και πόνο τόσο στους μασητήριους μύες όσο και στην κροταφογναθική διάρθρωση.

#### Μυϊκή Θεωρία

Σύμφωνα με τους υποστηρικτές της μυϊκής θεωρίας ο παράγοντας της σύγκλεισης απορρίπτεται εντελώς, ενώ ως αιτιολογικός παράγοντας θεωρείται η συνεχής υπερδιέγερση των μασητήριων μυών, η οποία οδηγεί σε επώδυνο μυϊκό σπασμό [De Boever και Carlsson 1994]. Σύμφωνα με τον Schwartz (1959) οι ασθενείς που εκδηλώνουν δυσλειτουργία βρίσκονται υπό διαρκή υπερένταση αυξάνοντας την τάση των μασητήριων μυών και προκαλώντας μυϊκό σπασμό, ο οποίος θεωρείται υπεύθυνος για την εκδήλωση των υπόλοιπων συμπτωμάτων. Στα πλαίσια αυτής της θεωρίας ο Bell (1969) υποστήριξε ότι επώδυνες ώσεις από το σπασμό του τείνοντος το τύμπανο μυός οδηγεί σε σπασμό των μασητήριων μυών.

#### Ψυχοφυσιολογική Θεωρία

Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή ο μυϊκός σπασμός των μασητήριων μυών σχετιζόμενος με ψυχολογικά προβλήματα του ατόμου και ψυχολογική υπερένταση γενικότερα αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα δυσλειτουργίας, με τη συγκλειακή δυσαρμονία απόρροια αυτού. Μάλιστα σε έρευνες των Laskin (1969), Laskin και Greene (1970, 1972) ασθενείς ανταποκρίθηκαν θετικά μετά την χορήγηση placebo θεραπείας (φάρμακα και νάρθηκες) ενισχύοντας τη θεωρία αυτή. Επίσης σε άλλη έρευνα [Yemm 1971, 1976] απεδείχθει ότι αντίστοιχα με την αύξηση τους stress των

ασθενών υπήρχε αύξηση της μυϊκής δραστηριότητας, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η μυϊκή υπερλειτουργία είναι κεντρικής προελεύσεως και επηρεάζεται από τις ψυχοκοινωνικές προκλήσεις της καθημερινότητας.

### Ψυχολογική Θεωρία

Κατά την ψυχολογική θεωρία οι, κεντρικής προελεύσεως, συναισθηματικές διαταραχές είναι υπεύθυνες για τη υπερλειτουργία των μυών, που με τη σειρά της προκαλεί παραλειτουργία και τελικώς δημιουργούνται συγκλειακές ανωμαλίες [Moulton 1955, McCall και συν. 1961, Leifer 1966, Lupton 1969]. Επίσης σύμφωνα με αυτή τη θεωρία στην εκδήλωση των συμπτωμάτων ρόλο παίζει η προσωπικότητα του ατόμου, χωρίς να συνδέεται με κάποιο συγκεκριμένο χαρακτηριστικό, ενώ στις περιπτώσεις όπου υπάρχουν επώδυνα συμπτώματα, αυτά μπορεί να συνδέονται με ορισμένες ψυχολογικές παραμέτρους. Τόσο η μυϊκή κόπωση όσο και ο μυϊκός πόνος μπορούν να προκληθούν από την ανησυχία και υπερένταση των ασθενών αυτών.

### Νεότερες Απόψεις

Οι θεωρίες που προαναφέρθηκαν στην προσπάθειά τους να εξηγήσουν την αιτιοπαθογένεια των κρανιογναθικών διαταραχών ενοχοποιούν μεμονωμένους παράγοντες. Η κάθε θεωρία μεμονωμένα όμως, άρχισε να χάνει έδαφος, ενώ ένα νέο πρότυπο βασιζόμενο σε ένα μοντέλο πολυπαραγοντικής αιτιολογίας άρχισε να υποστηρίζεται ευρύτερα. Το πρότυπο αυτό περιλαμβάνει τρεις παράγοντες οι οποίοι εμπλέκονται μεταξύ τους:

1. Ανατομικοί (σύγκλειση, υπερκινητικότητα ΚΓΔ, κακές προσθετικές αποκαταστάσεις)
2. Νευρομυϊκοί (βρυγμός, παραλειτουργικές έξεις)
3. Ψυχολογικοί (συναισθηματικές διαταραχές, προβλήματα προσωπικότητας, αγχώδεις διαταραχές).

Συνδυασμός δύο ή και τριών ομάδων παραγόντων αυξάνει τις πιθανότητες εκδήλωσης δυσλειτουργίας σε ασθενείς, οι οποίοι μπορούν να παρουσιάζουν παρόμοια συμπτώματα δυσλειτουργίας αλλά διαφορετικής αιτιολογίας.

Η αιτιολογία των κρανιογναθικών διαταραχών μπορεί να παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση ακόμη και σε ανάμεσα σε ασθενείς με παρόμοια διάγνωση και συμπτώματα. Έτσι η διάγνωση και θεραπεία των κρανιογναθικών διαταραχών δεν μπορεί να είναι τυποποιημένη, αλλά κάθε ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται εξατομικευμένα. Επίσης οι αιτιολογικοί παράγοντες είναι αθροιστικοί, δηλαδή από στη στιγμή της εμφάνισης των πρώτων συμπτωμάτων ως την εκδήλωση δυσλειτουργίας και αναζήτησης θεραπείας από τον ασθενή μπορεί να περάσει αρκετό χρονικό διάστημα. Οι αιτιολογικοί παράγοντες διακρίνονται σε:

- Δεσπόζοντες (συστηματικοί, ψυχολογικοί, δομικοί)
- Εναρκτήριοι
- Διηνεκείς ή Συνεχείς

#### *Ανατομία της ΚΓΔ*

Η κροταφογναθική διάρθρωση αποτελείται από την κροταφική γλήνη με το πρόσθιο αρθρικό φύμα, τον κόνδυλο της κάτω γνάθου και μεταξύ τους μεσολαβεί ο διάρθριος δίσκος. Η επιφάνεια του κονδύλου είναι επενδυμένη από ινώδη συνδετικό ιστό κάτω από τον οποίο υπάρχει ένα στρώμα υαλώδους χόνδρου.

Αυτό το σχετικά απροστάτευτο στρώμα χόνδρου αποτελεί σημαντική περιοχή ανάπτυξης για την κάτω γνάθο, με αποτέλεσμα μία παθολογική κατάσταση στο χόνδρο να έχει σοβαρές επιπτώσεις, όχι μόνο στην αύξηση της κάτω γνάθου και τη μορφολογία, αλλά και στην ανάπτυξη της άνω γνάθου και του μεσαίου τμήματος του προσώπου. Σε περίπτωση νεαρού ασθενή, δημιουργείται ανησυχία τόσο για την πρωτογενή κατάσταση όσο και για τις πιθανές δευτερογενείς επιπτώσεις της στην ανάπτυξη του προσώπου.

Η κροταφογναθική διάρθρωση διαφέρει από τις περισσότερες άλλες αρθρώσεις του σώματος στο ότι περιλαμβάνει ένα δίσκο που παρεμβάλλεται μεταξύ των στοιχείων άρθρωσης. Ο διάρθριος δίσκος προσθέτει σταθερότητα στην άρθρωση αντισταθμίζοντας την όποια ανομοιογένεια μεταξύ των αρθρικών επιφανειών. Χρησιμεύει επίσης στην απορρόφηση κραδασμών και συμβάλλει στην ικανότητα του κονδύλου να υποβάλλεται τόσο σε κίνηση περιστροφής όσο και μετατόπισης. Παθολογική μετατόπιση του διάρθριου δίσκου, σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί

να οδηγήσει σε μη φυσιολογικούς ήχους, πόνο καθώς και αλλαγή της εύρυθμης λειτουργίας του στοματογναθικού συστήματος.

Μια άλλη διαφορά μεταξύ της κροταφογναθικής διάρθρωσης και άλλων αρθρώσεων του σώματος είναι η επίδραση των δοντιών στη σχέση των στοιχείων της άρθρωσης. Όταν τα δόντια δεν είναι σε επαφή, αυτή η (κεντρική) σχέση προσδιορίζεται από τη μορφολογία των οστών, και από τους μυς και τους συνδέσμους που διασχίζουν την άρθρωση, όπως και σε οποιαδήποτε άλλη άρθρωση. Ωστόσο, όταν τα δόντια βρίσκονται σε σύγκλειση, αυτά καθορίζουν την τελική θέση του κονδύλου στην ΚΓΔ.

Η κροταφογναθική διάρθρωση διαφέρει των άλλων αρθρώσεων του σώματος λόγω της λειτουργικής σχέσης μεταξύ των δύο διαρθρώσεων. Οι κροταφογναθικές διαρθρώσεις καθώς βρίσκονται στα δύο άκρα της κάτω γνάθου, ενώνονται με αυτήν και συνεπώς δεν είναι σε θέση να κινούνται ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Αυτό συνεπάγεται ότι οποιαδήποτε δυσλειτουργική κίνηση από τη μία πλευρά θα έχει ως αποτέλεσμα αλλαγή της κίνησης στην αντίθετη πλευρά. Έτσι δυσλειτουργία ετερόπλευρα μπορεί τελικά να οδηγήσει σε πόνο και δυσλειτουργία στην αντίθετη πλευρά δυσχεραίνοντας επίσης και τη διαφορική διάγνωση.

### *Σύγκλειση*

Σύμφωνα με πρόσφατη βιβλιογραφική ανασκόπηση, ο παράγοντας της σύγκλεισης ήταν μάλλον υπερεκτιμημένος στο παρελθόν, ενώ στις μελέτες όπου έχει γίνει προσπάθεια ανάδειξης της σύγκλεισης ως αιτιολογικού παράγοντα δεν έχουν καταλήξει σε κάποια ισχυρή συσχέτιση [Carlsson και συν 2011]. Σε περιπτώσεις, όμως, που υπάρχουν συγκλεισιακές παρεμβολές ή πρόωρες επαφές, αυτές μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη φυσιολογική λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος. Ως πρόωρη επαφή ή παρεμβολή ορίζεται "το τμήμα της δομής του δοντιού που παρεμβάλλεται στην ατραπό της αρμονικής λειτουργίας της κάτω γνάθου" [Dawson 1974]. Ιατρογενείς παρεμβολές ή πρόωρες επαφές, όπως «ψηλή» έμφραξη ή στεφάνη και γενικότερα αποκαταστάσεις με λανθασμένη μορφολογία μπορεί να δημιουργήσουν τις προϋποθέσεις για εκδήλωση δυσλειτουργίας. Το κεντρικό νευρικό σύστημα αντιδρά στη προσπάθεια του να εξισορροπήσει την επίδραση της παρεμβολής στην απρόσκοπτη λειτουργία του στοματογναθικού

συστήματος κάποιες φορές επιτυχώς όταν πρόκειται για παρεμβολές μικρού βαθμού, ενώ στην αντίθετη περίπτωση το άτομο μπορεί να οδηγηθεί στην εκδήλωση διαταραχής [Τζάκης 2013].

### *Παραλειτουργικές έξεις*

Οι παραλειτουργικές έξεις αποτελούν επιβλαβείς συνήθειες του ατόμου που επιβαρύνουν τη φυσιολογική λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος. Πρόκειται δηλαδή για συνήθειες μη σχετικές με λειτουργικές απαιτήσεις, της μάσησης ή κατάποσης, της φώνησης και της αναπνοής. Λόγω όμως της μεγάλης ανοχής και προσαρμοστικότητάς του στοματογναθικού συστήματος μπορεί να περάσει ένα εύλογο διάστημα μέχρι την εμφάνιση συμπτωμάτων.

Χαρακτηριστική παραλειτουργική έξη αποτελεί ο βρυγμός, δηλαδή το σφίξιμο και τρίξιμο των δοντιών, ενώ άλλα παραδείγματα συνιστούν η δήξη χειλέων, παρειών, νυχιών, γλώσσας και γενικότερα αντικειμένων, π.χ. στυλό, μολύβι, τσίχλας, που δεν επιδρούν θετικά στο στοματογναθικό σύστημα. Επίσης επιβαρυντική θεωρείται η απομύζηση των δακτύλων, η ετερόπλευρη μάσηση και η πίεση της γλώσσας στα δόντια ή στις πτυχές της υπερώας. Έτσι λοιπόν τα συνεχή και υπέρμετρα φορτία που ασκούνται στους μύες, τις κροταφογναθικές διαρθρώσεις και τα δόντια είναι παράγοντες οι οποίοι μπορεί να επηρεάσουν την εκδήλωση κρανιογναθικών διαταραχών.

Το μη λειτουργικό σφίξιμο και τρίξιμο των δοντιών, ορίζεται ως βρυγμός, ο οποίος, σύμφωνα με τη πιο πρόσφατη βιβλιογραφία διαχωρίζεται σε ημερήσιο και νυχτερινό [Sierwald και συν 2015]. Ημερήσιο βρυγμό, δηλαδή σφίξιμο ή τρίξιμο των δοντιών κατά τη διάρκεια της ημέρας εμφανίζει το 20% των ανθρώπων και αποδίδεται σε ψυχοκοινωνικούς παράγοντες (Manfredini and Lobbezoo 2009). Ο νυχτερινός βρυγμός γίνεται ακούσια κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Οι άνθρωποι ξεκινούν να τρίζουν τα δόντια τους από μικρή ηλικία. Συνήθως εντοπίζεται από τους γονείς λόγω του ήχου που παράγεται. Μετά την ηλικία των 12 ετών η συχνότητα του βρυγμού συνήθως μειώνεται.

Ο οδοντίατρος μπορεί να διαπιστώσει ύστερα από κλινική εξέταση εάν ένα άτομο είναι βρυγμομανής από τις έντονες και εκτεταμένες αποτριβές που προκαλεί ο βρυγμός. Σε πολύ αρχικά στάδια μπορεί να εντοπίζεται σε ένα ή δύο δόντια και στη

συνέχεια σε περισσότερα. Οι αποτετριμμένες αυτές επιφάνειες ονομάζονται βρυγμοφασέτες [Δρούκας 2008]. Ταυτόχρονα, η πλάγια διεύθυνση των ασκουμένων στα δόντια δυνάμεων μπορεί να οδηγήσει σε κατάγματα δοντιών, ευαισθησία, κινητικότητα καθώς και φθορά σε προσθετικές αποκαταστάσεις. Επίσης εξωστοματικά μπορεί να παρατηρηθεί υπερτροφία των μασητήρων και ενδοστοματικά εντυπώματα στα πλάγια χείλη της γλώσσας καθώς και γραμμή δήξης στις παρειές αμφοτερόπλευρα. Κατά την ψηλάφηση των μυών μπορεί να παρατηρηθεί ευαισθησία ή πόνος, ενώ ο ασθενής μπορεί να αναφέρει και συχνές κεφαλαλγίες. Εκτός από τις συνέπειες του βρυγμού στα προαναφερθέντα στοιχεία του στοματογναθικού συστήματος, λόγω του γεγονότος ότι τα φορτία των δυνάμεων μεταφέρονται στη περιοχή των κροταφογναθικών διαρθρώσεων μπορούν να εκδηλωθούν εκφυλιστικές αλλοιώσεις στις επιφάνειές του, με συνοδά συμπτώματα πόνο ή και clicking.

Από προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι το 87,5% των ασθενών με δυσλειτουργία μικτού τύπου (μυϊκού και αρθρικού) και το 68,9% των ασθενών με δυσλειτουργία μυϊκού τύπου σφίγγουν τα δόντια τους, οδηγώντας έτσι στο συμπέρασμα ότι ο βρυγμός μπορεί να αποτελεί έναν αιτιολογικό παράγοντα των ΚρΓΔ [Manfredini και συν 2003].

Η συσχέτιση μεταξύ του βρυγμού και ΚρΓΔ υποστηρίζει τη θεωρία ότι η επαναλαμβανόμενη φόρτιση του μασητήριου συστήματος μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργικές διαταραχές [Schierz O και συν 2007].

Ο βρυγμός σχετίζεται περισσότερο με ΚρΓΔ μυϊκού τύπου, ωστόσο αυτή η υπερλειτουργία του μασητήριου συστήματος μπορεί να οδηγήσει τελικά σε διαταραχές των ΚΓΔ [Velly και συν 2002].

### *Τραύμα*

Άμεσο ή έμμεσο τραύμα στα στοιχεία του στοματογναθικού συστήματος μπορεί να επιδράσει στην εκδήλωση ΚρΓΔ, όπως για παράδειγμα τραυματισμός του προσώπου και πιο συγκεκριμένα της κάτω γνάθου και των κροταφογναθικών διαρθρώσεων από πρόσκρουση ή ακόμη ιατρογενώς κατά τη διάρκεια μίας επέμβασης στην εν λόγω περιοχή αλλά και τραυματισμός του αυχένα, συχνό σύμβαμα σε αυτοκινητιστικά ατυχήματα.

Ο τραυματισμός του αυχένα (whiplash) θεωρείται ως ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση των ΚρΓΔ, και έχει προταθεί για την επίπτωσή του στις διαταραχές της κροταφογναθικής διάρθρωσης [Klobas και συν 2004].

Σύμφωνα με μελέτη ένας στους τρεις ανθρώπους που εκτίθενται σε τραύμα στο λαιμό (whiplash) είναι σε κίνδυνο να αναπτύξουν συμπτώματα ΚρΓΔ, με ανάγκη κλινικής αντιμετώπισης [Salé και συν 2007]. Επίσης αυτός ο τραυματισμός στο λαιμό αποτελεί τη πιο κοινή αιτία μετατραυματικής κεφαλαλγίας [Oral και συν 2009].

### Στρες

Ψυχολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που πάσχουν από δυσλειτουργικές διαταραχές της κροταφογναθικής περιοχής έχουν παρόμοια ψυχολογικά προφίλ και ψυχολογική δυσλειτουργία όπως άλλες χρόνιες παθήσεις μυοσκελετικού πόνου, όπως η κεφαλαλγία τύπου τάσης, αρθριτικούς πόνους και πόνο στη μέση [Suvinen και συν 1995, Dworkin και συν 1994]. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι οι ψυχολογικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες έχουν σημασία στην κατανόηση των ΚρΓΔ όπως και σε άλλες διαταραχές χρόνιου πόνου, ωστόσο υπάρχουν λιγότερα στοιχεία που αποδεικνύουν ότι αυτοί οι παράγοντες είναι και αιτιολογικοί. Το σύμπτωμα του πόνου από τις ΚρΓΔ συζητείται ως ένας αιτιολογικός ή επιβαρυντικός παράγοντας στην ανάπτυξη της κατάθλιψης και ψυχικών νόσων [Dworkin και συν 1991]. Παράλληλα, οι ψυχολογικοί παράγοντες επηρεάζουν τη συμπτωματολογία των ΚρΓΔ έμμεσα ή άμεσα. Το συνολικό επίπεδο του άγχους και/ή της κατάθλιψης μπορεί να τροποποιήσει το σφίξιμο και το τρίξιμο των δοντιών [Velly και συν 2002].

### 1.3 Συμπτωματολογία

Τα συμπτώματα των κρανιογναθικών διαταραχών διακρίνονται κυρίως σε:

- Ήχους από τις κροταφογναθικές διαρθρώσεις
- Περιορισμένη κινητικότητα της κάτω γνάθου
- Στοματοπροσωπικός πόνος
- Κεφαλαλγίες

### **Ήχοι από τις κροταφογναθικές διαρθρώσεις**

Οι ήχοι αποτελούν ένα πολύ συνηθισμένο εύρημα, ενώ για αρκετά χρόνια αποτελούσαν το κύριο παθογνωμονικό στοιχείο ως ένδειξη δυσλειτουργίας. Οι ήχοι καταγράφονται καλύτερα όταν η ακρόασή τους γίνεται με στηθοσκόπιο και όχι απλά με την αίσθηση κατά την ψηλάφηση. Επίσης είναι αποδεδειγμένο ότι οι ασθενείς με διαταραχή δίνουν μεγαλύτερη έμφαση στην ύπαρξη των ήχων σε αντίθεση με άτομα που δεν εμφανίζουν δυσλειτουργία και ενώ μπορεί να υπάρχουν ήχοι, δεν τους αναφέρουν [Dworkin και συν. 1988]. Οι ήχοι, οι οποίοι μπορεί να έχουν πολλές διαφορετικές αιτίες συχνά δεν είναι παθολογικοί, αλλά θεωρούνται αποδεκτή απόκλιση από το φυσιολογικό. Από μόνοι τους συνεπώς δεν συνιστούν αντικείμενο θεραπείας, εκτός από τις περιπτώσεις όπου σχετίζονται με άλλα συμπτώματα δυσλειτουργίας όπως ο πόνος ή περιορισμένη κινητικότητα της κάτω γνάθου. Η παρουσία τους βέβαια πρέπει να καταγράφεται και ο ασθενής να ενημερώνεται.

### *Κριγμώδεις ή ερπυστικοί ήχοι*

Οι κριγμώδεις ή ερπυστικοί ήχοι παρουσιάζονται κατά την κίνηση της κάτω γνάθου και μπορεί να αποτελούν κλινικό σημείο δομικών μεταβολών των ανατομικών επιφανειών των κροταφογναθικών διαρθρώσεων. Είναι συχνό εύρημα σε γηραιότερα άτομα, άτομα που φέρουν ολικές οδοντοστοιχίες, καθώς και άτομα που έχουν χάσει τα δόντια υποστήριξης [Öberg και συν. 1971, Morse και συν. 1992, Kopp 1977], αποδίδεται στη φυσιολογική γήρανση του ατόμου και δεν επηρεάζει την κινητικότητα της κάτω γνάθου. Κριγμώδεις όμως ήχοι που εμφανίζονται σε νεαρότερα άτομα, ή συνοδεύονται με παρουσία πόνου θα πρέπει να διερευνώνται περαιτέρω με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών. Η εξάλειψη τυχόν παρεμβολών και η τοποθέτηση ενδοστοματικού νάρθηκα σταθεροποίησης βοηθά στην εξάλειψη του πόνου.

### *Clicking οφειλόμενο σε απόκλιση από το φυσιολογικό*

Οι ήχοι αυτοί οφείλονται σε αποκλίσεις από το φυσιολογικό του σχήματος των αρθρικών επιφανειών. Πάντα εκδηλώνονται στο ίδιο σημείο τόσο κατά την

κατάσπαση, όσο και κατά την ανάσπαση και δεν αποτελούν ένδειξη δυσλειτουργίας, ωστόσο ο ασθενής πρέπει να ενημερώνεται για την ύπαρξη, την αιτία αλλά και τον καλοήγη χαρακτήρα τους.

#### *Clicking οφειλόμενο σε υπερκινητικότητα*

Ο ήχος αυτός παράγεται κατά την κατάσπαση όταν η κεφαλή του κονδύλου ξεπερνά το πρόσθιο αρθρικό φύμα, είτε λόγω της γενικότερης χαλαρότητας των αρθρώσεων του ασθενούς είτε διότι η οπίσθια κεκλιμένη επιφάνεια του πρόσθιου αρθρικού φύματος είναι επίπεδη ή χαμηλότερη του φυσιολογικού. Το clicking εκδηλώνεται στο τέλος της κατάσπασης, χωρίς να επηρεάζεται η κινητικότητα της κάτω γνάθου, ενώ συνήθως απουσιάζει κατά την ανάσπαση. Η κατάσταση αυτή δεν θα πρέπει να συγχέεται με το εξάρθρημα και υπεξάρθρημα της κάτω γνάθου. Ο ήχος αυτός δεν αποτελεί ένδειξη δυσλειτουργίας ώστε να χρίζει θεραπευτικής αντιμετώπισης, ωστόσο σε ασθενείς όπου τους προκαλεί δυσφορία συστήνεται ο περιορισμός της κατάσπασης σε βαθμό όπου δεν εκδηλώνεται clicking. Επίσης μπορεί μέσα από ασκήσεις να προγραμματιστεί το εύρος της κατάσπασης στον προαναφερθέν βαθμό.

#### *Clicking οφειλόμενο σε έλλειψη μυϊκού συντονισμού*

Οι δύο κεφαλές του έξω πτερυγοειδούς μυός είναι υπεύθυνες για την κίνηση του κονδύλου και του διάρθριου δίσκου. Οι δύο κεφαλές είναι ανταγωνιστές μύες, η κάτω κεφαλή συσπάται κατά την κατάσπαση και η άνω κατά την ανάσπαση, αποσκοπώντας έτσι σε μία σταθερή και ελεγχόμενη κίνηση του συμπλέγματος κονδύλου και δίσκου. Σε περίπτωση υπερλειτουργίας του έξω πτερυγοειδή από παραλειτουργικές έξεις δεν υπάρχει συντονισμός της κίνησης της κεφαλής του κονδύλου και του διάρθριου δίσκου με αποτέλεσμα να εκδηλώνεται στην κατάσπαση και ανάσπαση ένα ή περισσότερα clicking και όχι σε σταθερό επίπεδο κάθε φορά. Όταν υπάρχουν και άλλα συνοδά συμπτώματα ο ασθενής αντιμετωπίζεται καταρχήν με ένα πρόγραμμα κινησιοθεραπείας για την ισχυροποίηση και το μυϊκό συντονισμό με θετικά συνήθως αποτελέσματα, ενώ σε περιπτώσεις όπου παρατηρούνται παρεμβολές, αυτές θα πρέπει να εξαλείφονται. Σε εμμένουσες καταστάσεις όπου δεν υπάρχει θετική ανταπόκριση εντός 2-3 μηνών συστήνεται η τοποθέτηση ενδοστοματικού νάρθηκα.

*Clicking σχετιζόμενο με μετατόπιση του διάρθριου δίσκου με επαναφορά*

Όταν ο διάρθριος δίσκος δεν βρίσκεται στη φυσιολογική του θέση, δηλαδή στη κορυφή του κονδύλου τότε υπάρχουν παρεμβολές στην αρμονική και απρόσκοπτη λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος. Συνήθως η μετατόπιση είναι πρόσθια του κονδύλου, δηλαδή ο δίσκος βρίσκεται μπροστά από τον κόνδυλο όταν ο ασθενής βρίσκεται σε θέση μέγιστης συγγόμφωσης. Κατά την κατάσπαση, ενώ το σύμπλεγμα κονδύλου-δίσκου βρίσκεται σε αυτή τη σχέση, ξαφνικά ο κόνδυλος επαναφέρεται στην σωστή θέση, εκδηλώνεται clicking, και ο ασθενής μπορεί να συνεχίσει την κίνηση της κατάσπασης κανονικά. Κατά την ανάσπαση σε κάποιο σημείο και ενώ αρχικά ο δίσκος είναι στην ορθή θέση, γλιστρά πάλι σε πρόσθια θέση ως προς τον κόνδυλο, συνοδευόμενο πάλι από clicking. Κλινικά μπορεί η κατάσταση να διαγνωσθεί όταν αφού έχει εκδηλωθεί το πρώτο clicking κατά την κατάσπαση, οδηγήσουμε τον ασθενή να φέρει τα δόντια του σε θέση κοπτική προς κοπτική και του ζητήσουμε να ανοιγοκλείσει το στόμα του. Στη θέση αυτή ο δίσκος δεν μπορεί να ολισθήσει από την κεφαλή του κονδύλου και έτσι αν η κίνηση εκτελείται φυσιολογικά και χωρίς τη παρουσία clicking τότε ενδεχομένως έχουμε μετατόπιση του διάρθριου δίσκου με επαναφορά. Ακτινοδιαγνωστικά για τη διάγνωση συμβάλει ακτινογραφική απεικόνιση των κροταφογναθικών διαρθρώσεων, καθώς και η χρήση MRI μαγνητικής τομογραφίας[Bristela και συν 2017]. Αιτιολογικά μπορεί να οφείλεται σε άμεσο τραυματισμό της περιοχής ή σε χρόνιο επαναλαμβανόμενο μικρο-τραυματισμό λόγω παραλειτουργικών έξεων όπως είναι ο βρυγμός. Η χαλαρότητα των αρθρώσεων μπορεί να διευκολύνει την εκδήλωση μετατόπισης του διάρθριου δίσκου. Η ύπαρξη της κατάστασης αυτής θα πρέπει να ενεργοποιεί τον ασθενή έτσι ώστε να αναζητά θεραπεία από κατάλληλα εκπαιδευμένο κλινικό.

Θεραπευτικά συστήνεται η χρήση ενδοστοματικού νάρθηκα για τη μείωση των ασκούμενων στην περιοχή δυνάμεων λόγω μικρο-τραύματος, με παράλληλη εφαρμογή κινησιοθεραπείας [Δρούκας 2008].

Στις περιπτώσεις όπου δεν αναζητηθεί θεραπεία, κυρίως λόγω έλλειψης πόνου ή δεν αντιμετωπισθεί με το σωστό τρόπο η μετατόπιση του διάρθριου δίσκου μπορεί να εξελιχθεί σε μετατόπιση του διάρθριου δίσκου χωρίς επαναφορά, δηλαδή ο

διάρθριος δίσκος να παραμένει μόνιμα μετατοπισμένος πρόσθια της κεφαλής του κονδύλου. Κλινικά το clicking σταματά να εκδηλώνεται, ενώ παρατηρείται απόκλιση κατά τη κατάσπαση προς τη πάσχουσα πλευρά και περιορισμός της πλαγιολίσθησης προς τη μη πάσχουσα πλευρά. Στη προσπάθεια του ασθενή για μέγιστη κατάσπαση αναφέρεται πόνος στη περιοχή της πάσχουσας διάρθρωσης. Για την αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής η ανάταξη μπορεί να γίνει με χειροπρακτικό τρόπο, ενώ η τοποθέτηση ενδοστοματικού νάρθηκα σταθεροποίησης μειώνει το πόνο και τις ασκούμενες δυνάμεις. Σύμφωνα με τελευταίες μελέτες ο ασθενής θα πρέπει να ακολουθήσει πρόγραμμα κινησιοθεραπείας με στόχο να επαναφέρει το στοματογναθικό του σύστημα στη φυσιολογική και εύρυθμη λειτουργία του [Τζάκης 2013, Alajbeg και συν.2015].

#### **Περιορισμένη κινητικότητα της κάτω γνάθου - Τρισμός**

Η αξιολόγηση της λειτουργίας της κάτω γνάθου πραγματοποιείται με τη βοήθεια αρκετών διαγνωστικών εξετάσεων, κλινικών και απεικονιστικών. Μία από τις εξετάσεις που αξιολογεί τη λειτουργία της κροταφογναθικής διάρθρωσης είναι η μέτρηση της μέγιστης διάνοιξης του στόματος. Παρέκκλιση από το φυσιολογικό εύρος της κίνησης αυτής μπορεί να θεωρηθεί ως ένα σημάδι της δυσλειτουργίας. Σε μελέτες σχετικά με τη φυσιολογική μέγιστη διάνοιξη, βρέθηκε ότι υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις [Khare και συν 2012, Zawawi και συν 2003]. Το μεγάλο εύρος διακύμανσης των τιμών μεταξύ ασθενών και υγιούς πληθυσμού έχει ως αποτέλεσμα να επικαλύπτονται και συνεπώς η μέτρηση της μέγιστης διάνοιξης ως μοναδικό μέσο αξιολόγησης της λειτουργίας της κροταφογναθικής διάρθρωσης έχει χαμηλή ευαισθησία. Υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των δύο φύλων, μεταξύ των ανθρώπων διαφορετικών ηλικιών και φυλών. Οι άνδρες έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο διάνοιξης από ότι οι γυναίκες και αυτό οφείλεται στη διαφορά μεγέθους των γνάθων. Γενικότερα σε μεγαλύτερες γνάθους έχουμε και μεγαλύτερη διάνοιξη. Για το λόγο αυτό δεν είναι ασφαλές να συγκρίνουμε τη διάνοιξη μεταξύ διαφορετικών ατόμων για την εκτίμηση ή μη δυσλειτουργίας, αλλά εκτίμηση των μετρήσεων θα πρέπει να γίνονται εξατομικευμένα, σε κάθε ασθενή.

Τρισμός ορίζεται ως ο επώδυνος περιορισμός της διάνοιξης του στόματος οφειλόμενος σε σπασμό των μασητήριων μυών [Δρούκας 2008]. Χαρακτηρίζεται από διάνοιξη μικρότερη ή ίση των 35 χιλιοστών.

Γενικότερα με την έννοια του τρισμού περιγράφονται διάφορες παθολογικές καταστάσεις μειωμένης διάνοιξης του στόματος, οι οποίες μπορεί να έχουν μια πληθώρα αιτιολογικών παραγόντων δημιουργώντας έτσι μια σύγχυση όχι μόνο ως προς την αιτία, αλλά και ως προς τη σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση.

#### *Οδοντιατρικές πράξεις*

Οδοντιατρικές πράξεις όπως η στελεχειαία αναισθησία του κάτω φατνιακού νεύρου, εργώδεις εξαγωγές έγκλειστων τρίτων γομφίων, καθώς και χειρουργεία στην οπίσθια περιοχή της κάτω γνάθου μπορούν να οδηγήσουν σε τρισμό. Η χορήγηση της αντιβιοτικής αγωγής και κορτικοστεροειδών φαρμάκων δείχνει να μειώνει το τρισμό, καταδεικνύοντας έτσι ότι η φλεγμονή γύρω από τους μύες της περιοχής είναι ο αιτιολογικός παράγοντας.

#### *Κρανιογναθικές διαταραχές*

Η μειωμένη διάνοιξη του στόματος είναι κάτι που συναντάται συχνά σε περιπτώσεις κρανιογναθικών διαταραχών. Αποτελεί συνήθως την αιτία αναζήτησης θεραπείας από τον ασθενή. Πιο συγκεκριμένα εμφανίζεται σε καταστάσεις όπου η δυσλειτουργία μπορεί να είναι αρθρικής, μυϊκής ή και ανατομικής αιτιολογίας. Στην πρώτη περίπτωση συγκαταλέγονται καταστάσεις όπως η πρόσθια μετατόπιση του διαρθρίου δίσκου χωρίς επαναφορά ή καταστάσεις εκφυλισμού της άρθρωσης όπως για παράδειγμα εκφυλιστική αρθρίτιδα, τραυματική αρθρίτιδα κλπ.

Στη δεύτερη περίπτωση παρατηρείται μειωμένη διάνοιξη λόγω σπασμού των μυών κυρίως του μασητήρα.

Τρίτον, ανατομικά στοιχεία του στοματογναθικού συστήματος όπως η υπερπλασία των κορωνοειδών αποφύσεων οδηγεί σε σταδιακά μειούμενη διάνοιξη του στόματος και τελικώς σε τρισμό.

(ΕΙΚΟΝΑ 1 ).



Εικόνα 1. Τρισμός οφειλόμενος σε υπερπλασία των κορωνοειδών αποφύσεων

#### Υποβλεννογόνια ίνωση

Ο περιορισμός της διάνοιξης του στόματος αποτελεί ένα σύνηθες σύμπτωμα της υποβλεννογόνιας ίνωσης [ΕΙΚΟΝΑ 2]. Η προκαρκινική αυτή βλάβη ενεργοποιεί μια προοδευτική αλλαγή στο στοματικό βλεννογόνο μειώνοντας έτσι την ελαστικότητά του. Η υποβλεννογόνια ίνωση δεν είναι επώδυνη, συνδέεται συνήθως με μάσηση καπνού [Sharma και συν 2016, Wollina και συν 2015]. Περίπτωση τρισμού από υποβλεννογόνια ίνωση έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία σε ασθενή σε έδαφος σιδηροπαινικής αναιμίας [Bhattacharya και συν 2016]. Αντιμετωπίζεται αιτιολογικά, με φαρμακευτική αγωγή ή/και χειρουργικά. Ο συνδυασμός με πρόγραμμα φυσικοθεραπείας, που περιλαμβάνει χρήση υπέρηχων και ασκήσεις κινησιοθεραπείας συμβάλλει σημαντικά στην επιτυχή έκβαση της θεραπείας [Kale και συν 2016].



Εικόνα 2. Τρισμός σε ασθενή με υποβλεννογόνια ίνωση

#### *Συστηματική σκλήρυνση*

Η συστηματική σκλήρυνση είναι αγνώστου αιτιολογίας νόσος του συνδετικού ιστού που μπορεί να προσβάλλει πολλά όργανα, με πιο χαρακτηριστικό το σκληρόδερμα [Εικόνα 3]. Εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες και σε ηλικίες 30 έως 50 ετών. Οι Αφρο-Αμερικανοί προσβάλλονται πιο συχνά, με μικρότερη ηλικία έναρξης, ενώ είναι και πιο πιθανό να έχουν διάχυτη εμπλοκή του δέρματος σε σύγκριση με τους Καυκάσιους [Nietert και συν 2006]. Σε ασθενείς με συστηματική σκλήρυνση παρατηρείται μειωμένη διάνοιξη του στόματος η οποία προέρχεται από την αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου στο δέρμα [Doucet και συν 2011].



Εικόνα 3. Τρισμός σε ασθενή με σκληρόδερμα

### ***Βλάβες του εγκεφαλικού στελέχους***

Ο τρισμός μπορεί να οδηγήσει, μαζί με άλλα συνοδά νευρολογικά συμπτώματα, στη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Σε συγκεκριμένο περιστατικό που αναφέρεται σε άρθρο στη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ η ασθενής παρουσίαζε κάποια νευρολογικής φύσης σημεία, είχαν πραγματοποιηθεί όλες οι νευρολογικές απεικονιστικές και εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες ήταν αρνητικές για τη συγκεκριμένη νόσο. Μετά την εμφάνιση του τρισμού, έναν χρόνο αργότερα από την εκδήλωση των αρχικών σημείων, και αφού επαναλήφθηκε εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού τέθηκε τελικά η διάγνωση της απομυελινωτικής νόσου. Η βλάβη του εγκεφαλικού στελέχους που ελέγχει τις κινητικές ίνες του τριδύμου νεύρου εικάζεται ως ο αιτιολογικός παράγοντας στην εν λόγω περίπτωση. [D'Costa και συν 1990].

Σε υγιή άτομα, σύμφωνα με τον προγραμματισμό του κεντρικού νευρικού συστήματος και ασχέτως των περιφερικών ερεθισμάτων, κατά την λειτουργία της κατάσπασης της γνάθου, δεν λειτουργούν οι ανασπόντες την γνάθο μύες και αντίστροφα κατά την ανάσπαση δεν λειτουργούν οι κατασπόντες. Σε σπάνιες περιπτώσεις, τρισμός μπορεί να εμφανιστεί πάλι λόγω βλάβης στο εγκεφαλικό στέλεχος που ελέγχει τις κινητικές ίνες του τριδύμου και συγκεκριμένα να υπάρχει ταυτόχρονα σύσπαση και των δύο ομάδων μυών. [Jelasic και Freitag 1978].

### *Καλοήθεις όγκοι*

Η παρουσία καλοήθων όγκων στη κεφαλή και τον τράχηλο μπορεί να περιορίσει τη διάνοιξη του στόματος. Αυτό συμβαίνει όταν ο όγκος λειτουργεί ως μηχανικό εμπόδιο στην εύρυθμη λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος, για παράδειγμα στη πρόσθια περιοχή του κονδύλου ή της κορωνοειδούς απόφυσης [More και συν 2013, Omolehinwa και συν 2016]. Οι καταστάσεις αυτές είναι δύσκολο να διάφορο-διαγνωστούν καθώς τα συμπτώματά τους επώδυνο ή ανώδυνο οίδημα, ήπιος πόνος στην προ-ωτιαία περιοχή, ήχος clicking και δυσκολία κατά την διάρκεια μάσησης είναι παρόμοιες με τα συμπτώματα διαταραχής της κροταφογναθικής διάρθρωσης. Ως εκ τούτου, τα παθολογικά αυτά στοιχεία συχνά παραβλέπονται, καθώς οι ασθενείς αντιμετωπίζονται συμβατικά για κρανιογναθική διαταραχή, ειδικά σε περιπτώσεις όπου η κλινική εξέταση δεν συνοδεύεται με ακτινοδιαγνωστική απεικόνιση. Η μείωση της ελαστικότητας του στοματικού βλεννογόνου λόγω της παρουσίας ενός όγκου μπορεί επίσης να περιορίσει τη διάνοιξη.

### **Στοματοπροσωπικός πόνος**

Ο πόνος στη στοματοπροσωπική περιοχή αποτελεί τη συνήθη αιτία προσέλευσης των ασθενών. Με την έννοια του στοματοπροσωπικού πόνου περιγράφονται όλες οι επώδυνες καταστάσεις οι οποίες εκδηλώνονται στην περιοχή του προσώπου και μπορεί να οφείλονται σε πολλές και διαφορετικές αιτίες. Μπορεί να είναι κεντρικός ή περιφερικός νευρικός πόνος, ψυχογενής ή ιδιοπαθής, ή να προκαλείται από διάφορες περιοχές του εγκεφάλου ή του ώμου. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο πόνος προέρχεται από τα δόντια, τις γνάθους συμπεριλαμβανομένων των κροταφογναθικών διαρθρώσεων, τους μασητήριους μυς, τους σιελογόνους αδένες και άλλα στοιχεία της στοματοπροσωπικής περιοχής. Σε σχέση με το αντικείμενο ενασχόλησής μας η παρουσία πόνου οφείλεται πρωτογενώς ή δευτερογενώς σε δυσλειτουργία του στοματογναθικού συστήματος. Ο οδοντικός πόνος είναι μια συνηθισμένη κατάσταση που δεν δυσκολεύει στη διάγνωση. Ωστόσο υπάρχουν και περιπτώσεις όπου πόνος μπορεί να αντανakλά στη περιοχή των οδόντων, που όμως να είναι μυϊκής αιτιολογίας (αντανakλαστικός πόνος από παρουσία trigger points,

σε έδαφος μυοπεριτονιακού πόνου) δυσχαιρένοντας έτσι την ορθή διάγνωση. Ο κλινικός που ασχολείται με το αντικείμενο της αντιμετώπισης των Κρανιογναθικών Διαταραχών και πιο συγκεκριμένα με την αντιμετώπιση του Στοματοπροσωπικού Πόνου είναι σημαντικό να γνωρίζει ενδελεχώς τη διαφορική διάγνωση των διαφόρων μορφών του πόνου. Πάντως όταν κατά τη κλινική εξέταση αποκαλύπτονται σημεία δυσλειτουργίας του στοματογναθικού συστήματος, αρθρικά και μυϊκά, τότε η αντιμετώπιση με συντηρητικά μέσα θεραπείας έχει αποδειχθεί ότι προσδίδει θετικά στη μείωση του στοματοπροσωπικού πόνου.

### **Κεφαλαλγίες**

Η κεφαλαλγία είναι μια συνηθισμένη επώδυνη κατάσταση με συχνότητα 35% για τις γυναίκες και 20% για τους άνδρες [Haegerstam 1989], ενώ είναι πολύ σπάνιο κάποιος να μην είχε ποτέ την εμπειρία της εκδήλωσής της. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να υπάρχει αυξημένη συχνότητα και ένταση των κεφαλαλγιών επηρεάζοντας έτσι αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι κεφαλαλγίες μπορεί να οφείλονται σε πολλές διαφορετικές αιτίες. Από μελέτες που χρονολογούνται πολλές δεκαετίες πριν [Berlin και συν. 1956, Berlin και Desner 1960] έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει, όχι μόνο συσχέτιση αλλά, και θετική επίδραση της αντιμετώπισης κρανιογναθικών διαταραχών με συντηρητικά θεραπευτικά μέσα στη μείωση ορισμένων μορφών κεφαλαλγίας. Πιο συγκεκριμένα το 60% των ασθενών ανέφερε εξάλειψη της κεφαλαλγίας και ένα 24% σημαντική βελτίωση. Από άλλη μελέτη προκύπτει το συμπέρασμα ότι από τις διάφορες μορφές κεφαλαλγίας αυτή που συσχετίζεται με κρανιογναθικές διαταραχές και μπορεί να παρουσιάσει βελτίωση είναι η κεφαλαλγία τύπου τάσως [Forsell 1985]. Σε άλλη μελέτη η βελτίωση της ομάδας των ασθενών, θεραπευόμενων με μέσα της κλινικής φυσιολογίας του στοματογναθικού, με κεφαλαλγία ήταν στατιστικά ανώτερη σε σύγκριση με τη βελτίωση της ομάδα που αντιμετωπίσθηκε με νευρολογική φαρμακοθεραπεία [Schokker 1989].

## **2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

### **2.1 Επιδημιολογία**

Ο αριθμός των περιπτώσεων καρκίνου παγκοσμίως διπλασιάστηκε στο τελευταίο τρίτο του 20<sup>ου</sup> αιώνα και αναμένεται να διπλασιαστεί πάλι μεταξύ του 2008 και 2030 [Sutcliffe 2011]. Η παγκόσμια αναλογία θνητότητας προς επίπτωση είναι περίπου 65%. Αυτή η αναλογία κυμαίνεται από 45% στο δυτικό κόσμο μέχρι μεγαλύτερη από 90% στις αναπτυσσόμενες και υπό ανάπτυξη χώρες. Η πενταετής επιβίωση, μετά τη θεραπευτική αντιμετώπιση, στον καρκίνο κυμαίνεται από 65%, με αυξητική τάση, στις χώρες με υψηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο έως σχεδόν πάντα κακή έκβαση στις χώρες με περιορισμένη πρόσβαση σε θεραπείες και υποστηρικτική φροντίδα των συμπτωμάτων.

Για την Ευρώπη, έχουν υπολογιστεί 3,45 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και 1,75 εκατομμύρια θάνατοι από καρκίνο το 2012. Οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου περιλαμβάνονται στους 10 συχνότερους καρκίνους, ενώ το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας αποτελεί περίπου το 5% όλων των καρκίνων [Ferlay και συν 2013].

Το κάπνισμα και η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος συνδέονται με πτωχή πρόγνωση [Fortin και συν 2009].

Την τελευταία δεκαετία, πέρα από το κάπνισμα, έχει ενοχοποιηθεί και ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων –HPV και ειδικά ο τύπος 16, στην ανάπτυξη του καρκίνου του στοματοφάρυγγα. Έχει υπολογιστεί ότι ο ιός HPV προκαλεί, κάθε χρόνο, περίπου 30.000 ακανθοκυτταρικά καρκινώματα του στοματοφάρυγγα [D’Souza και συν 2011].

### **2.2 Κλινική εικόνα**

Στα πρώιμα, αρχικά στάδια το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος είναι ασυμπτωματικό, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη προσέλευση του ασθενούς για ιατρική βοήθεια, μέχρι και 4 έως 8 μήνες ή και περισσότερο.

Οι πλέον συνήθεις κλινικές εικόνες του καρκίνου στη στοματική κοιλότητα αποτελούν το έλκος, που δεν επουλώνεται [ΕΙΚΟΝΑ 4], και διάφορες εξωφυτικές και ενδοφυτικές διογκώσεις. Οι βλάβες εμφανίζουν σκληρία στην ψηλάφηση και αδρή, κοκκώδη επιφάνεια.



Εικόνα 4. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δεξιάς παρειάς. Ο ασθενής προσήλθε παραπονούμενος για πόνο, αμέσως μετά την κατασκευή της κάτω οδοντοστοιχίας (2014). Παρατηρείται επίπεδη διόγκωση, με εξέλκωση και αδρή/κοκκώδη επιφάνεια και σκληρία.

Στην περιοχή των ούλων, ο καρκίνος θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από αντιδραστικούς, φλεγμονώδεις όγκους, όπως το πυογόνο κοκκίωμα ή άλλες περιοδοντικές φλεγμονές [ΕΙΚΟΝΑ 5 και 6]. Έντονη, εντοπισμένη κινητικότητα των δοντιών της περιοχής εγείρουν την υποψία καρκίνου.

Η δυσφαγία αποτελεί σύμπτωμα καρκίνων, που εντοπίζονται στη μαλακή υπερώα και την περιαμυγδαλική χώρα [Neville και συν 1997].



Εικόνα 5. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στα άνω προστομιακά ούλα, μετά το πέρας της χημειοθεραπείας για καρκίνο σε άλλη θέση (2016). Παρατηρείται διόγκωση με ευρεία βάση, σκληρία και κοκκώδη επιφάνεια.



Εικόνα 6. Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στην περιοχή των τομέων και προγομφίων της κάτω γνάθο (2016). Η βλάβη έχει μετακινήσει τα δόντια της περιοχής.

## 2.3 Διάγνωση

Η διάγνωση του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος της στοματικής κοιλότητας τίθεται με βιοψία και ιστολογική και ανοσοϊστοχημική εξέταση. Η κατάλληλη κλινική αξιολόγηση θα συμβάλλει στην επιλογή της θέσης διενέργειας της βιοψίας, ώστε να ληφθεί το πλέον επαρκές για τη διάγνωση ιστοτεμάχιο.

## 2.4 Θεραπευτική αντιμετώπιση

### *Χειρουργική θεραπεία*

Η χειρουργική αφαίρεση αποτελεί την κύρια θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας. Η πρώιμη νόσος μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με μικρή νοσηρότητα και υψηλά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης. Ο προεγχειρητικός έλεγχος περιλαμβάνει κλινική εξέταση, αξονική τομογραφία και/ή μαγνητική τομογραφία, απεικονιστικό έλεγχο του θώρακος, οδοντιατρική εκτίμηση και αξιολόγηση από λογοθεραπευτή.

### *Ακτινοθεραπεία*

Η ακτινοθεραπεία συνδυάζεται, τις περισσότερες φορές με τη χειρουργική. Η βέλτιστη εφαρμογή της ακτινοθεραπείας στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, που σχετίζονται με τον όγκο, όπως το συνολικό φορτίο της νόσου, τα όρια του όγκου, οι πιθανές βλάβες σε γύρω υγιείς ιστούς και άλλα χαρακτηριστικά εντός του όγκου, όπως η υποξία και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Σύγχρονες και νέες τεχνικές ακτινοθεραπείας, η τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT), η καθοδηγούμενη από εικόνες (IGRT), η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία (SBRT) και η θεραπεία με πρωτόνια στοχεύουν στην αύξηση της δόσης στον όγκο, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τη δόση στους υγιείς ιστούς [Αγγελάκη και συν 2012]. Γενικά, η πρωτοπαθής εστία και οι διηθημένοι λεμφαδένες απαιτούν συνολική δόση 66-74 Gray (2.0 Gray/συνεδρία).

Παράγοντες που επηρεάζουν την κλινική έκβαση μετά την ακτινοθεραπεία είναι το στάδιο, που περιλαμβάνει την έκταση του όγκου στη στοματική κοιλότητα και την εντόπιση σε τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις, την τυχόν διακοπή της

ακτινοθεραπείας, την υποκείμενη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς (Performance status) και την αιματολογική εικόνα [Jerjes και συν 2010].

#### *Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία*

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία συστήνεται όταν υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου, όπως το αυξημένο μέγεθος του όγκου, το βάθος διήθησης, οι πολλαπλοί διηθημένοι λεμφαδένες και η περινευρική/λεμφαδενική/αγγειακή διήθηση. Υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας αποκλειστικά ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, συστήνονται όταν συνυπάρχουν θετικά όρια εκτομής και/ή εξωλεμφαδενικές μεταστάσεις.

#### *Χημειοθεραπεία*

Αποτελεί συστηματική θεραπεία. Ο ρόλος της έχει αναδειχθεί τα τελευταία 20 χρόνια. Εφαρμόζεται προεγχειρητικά, ως εισαγωγική, σε τοπικά προχωρημένους χειρουργήσιμους καρκίνους κεφαλής-τραχήλου και/η ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία.

#### *Βιολογικές θεραπείες*

Η κετουξιμάπη αποτελεί ένα νέο φάρμακο, μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο έχει προστεθεί στην εισαγωγική χημειοθεραπεία, με εξαιρετικά αποτελέσματα.

Οι αναστολείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα αποτελούν, επίσης, νέα βιολογικά φάρμακα στην αντιμετώπιση των καρκίνων κεφαλής-τραχήλου.

Οι αντινεοπλασματικές θεραπείες, όπως είναι πλέον τεκμηριωμένο, συνδέονται με επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα, τους σιαλογόνους αδένες και τις γνάθους, που διαταράσσουν τη λειτουργία του οδοντογναθικού συστήματος και μειώνουν την ποιότητα ζωής, με απώλεια βάρους και δυσμενή επίπτωση στην επιβίωση του ασθενούς. Περισσότεροι από το 80% των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που υποβάλλονται θα εμφανίσουν τις σχετικές επιπλοκές [NCI 2016]. Επιπλέον, σύμφωνα με πρόσφατη μελέτη, τα προβλήματα και οι αυξημένες ανάγκες των ασθενών, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία επιβαρύνουν και αυτούς που τους φροντίζουν (Cancer carers or caregivers) [Hanly και συν 2016].

### **3. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

#### **3.1 Εισαγωγή**

Οι εντατικοποιημένες αντινεοπλασματικές θεραπείες αλλά και οι σύγχρονες βιολογικές θεραπείες έχουν συνδεθεί με σημαντικές οξείες & όψιμες επιπλοκές τόσο στη γενική κατάσταση του ασθενούς όσο και από τη στοματική κοιλότητα. Οι επιπλοκές αυτές έχουν αρνητική επίπτωση σε ποικίλες παραμέτρους της ποιότητας ζωής, σε φυσική κατάσταση, ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένης και της επίπτωσης στην οικογένεια και την εργασία.

Οι ειδικές επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα επιβαρύνουν τη λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος, μειώνουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς μετά τη θεραπεία και απαιτούν ειδική οδοντιατρική φροντίδα [Reeve και συν 2016].

#### **3.2 Υποστηρικτική Ογκολογική Φροντίδα του Στόματος**

Η στοματική κοιλότητα αποτελεί «στόχο» των αντινεοπλασματικών θεραπειών και σημαντική θέση εμφάνισης επιπλοκών, τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την αντινεοπλασματική θεραπεία. Οι επιπλοκές σχετίζονται με την άμεση τοξική επίπτωση των θεραπειών στο βλεννογόνο του στόματος και το οδοντογναθικό σύστημα αλλά και με την τοξικότητα των αντινεοπλασματικών θεραπειών σε διάφορα συστήματα, και ιστούς, στο μυελό των οστών και το ανοσοποιητικό/αμυντικό σύστημα, στο καρδιαγγειακό σύστημα, το ήπαρ, τους νεφρούς, το μεταβολισμό. Οι επιπλοκές των ογκολογικών θεραπειών επηρεάζουν την αναγκαία οδοντιατρική θεραπεία και, σε αρκετές περιπτώσεις, απαιτούν τροποποιήσεις του οδοντιατρικού σχεδίου θεραπείας.

Η με την υγεία του στόματος συνδεόμενη ποιότητα ζωής και η επιβάρυνσή της, κατά τη διάρκεια αλλά και μετά την αντινεοπλασματική θεραπεία, αποτελεί σήμερα κεντρικό ζήτημα και μελετάται σε πολλά προγράμματα, τα οποία επιχορηγούνται

από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Ερευνα και τη Θεραπεία στον Καρκίνο – European Organization for the Research and Treatment of Cancer – EORTC, Brussels, Belgium, eortc.be.

### **3.3 Επιπλοκές του στόματος και του στοματογναθικού συστήματος κατά την ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου**

Οι ασθενείς με κακοήγη όγκο κεφαλής και τραχήλου, που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία, αναμένεται να αναπτύξουν επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα σε ποσοστό έως και 80%. Μειώνουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς, αυξάνουν τη νοσηρότητα, τις ημέρες νοσηλείας και το κόστος θεραπείας, ενώ οι διακοπές και η μείωση της δόσης της θεραπείας θέτουν σε κίνδυνο το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Στον Πίνακα 1 φαίνονται οι επιπλοκές κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας.

Πίνακας 1: Επιπλοκές του στόματος σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που λαμβάνουν ακτινοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία

| Επιπλοκές του στόματος                 |                                  |
|----------------------------------------|----------------------------------|
| Κατά τη διάρκεια της θεραπείας         | Μετά το πέρας της θεραπείας      |
| Οξείες επιπλοκές                       | Χρόνιες/Μεταγενέστερες επιπλοκές |
| Βλεννογονίτιδα στόματος/στοματοφάρρυγα | Ξηροστομία                       |
| Πόνος στόματος/στοματοφάρρυγα          | Διαταραχές γεύσης                |
| Δυσλειτουργία των σιαλογόνων αδένων    | Τερηδόνα                         |
| Ξηροστομία                             | Λοιμώξεις του βλεννογόνου        |
| Λοιμώξεις:                             | Ατροφία & ίνωση:                 |
| 1. Μυκητιασικές                        | 1. Βλεννογόνου                   |
| 2. Βακτηριακές                         | 2. Δέρματος                      |
| 3. Ιογενείς                            | 3. Μυών                          |
| Διαταραχές της γεύσης                  |                                  |
| Δυσφαγία                               | Μειωμένη αγγείωση                |
|                                        | Νέκρωση των μαλακών ιστών        |
|                                        | Οστεοακτινονέκρωση               |
|                                        | Δυσλειτουργία της κάτω γνάθου    |
|                                        | Τρισμός                          |

Αγγελάκη Σ. και συν. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον Καρκίνο Κεφαλής-Τραχήλου. Hellenic Society of Medical Oncology Consensus Meeting on Head and Neck Cancer. Forum of Clinical Oncology 2012;1-120.

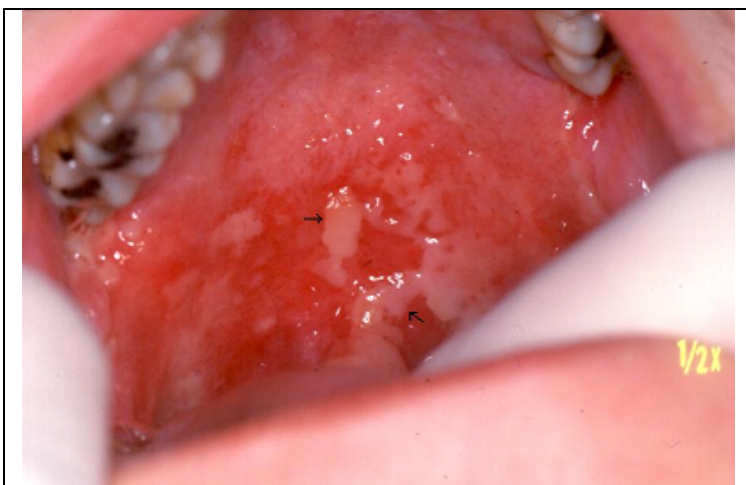
Για την πρόληψη και τη μείωση των επιπλοκών της στοματικής κοιλότητας είναι απαραίτητη η οδοντιατρική αξιολόγηση, ιδανικά ένα μήνα πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας, αλλά και η τακτική αξιολόγηση και φροντίδα του ασθενούς κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία.

Στόχος είναι η εξάλειψη προϋπαρχόντων οδοντιατρικών και περιακρορριζικών, περιοδοντικών και βλεννογόνιων λοιμώξεων και η εφαρμογή εντατικοποιημένων πρωτοκόλλων στοματικής υγιεινής ώστε να διατηρηθούν τα δόντια και ο βλεννογόμος καθαρά και υγρά.

### 3. 4 Βλεννογονίτιδα του στόματος

Η βλεννογονίτιδα του στόματος είναι η πλέον συχνή, σοβαρή και επώδυνη τοξικότητα της αντισεπτικής θεραπείας [Elting και συν 2008, Lalla και συν 2014]. Η βλεννογονίτιδα του στόματος χαρακτηρίζεται από ερύθημα που

εξελίσσεται σε επώδυνες ελκώσεις και συνδέεται με σημαντική μείωση της ποιότητας ζωής [ΕΙΚΟΝΑ 7].



Εικόνα 7. Βλεννογονίτιδα κατά την ακτινοθεραπεία για καρκίνο του ρινοφάρυγγα, με ελκώσεις, που καλύπτονται από νεκρωτικές ψευδομεμβράνες.

Ο πόνος στο στόμα δεν υφίεται ούτε με τη χορήγηση οπιοειδών όπως βρέθηκε σε μελέτη ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία. Ο πόνος και η επιβάρυνση του ασθενούς, που έχει αναπτύξει βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα μπορεί να αναγκάσει σε διακοπή της θεραπείας ή μείωση της δόσης, θέτοντας σε κίνδυνο το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Ακόμη, η αύξηση των αναγκών υποστήριξης του ασθενούς, η χορήγηση αντιβιοτικών, παρεντερικής διατροφής, αναλγητικών και οπιοειδών και η εισαγωγή για νοσηλεία στο νοσοκομείο αυξάνουν ή και διπλασιάζουν το συνολικό κόστος της αντικαρκινικής θεραπείας.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς με κακοήγη όγκο κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία με ή χωρίς σύγχρονη κλασσική χημειοθεραπεία θα εμφανίσουν βλεννογονίτιδα στη στοματική κοιλότητα. Η δυσφαγία από την ανάπτυξη σοβαρής βλεννογονίτιδας έχει ως αποτέλεσμα σημαντική απώλεια βάρους και περαιτέρω επιβάρυνση του ασθενούς παρά την εφαρμογή γαστροστομίας [Pramyothin και συν 2016].

### 3.5 Λοιμώξεις του στόματος

Λοιμώξεις που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας, όπως καντιντιάσεις, ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις, αλληλεπιδρούν με τη βλεννογονίτιδα και συμβάλλουν σε πρώιμη έναρξη, και αύξηση της βαρύτητας των ελκών ή εμποδίζουν την επούλωσή τους.

#### *Καντιντιάσεις*

Οι καντιντιάσεις αποτελούν τις πλέον συχνές μυκητιάσεις του στόματος. Οφείλονται σε είδη *Candida* και αναπτύσσονται σε ασθενείς με υποκείμενο νόσημα, ανοσοανεπάρκεια και ανοσοκαταστολή και ειδικά σε ασθενείς με κακοήγη νοσήματα.

Η στοματοφαρυγγική καντιντίαση συνοδεύεται από πόνο και συνδέεται με μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, ενώ μπορεί, αν δεν αντιμετωπιστεί έγκαιρα, να επεκταθεί στον οισοφάγο ή να προκαλέσει συστηματική λοίμωξη με ιδιαίτερα μεγάλη θνητότητα.

Οι κύριες μορφές καντιντίας που έχουν περιγραφεί είναι η ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση [ΕΙΚΟΝΑ 8], η ερυθματώδης καντιντίαση και η καντιντιασική συγγελίτιδα.



Εικόνα 8. Ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση στη δεξιά παρειά σε ασθενή με καρκίνο κεφαλής & τραχήλου, που υποβάλλεται σε χημειοακτινοθεραπεία.

Σε ογκολογικούς ασθενείς, που υποβάλλονται σε αντινεοπλασματική θεραπεία και εμφανίζουν βλεννογονίτιδα, η καντιντίαση μπορεί να εμφανιστεί ταυτόχρονα και να επιπλέξει τη βλεννογονίτιδα. Η διαφορική διάγνωση των ψευδομεμβρανών της βλεννογονίτιδας από τις ψευδομεμβράνες της καντιντίασης δεν είναι εύκολη.

Η επίπτωση της καντιντίασης σε όλους τους ογκολογικούς ασθενείς ανέρχεται στο 7.5% πριν από την αντινεοπλασματική θεραπεία, 39.1% κατά τη διάρκεια της θεραπείας και 32.6% μετά το πέρας της θεραπείας. Ειδικά στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία με ή χωρίς σύγχρονη χημειοθεραπεία, η καντιντίαση αναπτύσσεται με επίπτωση έως και 52% [Lalla και συν 2010].

Η συμπτωματολογία της στοματοφαρυγγικής καντιντίασης περιλαμβάνει καυσalgία, δυσγευσία, επιδείνωση της βλεννογονίτιδας και δυσφαγία. Σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης καντιντίασης αποτελεί η ξηροστομία, ενώ, παράλληλα, η ξηροστομία είναι σημαντικό σύμπτωμα, που υποδηλώνει πιθανή ανάπτυξη καντιντίασης.

#### *Ιογενείς λοιμώξεις-Λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα*

Η λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με κακόηθες νόσημα [Elad και συν 2010].

Η ανοσοανεπάρκεια και η ανοκαταστολή τόσο από τη νόσο όσο και από την αντινεοπλασματική θεραπεία και ο τραυματισμός του βλεννογόνου του στόματος κατά την ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου αποτελούν τους κύριους προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης της λοίμωξης. Η ερπητική λοίμωξη επιπλέκει, επιδεινώνει, αυξάνει τη διάρκεια και τη βαρύτητα και εμποδίζει την επούλωση της χημειο- και ακτινο-βλεννογονίτιδας. Η επίπτωση της λοίμωξης σε ογκολογικούς ασθενείς κυμαίνεται από 20% μέχρι και 80%, ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα, αλλά και το είδος της αντικαρκινικής θεραπείας, αλλά και με την εφαρμοζόμενη εργαστηριακή μέθοδο απομόνωσης του ιού.

Η κλινική εικόνα μπορεί να έχει τα χαρακτηριστικά της ερπητικής λοίμωξης σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες, πολλές φορές όμως εμφανίζεται με ενδοστοματικές, επώδυνες εκτεταμένες εξελκώσεις [ΕΙΚΟΝΑ 9], οι οποίες είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από τις ελκώσεις της χημειο- και ακτινο- βλεννογονίτιδας.



Εικόνα 9. Ερπητική λοίμωξη, με ελκώσεις στη ράχη της γλώσσας, σε ασθενή που υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής & τραχήλου. Ο ασθενής παραπονέθηκε για έντονο πόνο και αδυναμία διάνοιξης του στόματος στη 15η συνεδρία της ακτινοθεραπείας.

#### *Βακτηριακές λοιμώξεις*

Το περιοδόντιο αποτελεί την κύρια θέση ανάπτυξης βακτηριακής λοίμωξης και ακολουθούν οι λοιμώξεις του βλεννογόνου και οι περιακρορριζικές εστίες [Νικολάτου 2001].

Η προετοιμασία του στόματος και η σπουδαιότητα της περιοδοντικής θεραπείας σε ασθενείς με λευχαιμία, που λαμβάνουν χημειοθεραπεία ή/και υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες και συνδέεται με μείωση των επεισοδίων εμπύρετης ουδετεροπενίας. Οι οδοντικές και περιοδοντικές λοιμώξεις και η περιστεφανίτιδα μπορούν να οδηγήσουν σε βαρεία κυτταρίτιδα και φλέγμονα στη στοματοπροσωπική περιοχή, με ακόλουθο κίνδυνο

σηφαιμίας. Μεγάλος αριθμός ασθενών, που εισέρχονται στο νοσοκομείο με λοίμωξη, είναι ογκολογικοί ασθενείς.

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη βλεννογονίτιδα του στόματος. Η έγκαιρη αναγνώριση της τυχόν υπάρχουσας λοίμωξης ή η προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή, με σύγχρονη μείωση του μικροβιακού φορτίου του στόματος, αποτελούν τις μόνες θεραπευτικές δυνατότητες. Η σημαντική συμβολή της καλής στοματικής υγιεινής στη μείωση της βαρύτητας της βλεννογονίτιδας, με τη διατήρηση του βλεννογόνου καθαρού και υγρού, αναδεικνύεται συνεχώς με αυξανόμενες κλινικές και ερευνητικές μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία.

### 3.6 Δυσλειτουργία των σιαλογόνων αδένων και ξηροστομία

Η ξηροστομία είναι το πλέον συχνό σύμπτωμα στους ασθενείς με καρκίνο και συνδέεται με τη μειωμένη ροή σιάλου από τους σιαλογόνους αδένες. Η μειωμένη ροή σιάλου μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο μυκητιάσεων, δυσκαταποσίας και δυσγευσίας, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο τερηδονισμού των δοντιών [ΕΙΚΟΝΑ 10].



Εικόνα 10. Εκτεταμένες τερηδόνες, 8 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία για καρκίνο στη γλώσσα.

Στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο η επίπτωση της ξηροστομίας ανέρχεται έως και στο 77%. Αίτια της ξηροστομίας σε αυτούς τους ασθενείς είναι ο ίδιος ο καρκίνος, η αφυδάτωση και η γενική καταβολή, η χρήση φαρμάκων, όπως οπιοειδή για τον πόνο, διουρητικά, αντικαταθλιπτικά και άλλα για διάφορα συνοδά προβλήματα.

Οι ασθενείς αναφέρουν την ξηροστομία ως δύσκολο σύμπτωμα, που τους ταλαιπωρεί και επιβαρύνει την ποιότητα της ζωής τους. Για την αντιμετώπισή της απαιτείται καλό ιστορικό και διερεύνηση των λαμβανομένων φαρμάκων με στόχο την άρση, όπου είναι δυνατόν, των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων.

Στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, η ξηροστομία, μαζί με τον υποθυροειδισμό, τα προβλήματα από το φάρυγγα και τον οισοφάγο και την υποδόρια ίνωση, αποτελούν συχνές χρόνιες και απώτερες επιπλοκές της χημειοακτινοθεραπείας, ειδικά σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο [Citrin και συν 2009].

Σε συστηματική ανασκόπηση από την Ομάδα Μελέτης για τη Φροντίδα του Στόματος του Multinational Association of Supportive Care in Cancer, mascc.org, και το τμήμα της υπολειτουργίας των σιαλογόνων αδένων και της ξηροστομίας, βρέθηκε ότι η επίπτωση της ξηροστομίας ήταν 93% κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μικρή μείωση στο 73%-85% από 1 μήνα μέχρι περισσότερο από 2 χρόνια μετά. Η ξηροστομία και το κολλώδες σάλιο, σε άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι παρέμειναν και 1 χρόνο μετά την ακτινοθεραπεία, με σοβαρή αρνητική επίπτωση στην ποιότητα της ζωής [Loorents και συν 2016]. Η ξηροστομία στην ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου συνδέθηκε με τη συνολική δόση της ακτινοβολίας και τον όγκο των σιαλογόνων αδένων, που έχουν περιληφθεί στη θεραπεία. Η προστασία των παρωτίδων, όπου είναι ογκολογικά δυνατό, με την τεχνική της μειούμενης έντασης (IMRT), μπορεί να μειώσει την επίπτωση και τη βαρύτητα της ξηροστομίας [Jensen 2010a, 2010b, Wang και συν 2016]. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η αποφυγή της ακτινοβόλησης, όταν είναι ογκολογικά δυνατό, των περιοχών των σιαλογόνων αδένων, που περιέχουν τα μητρικά κύτταρα, εκτός των εκφορητικών πόρων, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο της μετακτινικής ξηροστομίας [van Luijk και συν 2015].

Υποκατάστατα σιάλου, παγάκια, και τσίχλες, μαζί με κατάλληλη φροντίδα του στόματος μπορούν να ανακουφίσουν την ξηροστομία, στα πλαίσια τοπικής θεραπείας [Hanchanale S και συν 2015, Kaae και συν 2016]. Συστηματικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η πιλοκαρπίνη, ενώ η αμιφοστίνη έχει προταθεί για την προστασία των σιαλογόνων αδένων από την ξηροστομία.

Η ξηροστομία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο τερηδόνας (radiation caries) και σοβαρή μείωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Οι οδοντικές εξαγωγές, ως αποτέλεσμα των τερηδονισμένων δοντιών, που δεν σώζονται, μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη οστεοακτινονέκρωσης [Dobros και συν 2016]. Η κατάλληλη υποστήριξη του ασθενούς κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία και η χρήση φθοριούχων σκευασμάτων μειώνει την επίπτωση της τερηδόνας [Hong C και συν 2010].

### **3.7 Δυσγευσία**

Ορίζει την αλλοίωση της γεύσης ή την μειωμένη ένταση της γεύση και αποτελεί σύνηθες πρόβλημα στους ασθενείς με καρκίνο, κατά τη χημειοθεραπεία [Mosel και συν 2011]. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία Κεφαλής και Τραχήλου τα προβλήματα γεύσης είναι έντονα και σχετίζονται με τη συνολική δόση της ακτινοθεραπείας και το βαθμό της ξηροστομίας [Hovan και συν 2010, Sapir και συν 2016]. Περίπου 15% των ατόμων με ακτινοθεραπεία Κεφαλής και Τραχήλου αναφέρουν αλλοιώσεις της γεύσης που ακόμη και μετά το πέρας της θεραπείας. Η δυσγευσία συνδέεται με ανορεξία, και επιδεινώνει τη δυσφαγία, που οδηγεί σε απώλεια βάρους και μπορεί να συμβάλει και σε καχεξία. Η δυσγευσία αποτελεί σημαντικό παράγοντα μείωσης της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

### **3.8 Οστεοακτινονέκρωση**

Η οστεοακτινονέκρωση (ΟΝΓ) είναι μία σοβαρή χρόνια επιπλοκή της ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου. Χαρακτηρίζεται από μη επουλούμενο έλκος και αποκαλυμμένο οστό [ΕΙΚΟΝΑ 11], για τουλάχιστον 6 μήνες, σε ασθενείς που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία στην περιοχή της Κεφαλής και του Τραχήλου

[Peterson και συν 2010]. Συνοδεύεται από πόνο και σημεία φλεγμονής, όπως οίδημα, συρίγγια και πυόρροια, απώλεια αισθητικότητας της περιοχής και τρισμό, ενώ στη γνάθο παρατηρούνται οστεολυτικές βλάβες [Lambade και συν 2012] [ΕΙΚΟΝΑ 12α και 12β].



Εικόνα 11. Οστεοακτινονέκρωση, με νεκρό αποκαλυμμένο οστόύν την κάτω γνάθο, αριστερά, 7 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία κεφαλής & τραχήλου.



Εικόνα 12α. Οστεοακτινόνέκρωση στην κάτω γνάθο αριστερά, με συνοδό έντονο πόνο, μείωση της διάνοιξης του στόματος και τρισμό. Η ασθενής ανέφερε εξαγωγές των τερηδονισμένων δοντιών στην περιοχή.



Εικόνα 12β. Από την περίπτωση της εικόνας Γ6α. Παρατηρούνται οι περιοχές διαύγασης και σκίασης στην πανοραμική ακτινογραφία.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΟΝΓ συνδέεται άμεσα με τη συνολική δόση ακτινοβολίας και τον όγκο των ιστών που έχει περιληφθεί στο πεδίο. Ο κίνδυνος αυξάνεται με δόσεις μεγαλύτερες των 60 Gray, προηγούμενη χειρουργική θεραπεία, πτωχή στοματική κατάσταση, οδοντικές τερηδόνες και περιοδοντίτιδα και οδοντικές εξαγωγές μετά τη θεραπεία [Niewald και συν 2013]. Η οστεοακτινόνέκρωση είναι πιο συχνή στην κάτω γνάθο. Όγκοι στη γλώσσα, το έδαφος του στόματος το οπισθογόμφιο τρίγωνο

και γενικά όγκοι που πλησιάζουν το οστό της γνάθου αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ΟΝΓ.

Η επίπτωση της ΟΝΓ κυμαίνεται από 5,2% σε ακτινοθεραπεία μειούμενης δόσης (IMRT) μέχρι 7,4%-15% σε τρισδιάστατη τεχνική ακτινοθεραπείας (3D conformal). Ιδιαίτερος παράγοντας κινδύνου έχει αναφερθεί η σύγχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας [Nabil και συν 2012]. Ο χρόνος εμφάνισης ποικίλει από 4 μήνες έως 3 χρόνια ή περισσότερο. Πάντως οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου είναι σε δια βίου κίνδυνο για την ανάπτυξη ΟΝΓ. [Chrcanovic και συν 2010, NCI 2016, Nabil και συν 2011].

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ΟΝΓ είναι δύσκολη [ΕΙΚΟΝΑ 13] και σε προχωρημένες περιπτώσεις θα χρειαστεί εκτεταμένη χειρουργική εκτομή [Peterson 2010, Chrcanovic και συν 2010b].



Εικόνα 13. Οστεοακτινόνέκρωση, με έντονο πόνο, στην κάτω γνάθο.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν ΟΝΓ συστήνεται το ακόλουθο πρωτόκολλο: Εξάλειψη τυχόν τραυματισμού στην περιοχή, αποφυγή της οδοντοστοιχίας, αν υπάρχει και αν

εκτείνεται στη θέση της ΟΝΓ, διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ, αν υπάρχει η σχετική έξη, και εξασφάλιση επαρκούς διατροφής του ασθενούς.

Τοπικά αντισηπτικά, αναλγητικά, και χειρουργική αφαίρεση οστικών απολυμάτων, αν υπάρχουν. Η εφαρμογή του υπερβαρικού οξυγόνου δεν έχει ξεκαθαριστεί.

### **3.9 Δυσφαγία**

Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου μπορούν να προκαλέσουν χρόνια επιβάρυνση των λειτουργιών του στόματος και ειδικά της κατάποσης, η οποία έχει οριστεί διεθνώς ως «δυσφαγία-dysphagia», με δραματική επίπτωση στην καθημερινή διαβίωση του ασθενούς και στην ποιότητα ζωής του. Η δυσφαγία μπορεί να προκαλέσει ακόμη και απειλητική για τη ζωή του ασθενούς πνευμονία από εισρόφιση [Wang και συν 2016].

Η συνδεόμενη με την ακτινοθεραπεία δυσφαγία περιλαμβάνει μία ευρεία ομάδα δομικών, μηχανικών και νευρολογικών δυσλειτουργιών [King και συν 2016]. Η κατανόηση των βιομοριακών επιπτώσεων και των μορφολογικών αντιδράσεων των ιστών μπορεί να βελτιώσει τις θεραπευτικές δυνατότητες αντιμετώπισης της δυσφαγίας. Οι χρόνιες μεταβολές των βαθύτερων ιστών, πέρα από το βλεννογόνο, συνδέονται με την τοξικότητα της ακτινοβολίας στα αγγεία και/η τον περιβάλλοντα συνδετικό ιστό. Σχετίζονται με τη δόση, τον συνολικό χρόνο-διάρκεια της ακτινοβολίας και τον όγκο-μέγεθος της περιοχής, που ακτινοβολείται. Μη ειδική ίνωση οδηγεί σε λειτουργικές διαταραχές των μυών και των νεύρων της περιοχής. Άθροιση κολλαγόνου, αποδιοργάνωση των ινών του συνδετικού ιστού, διαταραχές της κυταρικής δομής των ινοβλαστών και αλλοιώσεις της αγγείωσης έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την απώλεια της ελαστικότητας και την ατροφία των ιστών, μυών και συνδετικού ιστού.

Η ακτινοβολία της πρόσθιας περιοχής της στοματικής κοιλότητας, του γενειοειδούς μυός, της γλωττιδικής και υπεργλωττιδικής περιοχής του λάρυγγα, των ανωτέρων, μεσαίων και κατώτερων σφιγκτήρων του φάρυγγα συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δυσφαγίας.

Μεγάλος αριθμός των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου προσέρχονται με τοπικά προχωρημένο όγκο και περισσότεροι από τους μισούς εμφανίζουν απώλεια βάρους λόγω της δυσφαγίας, των προβλημάτων κατάποσης και του πόνου από τον

καρκίνο. Η ακόλουθη ακτινοθεραπεία επιδεινώνει τη δυσκαταποσία, που σχετίζεται με τη βλεννογονίτιδα, την απώλεια της γεύσης, την ξηροστομία, την ίνωση και τα προβλήματα κατάποσης [Garg και συν 2010]. Η προφυλακτική γαστροστομία, σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στοματοφάρυγγα, έχει βρεθεί ότι μπορεί να επιδεινώσει ακόμη περισσότερο τη δυσφαγία και δυσκαταποσία, με ακόλουθη απώλεια βάρους [Sethuganalar και συν 2016]. Η εφαρμογή της IMRT, με μειωμένες δόσεις σε σημαντικά όργανα κατάποσης, φαίνεται ότι μειώνει την βαρύτητα και την επίπτωση της δυσφαγίας [Wang και συν 2016]. Ακόμη, η έναρξη ειδικών ασκήσεων πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του κινδύνου και της βαρύτητας της δυσφαγίας. Σε μελέτη προφυλακτικές ασκήσεις κατάποσης είχαν ευεργετική επίδραση στην λειτουργία της κατάποσης σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που υποβάλλονταν σε χημειοακτινοθεραπεία για τους πρώτους 3 και 6 μήνες μετά τη θεραπεία. Δεν βρέθηκε, όμως, σημαντική διαφορά στους 9 και 12 μήνες μετά τη θεραπεία στους ασθενείς της μελέτης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ο περιορισμένος αριθμός των ασθενών και άλλες διαφορές στις ομάδες των ασθενών μπορεί να μην συνέβαλαν στην ανάδειξη σημαντικών διαφορών [Kotz και συν 2012].

Κατά την περίοδο μετά την ακτινοθεραπεία, η απώλεια βάρους βρέθηκε ότι συνδέεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, με τη δυσκαταποσία και τη δυσφαγία [Jager-Wittenaar και συν 2011].

Περίπου το 1/3 των ασθενών εμφανίζουν σημαντική απώλεια βάρους στο πέρας της ακτινοθεραπείας. Η παραπάνω τοξικότητα της ακτινοθεραπείας, δυσφαγία και δυσκαταποσία, εντείνεται με τη σύγχρονη χημειοθεραπεία, η οποία προκαλεί ανορεξία, ναυτία και έμετο. Γενικά, οι εντατικοποιημένες θεραπείες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης λειτουργικών διαταραχών, που απαιτούν διεπιστημονική αντιμετώπιση, από πολλές ιατρικές ειδικότητες και ειδικούς οδοντιάτρους [Cartmill και συν 2012].

Σε ειδικό ερωτηματολόγιο, φάνηκε ότι η δυσφαγία και το επώδυνο στόμα, μαζί με την κατάθλιψη, προβλέπουν την πρόσληψη τροφής και ενέργειας ενώ η δυσφαγία με τον πόνο στο στόμα αποτελούν προβλεπτικούς δείκτες για την απώλεια βάρους [Kubrak και συν 2013]. Η μειωμένη θρέψη και η απώλεια βάρους συνδέονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγαλύτερη

ευπάθεια και ευαισθησία στις λοιμώξεις, μικρότερη αντοχή σε θεραπείες αντιμετώπισης της τοξικότητας και χειρότερη ανταπόκριση στην αντικαρκινική θεραπεία. Απώλεια βάρους μεγαλύτερη του 20% από το αρχικό βάρος είναι συχνή στους ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου και είναι κλινικά σημαντική διότι συνδέεται με μειωμένη λειτουργική ικανότητα, μείωση της ποιότητας ζωής και σημαντικά μικρότερη επιβίωση.

#### *Ίνωση και τρισμαός*

Η μετακτινική ίνωση και ο τρισμαός σε συνέχεια της ίνωσης, αλλά και άλλων χρόνιων επιπλοκών μετά την ακτινοθεραπεία αποτελούν σημαντικές επιπλοκές που επιβαρύνουν τον ασθενή, μειώνουν την ποιότητα της ζωής του και την πρόγνυσή του. Θα αναλυθούν χωριστά και ιδιαίτερα στο επόμενο κεφάλαιο.

## **4. ΤΡΙΣΜΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

### **4.1 Τρισμός συνδεόμενος με την ακτινοθεραπεία**

Ο τρισμός αποτελεί σχετικά συχνή και σοβαρή επιπλοκή της θεραπείας του καρκίνου της κεφαλής και του τραχήλου [Εικόνα 14], [Satheeshkumar και συν 2014, Wetzels και συν 2014]. Εμφανίζεται τόσο κατά τη διάρκεια όσο μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας μέχρι και μήνες μετά τη θεραπεία. Η επίπτωση του τρισμού αυξάνει με την αύξηση της δόσης της χορηγούμενης ακτινοβολίας [van der Molen και συν 2013, Lindblom και συν 2014, Hsieh και συν 2014]. Η συνολική δόση άνω των 60 Gy σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τρισμού. Αναφέρεται ότι, για κάθε 10 Gy ακτινοβολίας που εφαρμόζονται πρόσθετα στους πτερυγοειδείς μύες, η πιθανότητα εμφάνισης τρισμού αυξάνεται κατά 24% [Teguh και συν 2008]. Ασθενείς που επαναακτινοβολούνται στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου λόγω υποτροπής της κακοήθειας, έχουν αυξημένο κίνδυνο, εφόσον η δόση της ακτινοθεραπείας και η επίδρασή της στους βιολογικούς ιστούς είναι αθροιστική [Yeh και συν 2005].



Εικόνα 14. Τρισμός μετά την ακτινοθεραπεία.

Η διαφορική διάγνωση περιέλαβε, ακόμη, την υποτροπή του καρκίνου και την οστεοακτινονέκρωση.

Η συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που στο πεδίο της ακτινοβολήσης, περιλαμβάνονται η κροταφογναθική διάρθρωση, ο μασητήρας και ο κροταφίτης, κυμαίνεται από 39%-79% [Horpe και συν 1976, Goldstein και συν 1999, Jen και συν 2002, Steelman and Sokol 1986, Kent και συν 2008, Teguh και συν 2008, van der Molen και συν 2013, Wetzels και συν 2014, Dijkstra και συν 2004]. Η εφαρμογή διαφόρων τεχνικών και ειδών αντineοπλασματικής θεραπείας, οι διαφορετικές εντοπίσεις και το μέγεθος των όγκων, οι διαφορετικές χρονικές περίοδοι παρακολούθησης, αλλά και τα μη ομοιογενή κριτήρια για τον ορισμό του τρισμού και ο περιορισμένος αριθμός μελετών εξηγούν το μεγάλο εύρος της επίπτωσης του τρισμού κατά την ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου.

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και η εντόπιση του καρκίνου στις γνάθους αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου. Γονιδιακοί παράγοντες έχουν επίσης συνδεθεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης τρισμού στην ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου [Lyons και συν 2013, Steiner και συν 2015].

Ο περιορισμός της κίνησης των γνάθων και ο τρισμός συνδέονται με την ίνωση που έχει προκληθεί από την ακτινοβόληση των ιστών της μάσησης, όπου ως ίνωση ορίζεται η χρόνια βράχυνση του μυός, που οφείλεται σε μεταβολές των μυϊκών ινών [Δρούκας, 2008]. Ο ανώμαλος πολλαπλασιασμός των ινοβλαστών φαίνεται πως είναι σημαντικός αρχικός παράγοντας, που διεγείρει τη διεργασία [Wang και συν 2005]. Η ανάπτυξη ουλώδους ιστού στην περιοχή, επίσης, μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, της ακτινοθεραπείας, του ενδεχόμενου τραυματισμού νεύρου στην περιοχή ή και συνδυασμού τους, μπορεί ακόμη να συμβάλλει στην ανάπτυξη της ίνωσης [Bhatia και συν 2009]. Η περιορισμένη κινητικότητα της κάτω γνάθου είναι το αποτέλεσμα του εκφυλισμού τόσο των μυών, όσο και της κροταφογναθικής διάρθρωσης. Μύες, που δεν εκτελούν το φυσιολογικό εύρος κίνησης τους, παρουσιάζουν σημεία ατροφίας μόλις μετά από τρεις ημέρες. Ομοίως, αρθρώσεις που ακινητοποιούνται, εμφανίζουν γρήγορα μεταβολές στη δομή τους, συμπεριλαμβανομένης της πάχυνσης της υφής του αρθρικού υγρού και της λέπτυνσης του χόνδρου [Bhatia και συν, 2009, Bensadoun και συν., 2010].

Η όψιμη αυτή αντίδραση των ιστών, με την ίνωση των μυών, έχει αποδοθεί σε ισχαιμικές βλάβες μετά από απόφραξη των αρτηριδίων της περιοχής [Lyons και συν 2013, Lindblom και συν 2014]. Η μείωση της δόσης της ακτινοβολίας, όταν είναι ογκολογικά δυνατό, έχει προταθεί ως μέτρο προστασίας του μασητήρα και μείωσης του κινδύνου εμφάνισης τρισμού [Gebre-Medhin και συν 2016].

Ο τρισμός επιβαρύνει σοβαρά την ποιότητα ζωής του ασθενούς, με τη σχετική δυσμορφία, τις διαταραχές φώνησης και ομιλίας, την αδυναμία καλής στοματικής υγιεινής, τη δυσφαγία, τις διατροφικές διαταραχές και την απώλεια βάρους, κατάθλιψη, πόνο και αγχώδεις αντιδράσεις [Steiner και συν 2015, Lee και συν 2015, Heijnen και συν 2016].

## 4.2 Πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι ασκήσεις κινησιοθεραπείας για την αντιμετώπιση του τρισμού μπορεί να περιλαμβάνουν βοηθητικά εργαλεία όπως ξύλινες σπάθες και ξύλινες κοχλιούμενες σφήνες [Dijkstra και συν 2006, van der Molen και συν 2011,]. Ακόμη χρησιμοποιούνται και πιο εξειδικευμένες συσκευές όπως αυτή της Therabite ή της Dynasplint Trismus System(DTS) [Loorenst και συν 2014, Kamstra και συν 2016, Pauli και συν 2014a and b . Γενικότερα έχειδειχθεί ότι καλύτερη αντιμετώπιση υπάρχει όταν το πρόγραμμα των ασκήσεων ξεκινά αμέσως μετά έναρξη της ογκολογικής θεραπείας του ασθενούς.

Η προφυλακτική και προληπτική εφαρμογή των ασκήσεων, πριν την εμφάνιση του τρισμού, αμέσως μετά το χειρουργείο, φαίνεται πως έχει ευεργετικά αποτελέσματα, σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση. Το 50% των μελετών ανέφερε ότι σε περιπτώσεις όπου έγινε θεραπεία προληπτικά δεν εμφανίστηκε τρισμός [Kamstra και συν 2017].

Όταν εκδηλωθεί ο τρισμός η αντιμετώπιση δεν είναι πάντοτε επιτυχής, ενώ η διάνοιξη μπορεί επίσης να μην είναι μεγαλύτερη των 35 χιλιοστών που έχει τεθεί ως κριτήριο. [Kamstra και συν 2017, Kamstra και συν. 2013 ,Fischer και συν. 2008, Bhatia και συν. 2009].

Με τη χρήση της συσκευής Therabite γίνεται άσκηση μεγαλύτερης δύναμης για μικρό χρονικό διάστημα. Σε μελέτη, με τη συνεργασία 2 Κέντρων, η μία ομάδα ασθενών πραγματοποιούσαν 4 συνεδρίες κάθε μέρα, με 6-8 επαναλήψεις σε κάθε συνεδρία, και κρατούσαν τη μέγιστη διάνοιξη για 10-15 δευτερόλεπτα[Kamstra και συν 2013]. Οι ασθενείς από το δεύτερο ιατρικό κέντρο, πραγματοποιούσαν πέντε συνεδρίες κάθε μέρα, με 6 επαναλήψεις σε κάθε συνεδρία, και κρατούσαν τη μέγιστη διάνοιξη για 6 δευτερόλεπτα. Οι ασθενείς ενθαρρύνονται να συνεχίσουν την κινησιοθεραπεία του συγκεκριμένου προγράμματος μέχρι να μην μπορεί να επιτευχθεί περαιτέρω βελτίωση στη διάνοιξη του στόματος. Χρησιμοποιώντας τη συσκευή Therabite οι ασθενείς παρουσίασαν κατά μέσο όρο αύξηση της διάνοιξης του στόματος κατά 5.4 χιλιοστά. Ωστόσο, με βάση τα αποτελέσματα της παραπάνω

μελέτης, δεν είναι απαραίτητο κάθε ασθενής να αντιμετωπίζεται με χρήση της συσκευής TheraBite όχι μόνο λόγω του υψηλού κόστους της συσκευής αλλά και τα συγκρίσιμα αποτελέσματα της πολύ πιο οικονομικής συμβατικής θεραπευτικής αγωγής με απλές ασκήσεις κινησιοθεραπείας [Kamstra και συν 2013].

Η συσκευή της Dynasplint επιδιώκει τη βελτίωση της διάνοιξης του στόματος ασκώντας μία δύναμη, ήπια και συνεχή, στους ιστούς, 3 φορές καθημερινά για 30λεπτά. Έχει αποδειχθεί ότι αυτής της μορφής η δύναμη σε αντίθεση με την άσκηση μεγαλύτερης δύναμης για λιγότερο χρονικό διάστημα επιφέρει καλύτερα αποτελέσματα [Usuba και συν 2013, Kamstra και συν 2016]. Με τη βοήθεια της DTS συσκευής, για την αντιμετώπιση τρισμού σε ογκολογικούς ασθενείς, υπήρξε βελτίωση της διάνοιξης από τον μέσο όρο των 22.6 χιλιοστών στα 29.7 [Kamstra και συν 2016]. Μεγαλύτερη βελτίωση παρουσίασαν οι ασθενείς, που άρχισαν θεραπεία σε διάστημα μικρότερο ή ίσο των 36 μηνών από την ογκολογική θεραπεία, σε αντίθεση με την ομάδα των ασθενών, που άρχισαν θεραπεία μετά τους 36 και πάνω μήνες. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς επανεξετάστηκαν 14 εβδομάδες μετά τη λήξη της χρήσης της συσκευής DTS και διαπιστώθηκε μείωση της διάνοιξης κατά μέσο όρο 2.3 χιλιοστά, το οποίο ισοδυναμούσε με μείωση κατά το ένα τρίτο του αρχικού αποτελέσματος.

Σε όλες τις περιπτώσεις, βέβαια, η συμμόρφωση του ασθενούς με τις ασκήσεις είναι απαραίτητης για υπάρχουν θετικά αποτελέσματα [Stubblefield και συν 2016].

#### **4.3 Τρισμός συνδεόμενος με την παρουσία του καρκίνου**

Σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής τραχήλου, σε περιπτώσεις προχωρημένου σταδίου του όγκου ή σε περιπτώσεις υποτροπής, με διήθηση των νεοπλασματικών κυττάρων στους ιστούς του στόματος, τους μασητήρες και τη γνάθο, παρατηρείται δυσκολία στη διάνοιξη του στόματος και τρισμός [ΕΙΚΟΝΕΣ 15-17]. Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών απαιτεί τη συνεργασία των ογκολόγων και των οδοντιάτρων και άλλων ειδικών, ώστε να γίνει η σωστή διάγνωση και πλέον κατάλληλη αντιμετώπιση.



Εικόνα 15. Τρισμός σε νεοπλασματική διήθηση της περιοχής της κάτω γνάθου, της παρειάς και των μυών της περιοχής από το καρκίνωμα.



Εικόνα 16. Τρισμός σε νεοπλασματική διήθηση του εδάφους του στόματος, της κάτω γνάθου και της γλώσσας από το καρκίνωμα.



Εικόνα 17. Τρισμός μετά από υποτροπή του καρκίνου, με διήθηση των λεμφαδένων.

## 5. ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

### 5.1 Εισαγωγή

Η ποιότητα της ζωής αποτελεί πλέον σημαντικό τμήμα της φροντίδας του ασθενή με καρκίνο. Η ποιότητα της ζωής εξαρτάται από πολλούς και διαφορετικούς παράγοντες και μπορεί να σημαίνει διαφορετικά πράγματα σε διαφορετικούς ανθρώπους, ενώ ακόμη και στο ίδιο άτομο μπορεί να έχει διακυμάνσεις ανά χρονικές στιγμές.

Δεν υπάρχει “gold standard” ορισμός για την ποιότητα ζωής. Αυτό οφείλεται κυρίως στους πολλούς διαφορετικούς τομείς που αποτελούν συνολικά την ποιότητα ζωής. Ακόμη η ποιότητα ζωής έχει διαφορετική έννοια στις διάφορες χώρες και πολιτισμούς.

Η ποιότητα της ζωής περιλαμβάνει τέσσερις βασικούς τομείς, τη σωματική και ψυχολογική κατάσταση, το ρόλο του ατόμου στη κοινωνία, καθώς και τις κοινωνικο-οικογενειακές του σχέσεις.

Ο όρος «ποιότητα ζωής» στη σύγχρονη ιατρική πρωτοαναφέρθηκε στο καταστατικό χάρτη του 1947 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, όπου ορίστηκε ως συνολική υγεία μια κατάσταση σωματικής, πνευματικής και κοινωνικής υγείας και όχι απλά ως η έλλειψη ασθένειας ή αναπηρίας. Ακολούθως αναπτύχθηκαν διάφορες κλίμακες μέτρησης των φυσικών λειτουργικών ικανοτήτων του ατόμου όπως αυτή του Karnofsky το 1948 [Karnofsky και συν 1948]. Το πρόβλημα με αυτές τις κλίμακες είναι ότι εστιάζουν στη φυσική λειτουργία και το αποτέλεσμα προσδιορίζεται από τον κλινικό, ενώ είναι ξεκάθαρο πως υπάρχει ασυμφωνία στην εκτίμηση της ποιότητας ζωής από τον ίδιο τον ασθενή (Slevin ML και συν 1988).

Τη δεκαετία του 1970 και του 1980 αναπτύχθηκαν ερωτηματολόγια που συμπεριλάμβαναν τόσο τη φυσική λειτουργία όσο και τη ψυχοσωματική επίδραση της νόσου, όπως το Nottingham Health Profile (NPH) (Hunt και συν 1981) και η Linear Analogue Self Assessment (LASA) (Priestman και συν 1976). Τα ειδικά αυτά ερωτηματολόγια έχουν σκοπό τη μέτρηση της ποιότητας ζωής, όπως την αντιλαμβάνεται ο ασθενής, με επικύρωση σε διάφορες χώρες και γλώσσες, εφόσον

η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής διαφέρει ανάλογα με τον πολιτισμό και τις συνήθειες, έθιμα, θρησκευτικές πεποιθήσεις και άλλους παράγοντες.

## **5.2 Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο**

Η βελτίωση της με την «υγεία συνδεόμενης ποιότητας ζωής-Health related quality of life είναι κεντρικής αξίας στη φροντίδα των ασθενών με καρκίνο [White και συν 2012]. Έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι η διάγνωση του καρκίνου και η θεραπεία του έχουν επιπτώσεις σε όλους τους τομείς της ζωής, όπως φυσικά συμπτώματα μέχρι ψυχολογικές πλευρές και κοινωνικό δυσμενές φορτίο, το οποίο βιώνει τόσο ο ασθενής όσο και η οικογένειά του. Η μέτρηση της ποιότητας ζωής έχει αναγνωριστεί ως μέτρο αξιολόγησης, που συμπληρώνει τα παραδοσιακά σημεία και παραμέτρους για την αξιολόγηση της νοσηρότητας και θνητότητας των κλινικών δοκιμών, όπως η μέτρηση της ανταπόκρισης του όγκου στη θεραπεία και η επιβίωση.

Στην Ογκολογία ο όρος "σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής" είναι ειδικός και σχετίζεται με την υποκειμενική αντίληψη του ασθενούς όσον αφορά την επίδραση του καρκίνου του και τη θεραπευτική της αντιμετώπιση του σε διάφορους τομείς της ζωής του (Velikova 2004). Περιλαμβάνει 4 κεντρικούς τομείς όπως: φυσική ικανότητα/κατάσταση, ψυχολογική κατάσταση, επαγγελματική κατάσταση και κοινωνική εικόνα.

## **5.3 Ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο της European Organization for the Treatment and Research of Cancer-EORTC.**

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer-EORTC), με έδρα τις Βρυξέλλες δημιουργήθηκε το 1968, ως εξέλιξη του Groupe Européen de Chimiothérapie Anticancéreuse (GECA), το οποίο είχε ιδρύσει το 1962 ο καθηγητής Henri Tagnon. Αποτελεί διεθνή μη κερδοσκοπικό οργανισμό με στόχο την ανάπτυξη, τη διεξαγωγή, το συντονισμό και την ενίσχυση της μεταφραστικής και κλινικής έρευνας στην

Ευρώπη για τη βελτίωση της διαχείρισης του καρκίνου και των συνεπειών του, αυξάνοντας την επιβίωση, αλλά και την ποιότητα της ζωής των ασθενών.

Απώτερος στόχος της EORTC είναι να βελτιώσει το επίπεδο της θεραπείας του καρκίνου μέσω του ελέγχου αποτελεσματικών θεραπευτικών στρατηγικών που βασίζονται σε φάρμακα, χειρουργική επέμβαση και / ή τεχνικές ακτινοθεραπείας.

Στα πλαίσια και ως μέρος της EORTC λειτουργεί το Τμήμα της Ποιότητας Ζωής-Quality of Life Department-QoL Dept. Το QoL Dept οργανώνει και αναπτύσσει δομημένα ερωτηματολόγια/εργαλεία, τα οποία αξιολογεί και επικυρώνει με ειδική μεθοδολογία για να ισχύουν σε πολλές χώρες και γλώσσες.

### *Ερωτηματολόγιο QLQ C-30*

Το ερωτηματολόγιο της EORTC QLQ-C30 είναι το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο για τον καρκίνο ερωτηματολόγιο ΣΥΠΖ στον κόσμο [Aaronson NK, και συν 1993]. Αναπτύχθηκε το 1991 από το τμήμα Ποιότητας Ζωής της EORTC, έχει μεταφραστεί σε περισσότερες από 90 γλώσσες. Προστατεύεται από πνευματικά δικαιώματα και το δικαίωμα χρήσης των ερωτηματολογίων εξαρτάται από το αν θα χρησιμοποιηθούν σε ένα ακαδημαϊκό ή εμπορικό περιβάλλον. Για ακαδημαϊκή χρήση, δεν υπάρχει καμία επιβάρυνση, αλλά η συμφωνία χρήσης απαιτείται για κάθε μελέτη. Η πιο πρόσφατη έκδοση είναι η QLQ-C30 Έκδοση 3.0 και είναι σημαντικό να χρησιμοποιείται αυτή η έκδοση σε όλες τις νέες μελέτες [Bjoridal και συν 2000]. Το EORTC QLQ-C30 είναι ένα σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση των γενικών πτυχών της ποιότητας ζωής.

Το EORTC QLQ-C30 αποτελείται από 30 ερωτήσεις, που αφορούν στη γενική υγεία. Οι ασθενείς καλούνται να βαθμολογήσουν κάθε ερώτηση με τέσσερις εντάσεις (καθόλου, λίγο, πολύ, πάρα πολύ).

Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλαμβάνει 5 λειτουργικές περιοχές/ομάδες: τη φυσική, τη συναισθηματική, επαγγελματική κατάσταση, τη γνωστική και την κοινωνική λειτουργία. Επίσης περιλαμβάνει 3 περιοχές/κλίμακες που βαθμολογούν τα συμπτώματα: την κόπωση, τη ναυτία, τον πόνο και τον έμετο. Τέλος περιλαμβάνουν τρία εργαλεία/ερωτήσεις που μετρούν τη δύσπνοια, την αϋπνία, την απώλεια της όρεξης, τη δυσκοιλιότητα, τη διάρροια και τις

οικονομικές δυσκολίες. Τα αποτελέσματα βαθμολογούνται με βάση το βιβλίο οδηγιών του QLQ-C30 της EORTC (Fayers P και συν, 2002). Όλες οι ερωτήσεις συγκεντρώνονται σε μία συνολική βαθμολογία. Ορισμένες φορές μετρούνται και συγκρίνονται μόνο οι παράμετροι που μεταβάλλονται.

Επειδή αναγνωρίστηκε η επίπτωση των ποικίλων ογκολογικών θεραπειών στη στοματική κοιλότητα, στα πλαίσια της αξιολόγησης της γενικής υγείας, και ως συμπλήρωμα του QLQ-C30, αναπτύχθηκε πρόσφατα, σύμφωνα με την μεθοδολογία το EORTC QLQ-OH15. Το ερωτηματολόγιο/εργαλείο αυτό έχει σκοπό να αξιολογεί ειδικά την κατάσταση και την υγεία του στόματος (Oral Health-OH) σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε αντινεοπλασματικές θεραπείες για διάφορους όγκους και σε διαφορετικές φάσεις θεραπείας [Hjermstad και συν 2012, Hjermstad και συν 2016]. Η ανάπτυξη του ερωτηματολογίου άρχισε το 2012 και πιστοποιήθηκε το 2016 σε 10 χώρες. Αναδείχθηκαν, με στατιστικά σημαντικές διαφορές, ασθενείς με χαμηλή λειτουργική ικανότητα σε σχέση με αυτούς με υψηλή και ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου σε σχέση με αυτούς που πάσχουν από άλλους καρκίνους.

#### **5.4 Η ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου**

Ο καρκίνος της κεφαλής και του τραχήλου είναι τραυματική εμπειρία για τους ασθενείς, οι οποίοι όχι μόνο έχουν αν αντιμετωπίσουν μία επικίνδυνη για την ζωή τους ασθένεια, αλλά και τις αρνητικές επιπτώσεις της τόσο στην γενική φυσική, ψυχολογική και κοινωνική τους κατάσταση και την εμφάνισή τους όσο και σε διάφορες καθημερινές σημαντικές λειτουργίες, που είναι απαραίτητες για την διαβίωση και την επιβίωσή τους, όπως π.χ. της μάσησης, της κατάποσης, της αναπνοής, της επικοινωνίας κ.λ.π.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου έχει στόχο, εκτός από την ίαση, στο να διατηρηθεί η ποιότητα ζωής. Για το σκοπό αυτό, μέσα από ειδικά, πιστοποιημένα σε διάφορες χώρες, γλώσσες και πολιτισμούς, ερωτηματολόγια μετράται η με την υγεία του στόματος ποιότητας ζωής (Oral Health Related Quality of Life-OHRQoL) του ασθενούς [White και συν 2012, Singer και συν 2013a]. Στόχος της μέτρησης της ποιότητας ζωής, με τα ειδικά εργαλεία-

ερωτηματολόγια, είναι τόσο η αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής των ασθενών, όσο και η μέτρηση της τοξικότητας των αντινεοπλασματικών θεραπειών. Στόχος είναι η ανάπτυξη προγραμμάτων, ειδικών θεραπειών και υποστηρικτικών πρωτοκόλλων για τους ασθενείς, αλλά για αυτούς που τους φροντίζουν. Το National Cancer Institute των ΗΠΑ, για τους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, έχει συστήσει ως σημαντικές παραμέτρους αξιολόγησης και μέτρησης εννέα κεντρικές περιοχές συμπτωμάτων όπως την κατάποση, τον πόνο στη στοματική κοιλότητα, τις αλλοιώσεις στο δέρμα του προσώπου, την ξηροστομία, την υγεία των δοντιών, το άνοιγμα του στόματος και τον τρισμό, τη γεύση, το πολύ ή λίγο και πηχτό σάλιο, τη δυσλειτουργία στις κινήσεις του ώμου, τις διαταραχές της φώνησης και η βραχνάδα, οι κοινωνικές επιπτώσεις, και οι λειτουργικές διαταραχές [Chera και συν 2014].

Οι κύριες κλινικές παράμετροι, που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής, στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, είναι το στάδιο του όγκου και η θεραπευτική ακτινοβολήση. Η μεγαλύτερη ηλικία, η υψηλότερη εκπαίδευση, η ιδιωτική ασφάλεια, η αποχή από το κάπνισμα, η απουσία άλλων συνοδών παθήσεων, τα πρώιμα στάδια του καρκίνου σχετίζονται με μειωμένα προβλήματα και καλύτερη ποιότητα ζωής [Reeve και συν 2016]. Ετσι, προγράμματα, που στοχεύουν στη διακοπή του καπνίσματος και στην ενημέρωση και πρώιμη διάγνωση του καρκίνου, μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Ειδικές, νεώτερες τεχνικές της ακτινοθεραπείας μπορούν επίσης να συμβάλλουν στη σχετική διατήρηση της ποιότητας ζωής, όπως βρέθηκε σε μελέτη ασθενών με καρκίνο του ρινοφάρυγγα [Chen και συν 2015].

Τελευταία, στο χώρο της ογκολογίας, έχει δοθεί ιδιαίτερη προσοχή και στην ειδική ομάδα των ανθρώπων, που φροντίζουν τους ασθενείς με καρκίνο (Caregivers) και έχει διαπιστωθεί η ανάγκη εκπαίδευσης, αλλά και υποστήριξης των ατόμων αυτών [Loorents και συν 2016]. Σε πρόσφατη μελέτη ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, διαπιστώθηκε ότι η μείωση της ποιότητας ζωής είναι παρόμοια και ανάλογη στους φροντιστές (Caregivers) με αυτή που υφίστανται οι ασθενείς τους [Rigoni και συν 2016].

### 5.5 Ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου της European Organization for the Treatment and Research of Cancer-EORTC.

#### *Ερωτηματολόγιο QLQ H&N35*

Για κάθε τύπο/είδος καρκίνου έχουν αναπτυχθεί ή είναι σε φάσεις ανάπτυξης ειδικά ερωτηματολόγια. Για τη μέτρηση των σημείων και των συμπτωμάτων που προέρχονται από την περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου έχει αναπτυχθεί το ερωτηματολόγιο H&N35, το οποίο είναι όργανο μέτρησης και αξιολόγησης της υγείας των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για όγκους στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου [Bjordal και συν 1994]. Το ερωτηματολόγιο περιλαμβάνει 7 περιοχές/ομάδες ερωτήσεων: τον πόνο, την κατάποση, τις αισθήσεις, την ομιλία, την ικανότητα λήψης τροφής μπροστά σε κόσμο, τις κοινωνικές επαφές και την ερωτική διάθεση. Χρησιμοποιούνται 10 εργαλεία μέτρησης, που αφορούν στα δόντια, το ξηρό στόμα, το βήχα, το εύρος της διάνοιξης του στόματος, το κολλώδες σάλιο, την απώλεια βάρους, την πρόσληψη βάρους, τη χρήση των συμπληρωμάτων διατροφής, τους σωλήνες σίτισης και τα παυσίπονα.

Σε μελέτη 622 ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, με τη συμμετοχή 12 χωρών, εφαρμόστηκε συνδυασμένα το QLQ C30 και το H&N35. Διαπιστώθηκε ότι το H&N35 είχε καλή ανταπόκριση και συμμόρφωση, με επανεξέταση των 232 από τους 622 ασθενείς. Αναδείχθηκαν οι διαφορές σχετικά με το στάδιο του καρκίνου, την εντόπιση, τη διαφορετική λειτουργική ικανότητα των ασθενών αλλά και οι αλλαγές με το χρόνο, πριν και μετά το πέρας της θεραπείας του καρκίνου [Bjordal K και συν, 2000]. Η δυσκαταποσία, το άνοιγμα του στόματος, η ξηροστομία και το κολλώδες σάλιο, τα γεύματα σε κοινωνικό περιβάλλον, και το αίσθημα «αρρώστου» ήταν οι πλέον σημαντικές στατιστικά ομάδες ερωτήσεων. Η δυσκαταποσία ήταν, επίσης, η πλέον αξιολογήσιμη παράμετρος σε συστηματική ανασκόπηση 136 άρθρων. Βρέθηκε ότι το EORTC QLQ-H&N35 είχε χρησιμοποιηθεί σε 27 χώρες και είχε μεταφραστεί σε 19 γλώσσες [Singer και συν 2013α].

Οι Funk και συν (2013) με τη χρήση του ερωτηματολογίου EORTC QLQ H&N35 σε προοπτική μελέτη 46 ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ανέδειξαν τη

συμβολή της οδοντιατρικής φροντίδας και υποστήριξης του στόματος στη μείωση της τοξικότητας κατά τη διάρκεια της αντινεοπλασματικής θεραπείας [Funk και συν 2013]. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της ξηροστομίας, ενώ η δυσφαγία και ο τρισμός μειώθηκαν, αλλά όχι σημαντικά. Άλλη μελέτη, σε 54 ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, με τη συνδυασμένη εφαρμογή των ερωτηματολογίων EORTC QLQ-C30 και H&N35, διαπιστώθηκε ότι η ξηροστομία και το κολλώδες σάλιο χρειάστηκαν χρόνο για να ανακάμψουν και να βελτιωθούν. Η ποιότητα ζωής ήταν χειρότερη σε νεαρότερες ηλικίες, υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, υψηλότερο οικονομικό επίπεδο, προχωρημένο στάδιο του καρκίνου, την παρουσία τραχειοστομίας, τη σύγχρονη χημειο-ακτινο-θεραπεία, τις υψηλότερες συνολικές δόσεις ακτινοβολίας, πτωχή θρέψη, και στις περιπτώσεις αυξημένης τοξικότητας της ακτινοθεραπείας [Citak και συν 2013].

Με τις νέες, βιολογικές και στοχευμένες αντινεοπλασματικές θεραπείες αναδείχθηκε η ανάγκη επικαιροποίησης του ερωτηματολογίου H&N35 [Singer και συν 2013b]. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με τη συμμετοχή 8 χωρών από την Ευρώπη, την Ασία και τη Β. Αμερική. Δημιουργήθηκε ένα αρχικό ερωτηματολόγιο, με 60 ερωτήσεις, EORTC QLQ-H&NN60, το οποίο χρησιμοποιήθηκε σε 330 ασθενείς, από 17 χώρες [Singer και συν 2015]. Η μελέτη αυτή οδήγησε στην ανάπτυξη του πρόδρομου ερωτηματολογίου EORTC QLQ-H&N43. Ο αριθμός των ερωτήσεων μπορεί να μειωθεί μετά την τελική επικύρωση του εργαλείου αυτού, στην επόμενη φάση IV. Η ιδιαιτερότητα του επικαιροποιημένου αυτού ερωτηματολογίου για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου αφορά στις ερωτήσεις για τα προβλήματα του δέρματος, τα οποία είναι συχνά σε ασθενείς, που λαμβάνουν στοχευμένες θεραπείες για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## 1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, με ή χωρίς χημειοθεραπεία, αποτελεί κύριο παράγοντα κινδύνου για τη μείωση της διάνοιξης του στόματος και την ανάπτυξη τρισμού σε ασθενείς με καρκίνο στη στοματική κοιλότητα. Ο τρισμός συνδέεται με διαταραχή της αρμονικής λειτουργίας του στοματογναθικού συστήματος, δυσκολία στην ομιλία, πτωχή στοματική υγιεινή, δυσκολίες στις οδοντιατρικές θεραπείες, μειωμένη λήψη τροφής, και με σοβαρή απώλεια βάρους [Steiner και συν 2015]. Οι ασθενείς δεν ανακάμπτουν μετά το πέρας της θεραπείας και επιβιώνουν με χαμηλή ποιότητα ζωής.

Οι σχετικές μελέτες αφορούν κυρίως ασθενείς με ποικίλους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, ενώ οι μελέτες στην ομοιογενή ομάδα ασθενών με καρκίνο στη στοματική κοιλότητα, οι οποίοι έχουν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με χειρουργική αφαίρεση είναι λίγες [Wetzels και συν 2014]. Ακόμη, λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει την επίπτωση του τρισμού στην ποιότητα ζωής του ασθενούς [Chera και συν 2014].

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης στην εύρυθμη λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος και της ποιότητας ζωής του ασθενούς από την έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία.

**Υπόθεση** της μελέτης ήταν ότι ο τρισμός, ως αποτέλεσμα της μετεγχειρητικής ίνωσης και της ίνωσης από την ακτινοθεραπεία ή/και χημειοακτινοθεραπεία, σε συνδυασμό με την ξηροστομία και τα άλλα συμπτώματα και τοξικότητες από τη στοματική κοιλότητα θα είχε δυσμενή επίπτωση στην αρμονική λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

## 2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη περιελήφθησαν 10 ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί με χειρουργική θεραπεία και αφαίρεση του καρκίνου, όπως αναφέρεται στο πρωτόκολλο, με αριθμό έγκρισης από την Επιτροπή Δεοντολογίας Έρευνας: 241, Συνεδρία 23/04/2014. Οι ασθενείς είχαν προγραμματιστεί να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

Τρεις ακόμη ασθενείς, που προσήλθαν στο ίδιο χρονικό διάστημα, με καρκίνο στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου, αλλά εκτός της στοματικής κοιλότητας, αξιολογήθηκαν συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών της μελέτης. Οι ασθενείς αυτοί είχαν, επίσης, προηγουμένως υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία και είχαν προγραμματιστεί για να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία.

## 3. ΜΕΘΟΔΟΣ

Σε όλους τους ασθενείς, στην πρώτη επίσκεψη λήφθηκε το ιατρικό, ογκολογικό και οδοντιατρικό ιστορικό.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη μελέτη και υπέγραψαν τη φόρμα συγκατάθεσης. Πραγματοποιήθηκε ενδοστοματική και εξωστοματική ψηλάφηση των μασητηρίων μυών του στοματογναθικού συστήματος και της ευρύτερης περιοχής.

Ψηλαφήθηκε και έγινε ακρόαση, με τη χρήση στηθοσκοπίου, των κροταφογναθικών αρθρώσεων για τη διαπίστωση ενδαρθρικών διαταραχών. Η κλινική εξέταση με βάση τα έντυπα της Κλινικής Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου (ΚΑΣΠ) πραγματοποιήθηκε κατά την αρχική εξέταση καθώς και σε κάθε επανεξέταση των ασθενών, δηλαδή κατά την έναρξη, μετά το πέρας και τρεις μήνες μετά τη θεραπεία. Η κλινική εξέταση αποτελεί μία σημαντική πράξη καθώς μας βοηθά να κατανοήσουμε τη κατάσταση στην οποία βρίσκεται ο ασθενής και πως αυτή καταγράφεται στα έντυπα της ΚΑΣΠ μέσω της ψηλάφησης από έναν έμπειρο εξεταστή. Είναι αξιοσημείωτο να παρατηρήσουμε ότι η κλινική εξέταση γίνεται μέσω άσκησης ήπιας πίεσης από τον εξεταστή και σημαντικό είναι να γίνεται υπό σταθερές συνθήκες με τον ίδιο εξεταστή, έτσι ώστε να υπάρχει επαναληψιμότητα

στις μετρήσεις έτσι ώστε οι επανεξετάσεις να είναι συγκρίσιμες μεταξύ τους. Η κλινική εξέταση περιέλαβε έλεγχο της ευαισθησίας και λειτουργικότητας της κροταφογναθικής διάρθρωσης, της ευαισθησίας των μασητήριων μυών του στοματογναθικού και της κινητικότητας της κάτω γνάθου. Επίσης αξιολογήθηκε και η συχνότητα κεφαλαλγιών, ενώ μετρήθηκε η διάνοιξη του στόματος πριν την έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά την ογκολογική θεραπεία, ως η απόσταση μεταξύ των κοπτικών επιφανειών των κεντρικών άνω και κάτω τομέων, στη μέγιστη διάνοιξη του στόματος.

Τα ευρήματα από τους ασθενείς μας καταγράφηκαν στα σχετικά έντυπα της Κλινικής Στοματοπροσωπικού Πόνου, όπως φαίνεται στην Εικόνα 18.

Ακόμη, σε κάθε ασθενή υπολογίστηκε ο κλινικός δείκτης Helkimo. Ο δείκτης αυτός χρησιμοποιείται από πολλές κλινικές της φυσιολογίας του Στοματογναθικού για την καταγραφή και διάγνωση του βαθμού δυσλειτουργίας (Rodrigues και συν. 2016) .

Περιλαμβάνει τους βαθμούς Di0–Diii, ως εξής:

Di0: Βαθμοί 0, απουσία δυσλειτουργίας,

DiI: Βαθμοί 1-4, ελαφρά δυσλειτουργία,

DiII: Βαθμοί 5-9 μέτρια δυσλειτουργία,

DiIII: Βαθμοί 10-25, σοβαρή δυσλειτουργία.

**Εικόνα 18.** Έντυπο καταγραφής της ευαισθησίας και της λειτουργικότητας της Κ.Γ.Δ, των μυών, της κινητικότητας της κάτω γνάθου, του πόνου κατά τις κινήσεις και τα συμπτώματα και τη συχνότητα των κεφαλαλγιών από την Κλινική Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου (ΚΑΣΠ).

| ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΟΣ Κ.Γ.Δ. |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ημερομηνία                                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Κ.Γ.Δ.                                          | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. |
| ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ από ΠΛΑΓΙΑ                           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ευαισθ. Από Ακουστ. Πόρο                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Κρουστικός ήχος (clicking)                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Κριγμός                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Κλείδωμα                                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Εξάρθρωμα                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Απόκλιση Κ.Γν. στο άνοιγμα >2mm                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

| ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΜΥΩΝ ΣΤΟΜΑΤΟΓΝΑΘΙΚΟΥ |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| ΜΥΕΣ                                     | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. | Δεξ | Αρ. |
| Κροταφίτης πρόσθια μοίρα                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| -//- Μέση μοίρα                          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| -//- Πίσω μοίρα                          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| -//- Κατάφυση                            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Μαστήρας επιπολής μοίρα                  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| -//- Εν τω βάθει μοίρα                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Έσω Πτερυγοειδής                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Έξω Πτερυγοειδής                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Διγαστρ. πρόσθια μοίρα                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| -//- οπίσθια μοίρα                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| ΣτερνοκλειδοΜαστοειδής                   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Τραπεζοειδής                             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Αυχενικοί                                |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΟΣ ΚΑΤΩ ΓΝΑΘΟΥ  
ΚΑΙ ΠΟΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΙΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ

Απόκλιση Κ.Γν. κατά την Κατάσπαση

5 0 5

Απόκλιση Κ.Γν. κατά την Προολίσθηση

5 0 5

| Ημερομηνία              |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |
|-------------------------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|
| Κινήσεις Κ.Γν.          | mm | πόνος | mm | πόνος | mm | πόνος | mm | πόνος | mm | πόνος | mm | πόνος | mm | πόνος |
| Πρόταση: οριζόντια      |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |
| κάθετη                  |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |
| Μεγ. Προολίσθηση        |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |
| Μεγ. Κατάσπαση          |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |
| Μεγ. Πλαγιολίσθ. Δεξιά  |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |
| Μεγ. Πλαγιολίσθ. Αριστ. |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |

| ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΑ ΕΝΟΧΛΗΜΑΤΑ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ |  |  |  |  |  | ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑΣ |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------|--|--|--|--|--|-----------------------|--|--|--|--|--|
| Ημερομηνία                             |  |  |  |  |  | Ημερομηνία            |  |  |  |  |  |
| Κανένα                                 |  |  |  |  |  | Απουσία               |  |  |  |  |  |
| Ελαφρά                                 |  |  |  |  |  | 1-2 φορές/μήνα        |  |  |  |  |  |
| Μέτρια                                 |  |  |  |  |  | 1 φορά/βδομάδα        |  |  |  |  |  |
| Σοβαρά                                 |  |  |  |  |  | Συχνά/βδομάδα         |  |  |  |  |  |
| Πολύ σοβαρά                            |  |  |  |  |  | κάθε μέρινα           |  |  |  |  |  |



**Εικόνα 21α.** EORTC QLQ C-30, Ερωτήσεις 1-15

ΕΛΛΗΝΙΚΑ

**EORTC QLQ-C30 (version 3.0.)**

Ενδιαφερόμαστε για ορισμένες πληροφορίες που αφορούν εσάς και την υγεία σας. Παρακαλούμε απαντήστε εσείς προσωπικά σε όλες τις ερωτήσεις, σημειώνοντας μέσα σε ένα κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα. Δεν υπάρχουν σωστές και λάθος απαντήσεις. Οι πληροφορίες που θα δώσετε θα παραμείνουν αυστηρώς εμπιστευτικές.

Παρακαλούμε βάλτε τα αρχικά του ονόματός σας:

Την χρονολογία γεννήσεως (ημέρα, μήνα, έτος):

Τη σημερινή ημερομηνία (ημέρα, μήνα, έτος):

|                                                                                                                      | Καθόλου        | Λίγο        | Αρκετά        | Πολύ        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|---------------|-------------|
| 1. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε κοπιαστικές εργασίες, όπως κουβαλώντας μια βαριά τσάντα με ψώνια ή μια βαλίτσα; | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 2. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα <u>μεγάλο</u> περίπατο;                                                     | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 3. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα <u>μικρό</u> περίπατο <u>έξω</u> από το σπίτι;                              | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 4. Χρειάζεται να μένετε στο κρεβάτι ή σε μια καρέκλα κατά τη διάρκεια της ημέρας;                                    | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 5. Χρειάζεστε βοήθεια όταν τρώτε, ντύνεστε, πλένεστε ή όταν πηγαίνετε στην τουαλέτα;                                 | 1              | 2           | 3             | 4           |
| <b>Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:</b>                                                                    | <b>Καθόλου</b> | <b>Λίγο</b> | <b>Αρκετά</b> | <b>Πολύ</b> |
| 6. Περιοριστήκατε στην εργασία σας ή σε άλλες καθημερινές ασχολίες σας;                                              | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 7. Περιοριστήκατε στις ερασιτεχνικές σας ασχολίες ή σε άλλες δραστηριότητες του ελεύθερου σας χρόνου;                | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 8. Λαχανιάσατε;                                                                                                      | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 9. Πονούσατε;                                                                                                        | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 10. Είχατε ανάγκη από ξεκούραση;                                                                                     | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 11. Είχατε αϋπνίες;                                                                                                  | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 12. Αισθανθήκατε αδυναμία;                                                                                           | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 13. Είχατε ανορεξία;                                                                                                 | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 14. Είχατε τάση για εμετό;                                                                                           | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 15. Κόνατε εμετό;                                                                                                    | 1              | 2           | 3             | 4           |

Παρακαλείστε να συνεχίσετε στην επόμενη σελίδα.

**Εικόνα 218. EORTC QLQ C-30, Ερωτήσεις 16-30**

ΕΛΛΗΝΙΚΑ

| <b>Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:</b>                                                                                         | <b>Καθόλου</b> | <b>Λίγο</b> | <b>Αρκετά</b> | <b>Πολύ</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|---------------|-------------|
| 16. Είχατε δυσκολιότητα;                                                                                                                  | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 17. Είχατε διάρροια;                                                                                                                      | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 18. Αισθανόσασταν κουρασμένος/η;                                                                                                          | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 19. Αισθανόσασταν πόνο κατά τη διάρκεια της καθημερινής σας εργασίας;                                                                     | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 20. Είχατε δυσκολία να συγκεντρωθείτε σε διάφορα πράγματα, όπως να διαβάσετε εφημερίδα ή να παρακολουθήσετε τηλεόραση;                    | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 21. Αισθανόσασταν υπερένταση;                                                                                                             | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 22. Αισθανόσασταν στεναχώρια;                                                                                                             | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 23. Αισθανόσασταν ευέξαπτος/η;                                                                                                            | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 24. Αισθανόσασταν κατάθλιψη;                                                                                                              | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 25. Είχατε δυσκολία να θυμηθείτε διάφορα πράγματα;                                                                                        | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 26. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν την <u>οικογενειακή σας</u> ζωή;                      | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 27. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν τις <u>κοινωνικές σας</u> εκδηλώσεις (κοινωνική ζωή); | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 28. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, προξένησαν οικονομικές δυσκολίες;                               | 1              | 2           | 3             | 4           |

**Για τις επόμενες ερωτήσεις παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα από το 1 έως το 7**

29. Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την υγεία σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1      2      3      4      5      6      7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

30. Πώς θα εκτιμούσατε την ποιότητα ζωής σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;

1      2      3      4      5      6      7

Πολύ κακή

Εξαιρετική

**Εικόνα 22α. EORTC HEAD and NECK35, Ερωτήσεις 31-48**

GREEK

**EORTC QLQ - H&N35**

Μερικές φορές οι ασθενείς αναφέρουν ότι είχαν τα παρακάτω συμπτώματα ή προβλήματα. Σας παρακαλούμε να σημειώσετε σε ποιο βαθμό είχατε αυτά τα συμπτώματα ή προβλήματα κατά την διάρκεια της περασμένης εβδομάδας. Σας παρακαλούμε να απαντήσετε βάζοντας έναν κύκλο γύρω από τον αριθμό που σας ταυιάζει περισσότερο.

| <b>Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:</b>          | <b>Καθόλου</b> | <b>Λίγο</b> | <b>Αρκετά</b> | <b>Πολύ</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------|-------------|---------------|-------------|
| 31. Είχατε πόνο στο στόμα σας;                             | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 32. Είχατε πόνο στο σαγόνι σας;                            | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 33. Είχατε ευαισθησία στο στόμα σας;                       | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 34. Είχατε πόνο στο λαιμό σας;                             | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 35. Είχατε προβλήματα στην κατάποση υγρών;                 | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 36. Είχατε προβλήματα στην κατάποση πολτοποιημένης τροφής; | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 37. Είχατε προβλήματα στην κατάποση στερεών τροφών;        | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 38. Πνιγίκατε κατά την διάρκεια της κατάποσης;             | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 39. Είχατε προβλήματα με τα δόντια σας;                    | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 40. Είχατε πρόβλημα να ανοίξετε πολύ το στόμα σας;         | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 41. Ήταν ξηρό το στόμα σας;                                | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 42. Είχατε κολλώδες σάλιο;                                 | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 43. Είχατε προβλήματα με την όσφρηση σας;                  | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 44. Είχατε προβλήματα με την γεύση σας;                    | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 45. Είχατε βήχα;                                           | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 46. Ήσασταν βραχνός;                                       | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 47. Νιώσατε άρρωστος;                                      | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 48. Ενοχληθήκατε με την εμφάνιση σας;                      | 1              | 2           | 3             | 4           |

Παρακαλώ συνεχίστε στη επόμενη σελίδα

**Εικόνα 22β. EORTC Head and Neck35, Ερωτήσεις 49-65**

GREEK

| <b>Κατά τη διάρκεια της τελευταίας εβδομάδας:</b>                                | <b>Καθόλου</b> | <b>Λίγο</b> | <b>Αρκετά</b> | <b>Πολύ</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------|---------------|-------------|
| 49. Είχατε πρόβλημα όταν τρώγατε;                                                | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 50. Είχατε πρόβλημα όταν τρώγατε μπροστά στην οικογένειά σας;                    | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 51. Είχατε πρόβλημα όταν τρώγατε μπροστά σε άλλους ανθρώπους;                    | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 52. Είχατε πρόβλημα να απολαύσετε τα γεύματά σας;                                | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 53. Είχατε πρόβλημα να μιλάτε με άλλους ανθρώπους;                               | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 54. Είχατε πρόβλημα να μιλάτε στο τηλέφωνο;                                      | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 55. Είχατε πρόβλημα στις κοινωνικές επαφές με την οικογένειά σας;                | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 56. Είχατε πρόβλημα στις κοινωνικές επαφές με τους φίλους σας;                   | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 57. Είχατε πρόβλημα να πηγαίνετε σε δημόσιους χώρους;                            | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 58. Είχατε πρόβλημα να έχετε σωματική επαφή με την οικογένειά ή τους φίλους σας; | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 59. Νοιώσατε μείωση του ενδιαφέροντος σας για το σεξ;                            | 1              | 2           | 3             | 4           |
| 60. Νοιώσατε μείωση της απόλαυσης από το σεξ;                                    | 1              | 2           | 3             | 4           |
| <b>Κατά την διάρκεια της περασμένης εβδομάδας:</b>                               |                |             | <b>όχι</b>    | <b>ναι</b>  |
| 61. Χρησιμοποίησατε παυσίπονα;                                                   |                |             | 1             | 2           |
| 62. Πήρατε καθόλου συμπληρώματα διατροφής (εξαρουμένον των βιταμινών);           |                |             | 1             | 2           |
| 63. Χρησιμοποίησατε σωλήνα σίτισης;                                              |                |             | 1             | 2           |
| 64. Χάσατε βάρος;                                                                |                |             | 1             | 2           |
| 65. Κερδίσατε βάρος;                                                             |                |             | 1             | 2           |

© Copyright 1994 EORTC Quality of Life Study Group, version 1.0 All rights reserved. 0 όλα τα δικαιώματα κατοχυρωμένα

Η ίδια κλινική εξέταση και αξιολόγηση και η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων ακολουθήθηκε και στις επόμενες επισκέψεις.

## **4. Αποτελέσματα**

### **4.1 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά**

Από τους 10 ασθενείς της μελέτης μας εννέα ήταν άνδρες και μια γυναίκα, με μέση ηλικία τα 63,8 έτη (εύρος 37-87 έτη). Ένας άνδρας ήταν καπνιστής.

Οι ασθενείς έπασχαν από ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος, με πιο συχνή εντόπιση στη γλώσσα και είχαν υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου ένα έως δύο μήνες πριν από την προσέλευσή τους στην Κλινική μας και την έναρξη της ακτινοθεραπείας.

Τα πεδία ακτινοβολήσης ήταν ανάλογα της εντόπισης του όγκου και περιέλαβαν μέρος του βλεννογόνου του στόματος, των σιαλογόνων αδένων, των γνάθων και των μυών του στοματογναθικού συστήματος. Σε τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3Dconformal) υποβλήθηκαν τρεις ασθενείς της μελέτης, ενώ οι υπόλοιποι επτά έλαβαν ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης (IMRT), με μέση δόση τα 64,3 Gray. Σύγχρονη χημειοθεραπεία έλαβαν 6 ασθενείς. Στον Πίνακα 3 φαίνονται τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

**Πίνακας 3. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης, n=10**

| α/α | Φύλο/<br>Ηλικία<br>(έτη) | Νόσος                                  | Καπνιστής<br>Ναι/όχι<br>/πρώην | Ακτινοθεραπεία<br>/Χημειο-<br>ακτινο-θεραπεία | Συνολική<br>δόση<br>ακτινοβολίας<br>(Gray) |
|-----|--------------------------|----------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1.  | A/54                     | Καρκίνος υπερώας                       | Πρώην                          | ΑΚΘ <sup>2</sup>                              | 67,5                                       |
| 2.  | A/71                     | Καρκίνος παρειάς,<br>δερματική διήθηση | Ναι                            | ΑΚΘ <sup>2</sup>                              | 61,6                                       |
| 3.  | A/77                     | Καρκίνος γλώσσας,<br>υποτροπή          | -                              | ΑΚΘ <sup>1</sup>                              | -                                          |
| 4.  | A/77                     | καρκίνος κάτω γνάθου                   | Όχι                            | ΧΜΘ/ΑΚΘ <sup>2</sup>                          | 60,75                                      |
| 5.  | A/37                     | Καρκίνος εδάφους<br>στόματος, υποτροπή | Όχι                            | ΧΜΘ/ΑΚΘ <sup>1</sup>                          | -                                          |
| 6.  | A/72                     | Καρκίνος γλώσσας                       | Όχι                            | ΧΜΘ/ΑΚΘ <sup>1</sup>                          | 60                                         |
| 7.  | A/58                     | Καρκίνος γλώσσας,<br>υποτροπή          | Ναι                            | ΧΜΘ/ΑΚΘ <sup>2</sup>                          | 70                                         |
| 8.  | A/87                     | Καρκίνος παρειάς                       | Όχι                            | ΑΚΘ <sup>2</sup>                              | 61.6                                       |
| 9.  | A/65                     | Καρκίνος αμυγδαλής                     | Όχι                            | ΧΜΘ/ΑΚΘ <sup>2</sup>                          | 67,5                                       |
| 10. | Γ/40                     | Καρκίνος γλώσσας                       | Όχι                            | ΧΜΘ/ΑΚΘ <sup>2</sup>                          | 66                                         |
|     | Μέση<br>ηλικία<br>63,8   |                                        |                                |                                               | Μέση δόση<br>64,3                          |

#### **4.2 Ευαισθησία και λειτουργικότητα της Κ.Γ.Δ, των μυών, της κινητικότητας της κάτω γνάθου, του πόνου κατά τις κινήσεις και συχνότητα των κεφαλαλγιών, σύμφωνα με το Εντυπο της ΚΑΣΠ.**

##### *Διάνοιξη του στόματος*

Στην έναρξη της ογκολογικής θεραπείας η μέση τιμή της διάνοιξης του στόματος στους 10 ασθενείς της μελέτης ήταν 46,1 χιλιοστά.

Στο πέρας της θεραπείας όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση της διάνοιξης του στόματος. Η μέση τιμή διάνοιξης μειώθηκε κατά 12,1 χιλιοστά (μέση τιμή 34 χιλιοστά). Σε δύο ασθενείς, που αξιολογήθηκαν τρεις μήνες μετά τη θεραπεία, διάνοιξη του στόματος φαίνεται να επανέρχεται στα επίπεδα πριν την έναρξη, με μέση τιμή 46,5 χιλιοστά [Πίνακας 4].

**Πίνακας 4. Διάνοιξη του στόματος, ασθενείς της μελέτης**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, 1 <sup>η</sup> μέτρηση διάνοιξης στόματος (χιλιοστά), n=10 | Πέρας ΑΚΘ, 2 <sup>η</sup> μέτρηση διάνοιξης στόματος (χιλιοστά), n=7 | Τρεις μήνες μετά την ΑΚΘ, 3 <sup>η</sup> μέτρηση διάνοιξης στόματος (χιλιοστά), n=2 |
|-----|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | 24                                                                     | 18                                                                   |                                                                                     |
| 2.  | 47                                                                     |                                                                      |                                                                                     |
| 3.  | 50                                                                     | 43                                                                   |                                                                                     |
| 4.  | 36                                                                     | 23                                                                   |                                                                                     |
| 5.  | 63                                                                     | 44                                                                   | 62                                                                                  |
| 6.  | 35                                                                     | 25                                                                   | 31                                                                                  |
| 7.  | 48                                                                     | 44                                                                   |                                                                                     |
| 8.  | 60                                                                     |                                                                      |                                                                                     |
| 9.  | 63                                                                     | 41                                                                   |                                                                                     |
| 10. | 35                                                                     |                                                                      |                                                                                     |
|     | Μέση διάνοιξη 46.1                                                     | Μέση διάνοιξη 34                                                     | Μέση διάνοιξη 46.5                                                                  |

*Ευαισθησία και λειτουργικότητα της Κ.Γ.Δ.*

Δύο από τους 10 ασθενείς (20%) εμφάνιζαν ετερόπλευρο κριγμώδη ήχο στην ΚΓΔ και Clicking αμφοτερόπλευρα σε ανάσπαση και κατάσπαση στην έναρξη της θεραπείας, ενώ ετερόπλευρη ευαισθησία και Clicking εμφάνισαν δύο από τους 7 ασθενείς (28.57%), που αξιολογήθηκαν στο πέρας της θεραπείας, Πίνακας 5.

**Πίνακας 5. Ευαισθησία και λειτουργικότητα της Κ.Γ.Δ. των ασθενών της μελέτης**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, n=10                                  | Πέρας ΑΚΘ, n=7                       | 3 μήνες μετά, n=2   |
|-----|---------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|
| 1.  | Κριγμώδης ήχος στην αριστερή Κ.Γ.Δ.               | Απουσία συμπτωμάτων                  |                     |
| 2.  | Απουσία συμπτωμάτων                               |                                      |                     |
| 3.  | Απουσία συμπτωμάτων                               | Απουσία συμπτωμάτων                  |                     |
| 4.  | Απουσία συμπτωμάτων                               | Απουσία συμπτωμάτων                  |                     |
| 5.  | Απουσία συμπτωμάτων                               | Απουσία συμπτωμάτων                  | Απουσία συμπτωμάτων |
| 6.  | Απουσία συμπτωμάτων                               | Ευαισθησία Δεξιάς Κ.Γ.Δ.             | Απουσία συμπτωμάτων |
| 7.  | Απουσία συμπτωμάτων                               | Απουσία συμπτωμάτων                  |                     |
| 8.  | Απουσία συμπτωμάτων                               |                                      |                     |
| 9.  | Clicking αμφοτερόπλευρα σε ανάσπαση και κατάσπαση | Clicking αριστερά κατά την κατάσπαση |                     |
| 10. | Απουσία συμπτωμάτων                               |                                      |                     |

*Ευαισθησία των μασητήριων μυών του στοματογναθικού συστήματος*

Εντοπισμένη μυαλγία εμφάνιζαν 6 από τους 10 (60%) ασθενείς στην έναρξη της θεραπείας και 6 από τους επτά ασθενείς (85.71%) στο πέρας της θεραπείας. Και οι δύο ασθενείς, που αξιολογήθηκαν στους 3 μήνες μετά την ογκολογική θεραπεία, εμφάνιζαν μυαλγία, Πίνακας 6.

**Πίνακας 6. Ευαισθησία των μυών του στοματογναθικού**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, ν=10                                                                                                         | Πέρας ΑΚΘ, ν=7                                                                                                                  | 3 μήνες μετά, ν=2                                                                                       |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε μασητήρα, έσω πτερυγοειδή                                                                         | Απουσία μυαλγίας                                                                                                                |                                                                                                         |
| 2.  | Απουσία συμπτωμάτων                                                                                                      |                                                                                                                                 |                                                                                                         |
| 3.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έξω πτερυγοειδή, οπίσθια μοίρα διγάζστορα και στερνοκλειδομαστοειδή | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έσω - έξω πτερυγοειδή, οπίσθια μοίρα διγάζστορα, στερνοκλειδομαστοειδή.    |                                                                                                         |
| 4.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κροταφίτη, μασητήρα και έξω πτερυγοειδή, οπίσθια μοίρα διγάζστορα                                 | Εντοπισμένη μυαλγία σε κροταφίτη, μασητήρα, έξω πτερυγοειδή                                                                     |                                                                                                         |
| 5.  | Απουσία συμπτωμάτων                                                                                                      | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, πρόσθια μοίρα διγάζστορα                                                             | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έξω πτερυγοειδή, πρόσθια μοίρα διγάζστορα          |
| 6.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έσω - έξω πτερυγοειδή, τραπεζοειδή                                  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έσω - έξω πτερυγοειδή, οπίσθια μοίρα διγάζστορα, τραπεζοειδή               | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έσω - έξω πτερυγοειδή και οπίσθια μοίρα διγάζστορα |
| 7.  | Απουσία συμπτωμάτων                                                                                                      | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, έξω πτερυγοειδή, οπίσθια μοίρα διγάζστορα                                            |                                                                                                         |
| 8.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έξω πτερυγοειδή                                                     |                                                                                                                                 |                                                                                                         |
| 9.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, πρόσθια μοίρα διγάζστορα, στερνοκλειδομαστοειδή                     | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έξω πτερυγοειδή, πρόσθια - οπίσθια μοίρα διγάζστορα, στερνοκλειδομαστοειδή |                                                                                                         |
| 10. | Απουσία συμπτωμάτων                                                                                                      |                                                                                                                                 |                                                                                                         |

### Συχνότητα κεφαλαλγίας

Κανείς από τους 10 ασθενείς δεν παραπονέθηκε για κεφαλαλγία στην έναρξη της θεραπείας. Αντίθετα, στο πέρας, δύο από τους 7 ασθενείς (28,6%), που καταγράφηκαν, εμφάνιζαν κεφαλαλγία.

**Πίνακας 7. Κεφαλαλγία στους ασθενείς της μελέτης, n=10**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, n=10    | Πέρας ΑΚΘ, n=7      | 3 μήνες μετά, n=2   |
|-----|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Απουσία κεφαλαλγίας |                     |
| 2.  | Απουσία κεφαλαλγίας |                     |                     |
| 3.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Απουσία κεφαλαλγίας |                     |
| 4.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Συχνά ανά εβδομάδα  |                     |
| 5.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Καθημερινά          | Απουσία κεφαλαλγίας |
| 6.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Απουσία κεφαλαλγίας | Απουσία κεφαλαλγίας |
| 7.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Απουσία κεφαλαλγίας |                     |
| 8.  | Απουσία κεφαλαλγίας |                     |                     |
| 9.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Απουσία κεφαλαλγίας |                     |
| 10. | Απουσία κεφαλαλγίας |                     |                     |

### Δείκτης Helkimo

Στην έναρξη της θεραπείας 4 από τους 10 ασθενείς (40%) εμφάνιζαν μέτρια δυσλειτουργία, ενώ κανείς δεν αξιολογήθηκε με σοβαρή δυσλειτουργία. Αντίθετα, στο πέρας της θεραπείας 4 από τους 7 ασθενείς που αξιολογήθηκαν (57%) εμφάνιζαν μέτρια δυσλειτουργία, ενώ ένας ασθενής αξιολογήθηκε με σοβαρή δυσλειτουργία. Τρεις μήνες μετά τη θεραπεία ένας από τους 2 ασθενείς αξιολογήθηκε με μέτρια δυσλειτουργία του στοματογναθικού συστήματος.

Στον Πίνακα 8 φαίνεται η αξιολόγηση των ασθενών της μελέτης μας κατά Helkimo.

**Πίνακας 8. Κλινικός δείκτης δυσλειτουργίας του στοματογναθικού συστήματος των ασθενών της μελέτης, κατά Helkimo**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, n=10      | Πέρας ΑΚΘ, n=7          | 3 μήνες μετά, n=2     |
|-----|-----------------------|-------------------------|-----------------------|
| 1.  | D <sub>i</sub> II (7) | D <sub>i</sub> II (5)   |                       |
| 2.  | D <sub>i</sub> O (0)  |                         |                       |
| 3.  | D <sub>i</sub> II (5) | D <sub>i</sub> II (5)   |                       |
| 4.  | D <sub>i</sub> I (2)  | D <sub>i</sub> II (6)   |                       |
| 5.  | D <sub>i</sub> O (0)  | D <sub>i</sub> I (1)    | D <sub>i</sub> I (1)  |
| 6.  | D <sub>i</sub> II (6) | D <sub>i</sub> III (11) | D <sub>i</sub> II (6) |
| 7.  | D <sub>i</sub> O (0)  | D <sub>i</sub> I (1)    |                       |
| 8.  | D <sub>i</sub> I (1)  |                         |                       |
| 9.  | D <sub>i</sub> II (6) | D <sub>i</sub> II (6)   |                       |
| 10. | D <sub>i</sub> I (1)  |                         |                       |

### 4.3 Τοξικότητα πριν την έναρξη, στο πέρας και τρεις μήνες μετά την ακτινοθεραπεία/χημειοακτινοθεραπεία

Κλινικά σημαντική βλεννογονίτιδα, βαθμού III, ανέπτυξαν έξι από τους ασθενείς της μελέτης μας στο πέρας της θεραπείας. Εντονο πόνο και έντονη ξηροστομία, βαθμού 8-10, με την οπτική αναλογική κλίμακα, ανέφεραν στο πέρας της θεραπείας πέντε ασθενείς. Η μέση απώλεια βάρους ήταν 4,3 κιλά στους έξι ασθενείς, που καταγράφηκε [Πίνακας 9].

**Πίνακας 9. Τοξικότητες της ακτινοθεραπείας (πέρας), ασθενείς της μελέτης, n=10**

| α/α | Βλεννογονίτιδα (EORTC/RTOG) | Πόνος (VAS) | Ξηροστομία (VAS) | Απώλεια βάρους (Kg) |
|-----|-----------------------------|-------------|------------------|---------------------|
| 1.  | II                          | 6           | 6                |                     |
| 2.  | 0                           | 0           | 0                | 0                   |
| 3.  | III                         | 8           | 8                |                     |
| 4.  | III                         | 7           | 6                | 4                   |
| 5.  | III                         | 8           | 8                | 9                   |
| 6.  | III                         | 10          | 10               |                     |
| 7.  | III                         | 9           | 8                |                     |
| 8.  | II                          | 5           | 5                | 3                   |
| 9.  | III                         | 10          | 10               | 10                  |
| 10. | II                          | 3           | 0                | 0                   |
|     |                             |             |                  | Μέση απώλεια 4,3    |

### 4.4 Ποιότητα ζωής

Στην έναρξη της θεραπείας οι ασθενείς συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια για την ποιότητα ζωής, EORTC QLQ C-30 και QLQ Head & Neck 35. Από αυτούς, οι οκτώ ασθενείς αξιολογήθηκαν και συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια στο πέρας της θεραπείας. Δύο ασθενείς αξιολογήθηκαν και τρεις μήνες μετά τη θεραπεία.

#### QLQ C-30

Στους Πίνακες 10α, 10β και 10γ φαίνεται αναλυτικά η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων EORTC QLQ C-30 για κάθε ασθενή στις τρεις χρονικές περιόδους, στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Περιλαμβάνονται οι κλινικά σημαντικοί βαθμοί 3 και 4, «αρκετά» και «πολύ».

**Πίνακας 10α, ασθενείς 1-4. Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγια EORTC QLQ C-30 στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, ασθενείς της μελέτης, n=10.**

| α/α | Έναρξη                                                                                                                                                                                                                                                    | Πέρασ ΑΚΘ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 3 μήνες μετά |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1.  | Πόνος -3<br>Στενοχώρια-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής:<br>καλή-5                                                                                                                                                                                            | Στενοχώρια-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής:<br>μέτρια-4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | -            |
| 2.  | Κανένα σύμπτωμα<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής:<br>πολύ κακή-1                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -            |
| 3.  | Κούραση σε εργασίες &<br>περίπατο-4 Περιορισμό<br>στην εργασία & ασχολίες-4<br>Κάθεται στο κρεβάτι η<br>καρέκλα-3 Κουράζεται-3,<br>Αϋπνίες-3 Αδυναμία-3<br>Στενοχώρια-3<br>Εμποδίζεται στην<br>κοινωνική του ζωή-4<br>Εκτίμηση ποιότητας<br>ζωής:μέτρια-4 | Κούραση σε εργασίες &<br>περίπατο -3<br>Κάθεται στο κρεβάτι η στην<br>καρέκλα-4 Περιορισμό στην<br>εργασία, στις ασχολίες-4<br>Πόνο-3<br>Κούραση-4<br>Αδυναμία-4<br>Δυσκοιλιότητα-3<br>Υπερένταση-3<br>Στενοχώρια-4<br>Προβλήματα στην<br>οικογενειακή ζωή-4<br>Εκτίμηση μέτριας ποιότητας<br>ζωής: μέτρια-4                                                            | -            |
| 4.  | Πόνος-3<br>Κούραση-3<br>Αϋπνίες-3<br>Αδυναμία-4<br>Υπερένταση-3<br>Στενοχώρια-3<br>Ευέξαπτος-3<br>Οικονομικές δυσκολίες-4<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής:<br>μέτρια-3                                                                                         | Κούραση σε εργασίες &<br>περίπατο -4<br>Κάθεται στο κρεβάτι η σε<br>καρέκλα-3 Περιορισμός σε<br>ασχολίες-3<br>Λαχανιάζει-3<br>Πόνο-4<br>Αϋπνίες-4<br>Δυσκοιλιότητα-3<br>Αδυναμία συγκέντρωσης-3<br>Υπερένταση-4<br>Στενοχώρια-4<br>Ευέξαπτος-4<br>Κατάθλιψη-3<br>Εμπόδια στην οικογενειακή<br>ζωή -4<br>Οικονομικές δυσκολίες-4<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής:<br>μέτρια-3 | -            |

**Πίνακας 10β, ασθενείς 5-7. Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγια EORTC QLQ C-30 στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, ασθενείς της μελέτης, n=10.**

|    |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. | Κανένα σύμπτωμα<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής:<br>πολύ καλή-6                                                                                                                                                              | Ενοχλήσεις σε εργασίες<br>& περίπατο -3<br>Κάθεται στο κρεβάτι η σε<br>καρέκλα-3 Περιορισμός στις<br>ασχολίες-3<br>Λαχανιάζει-3<br>Πόνος-3<br>Κούραση-3<br>Αϋπνίες-3<br>Αδυναμία-3<br>Ανορεξία-3<br>Υπερένταση-3<br>Εμετό-3<br>Στενοχώρια-3<br>Κατάθλιψη-3<br>Ευέξαπτος-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: καλή-4       | Κανένα σύμπτωμα,<br>Εκτίμηση<br>ποιότητας ζωής:<br>πολύ καλή (6)                                                                                          |
| 6. | Ενοχλήσεις σε εργασία-3<br>Περιορίστηκε στην εργασία-4<br>Πόνος-4<br>Ανάγκη ξεκούρασης-3<br>Αδυναμία-3<br>Ανορεξία-4<br>Δυσκοιλιότητα -3<br>Πρόβλημα στην οικογενειακή<br>ζωή-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής:<br>μέτρια-4 | Ενοχλήσεις σε εργασίες-3<br>Κάθεται στο κρεβάτι η σε<br>καρέκλα-3 Περιορισμός στην<br>εργασία-4<br>Πόνος-4<br>Ανάγκη ξεκούρασης-3<br>Αϋπνίες-4<br>Αδυναμία-3<br>Ανορεξία-3<br>Κούραση-3<br>Στενοχώρια-3<br>Εμπόδια στην οικογενειακή ζωή -<br>4<br>Οικονομικές δυσκολίες-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: πτωχή-<br>2 | Περιορισμός στην<br>εργασία -4<br>Πόνος-4 Αδυναμία-<br>3 Οικονομικές<br>δυσκολίες-4<br>Εκτίμηση<br>ποιότητας ζωής:<br>μέτρια-4<br>(βελτίωση 2<br>μονάδες) |
| 7. | Μένει στο κρεβάτι η<br>καρέκλα-3 Περιορίστηκε στην<br>εργασία-3<br>Πόνος-3<br>Ανορεξία-4<br>Εμπόδια στην οικογενειακή<br>ζωή-3 Οικονομικές<br>δυσκολίες-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής<br>μέτρια-4                        | Βελτίωση των συμπτωμάτων<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: πολύ<br>καλή-6                                                                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                         |

**Πίνακας 10γ,** ασθενείς 8-10. Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγια **EORTC QLQ C-30** στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, ασθενείς της μελέτης,  $n=10$ .

|     |                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 8.  | Ενοχλήσεις σε εργασίες, περίπατο-3 Περιορισμός στην εργασία-3<br>Ανάγκη ξεκούρασης-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: καλή-5 | -                                                                                                                                                                                                                                                                           | - |
| 9.  | Κανένα σύμπτωμα<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: εξαιρετική-7                                                                | Κάθεται στο κρεβάτι η καρέκλα-3<br>Περιορισμός στην εργασία-4<br>Πόνος-4<br>Ανάγκη ξεκούρασης-4<br>Αδυναμία-4 Ανορεξία-4<br>Εμετό-3<br>Δυσκοιλιότητα-3<br>Κούραση-3<br>Στενοχώρια-3<br>Ευέξαπτος-3<br>Εμπόδια στις κοινωνικές εκδηλώσεις-3 Εκτίμηση ποιότητας ζωής: πτωχή-2 | - |
| 10. | Κανένα σύμπτωμα<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: καλή-5                                                                      | Περιορισμός στην εργασία-3<br>Κουρασμένη-3<br>Αδυναμία-3<br>Ανορεξία-3<br>Τάση για εμετό-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: μέτρια-4                                                                                                                                             | - |

*Στην έναρξη της ακτινοθεραπείας ή της χημειοακτινοθεραπείας*

Οι μισοί ασθενείς ανέφεραν μεγάλη κούραση (3 και 4), τέσσερεις ασθενείς ανέφεραν έντονο πόνο και σημαντικό περιορισμό στην εργασία, ενώ μεγάλη στενοχώρια, αδυναμία, οικογενειακά προβλήματα ανέφεραν τρεις από τους 10 ασθενείς. Δύο ασθενείς παραπονέθηκαν για μεγάλη αϋπνία, ανορεξία και οικονομικές δυσκολίες. Ένας ασθενής ανέφερε υπερένταση και μεγάλη δυσκοιλιότητα και ένας δήλωσε ευέξαπτος. Πέντε ασθενείς αξιολόγησαν την γενική

εικόνα και την ποιότητα ζωής τους ως καλή μέχρι εξαιρετική, τέσσερις ως χαμηλή μέχρι μέτρια και ένας ασθενής ανέφερε πολύ κακή ποιότητα ζωής.

Συνολικά, στην έναρξη της θεραπείας τα συμπτώματα, που αναφέρθηκαν από τους 10 ασθενείς, είναι 31, δηλαδή αντιστοιχούν 3,1 συμπτώματα σε κάθε ασθενή.

#### *Στο πέρας της θεραπείας*

Ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν έντονη κούραση, πόνο, περιορισμό την εργασία, αδυναμία, στενοχώρια, οικογενειακά προβλήματα, αϋπνία ανορεξία, οικονομικές δυσκολίες, υπέρταση, δυσκοιλιότητα αυξήθηκε, ενώ περισσότεροι ασθενείς δήλωσαν ευέξαπτοι. Συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος και κατάθλιψη εμφανίστηκαν για πρώτη φορά.

Οι αξιολογήσεις της συνολικής εικόνας και ποιότητας ζωής χειροτέρευσαν, υποδηλώνοντας την αρνητική επίπτωση της θεραπείας. Μόνο ένας ασθενής ανέφερε ότι εξακολουθούσε να αισθάνεται ότι έχει καλή ποιότητα ζωής, ενώ περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν χαμηλή, μέτρια, κακή και πολύ κακή ποιότητα ζωής.

Ο συνολικός αριθμός των συμπτωμάτων αυξήθηκε στα 51 συμπτώματα, από τους οκτώ ασθενείς, με αποτέλεσμα να αναλογούν 6,3 συμπτώματα για κάθε ασθενή.

Ο μικρός αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν τρεις μήνες μετά τη θεραπεία δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή συμπερασμάτων σε αυτή τη χρονική περίοδο.

Τα κύρια συμπτώματα, με βαθμό 3 και 4, που ανέφεραν οι ασθενείς της μελέτης πριν την έναρξη της θεραπείας, στο πέρας και τρεις μήνες μετά, στο Ερωτηματολόγιο καταγραφής των γενικών συμπτωμάτων C-30 φαίνονται συγκεντρωτικά στον Πίνακα 11.

**Πίνακας 11. Ποιότητα ζωής QLQ-C30, ασθενείς μελέτης: Κύρια συμπτώματα, βαθμού 3-4, στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, συγκεντρωτικά.**

| <b>Σύμπτωμα</b>                                | <b>Πριν τη θεραπεία<br/>αρ. ασθενών,<br/>n=10</b> | <b>Στο πέρας της<br/>θεραπείας<br/>αρ. ασθενών, n=8</b> | <b>3 μήνες μετά<br/>θεραπεία<br/>αρ. ασθενών, n=2</b> |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Κούραση                                        | 5                                                 | 6                                                       | 1                                                     |
| Πόνος                                          | 4                                                 | 5                                                       | 1                                                     |
| Περιορισμός στην<br>εργασία                    | 4                                                 | 4                                                       |                                                       |
| Αδυναμία                                       | 3                                                 | 4                                                       | 1                                                     |
| Στενοχώρια                                     | 3                                                 | 5                                                       |                                                       |
| Προβλήματα<br>οικογενειακά                     | 3                                                 | 4                                                       |                                                       |
| Αϋπνία                                         | 2                                                 | 3                                                       |                                                       |
| Ανορεξία                                       | 2                                                 | 4                                                       |                                                       |
| Οικονομικές<br>δυσκολίες                       | 2                                                 | 2                                                       | 1                                                     |
| Υπερένταση                                     | 1                                                 | 3                                                       |                                                       |
| Ευέξαπτος                                      | 1                                                 | 3                                                       |                                                       |
| Δυσκοιλιότητα                                  | 1                                                 | 3                                                       |                                                       |
| Ναυτία/Εμετό                                   |                                                   | 3                                                       |                                                       |
| Κατάθλιψη                                      |                                                   | 2                                                       |                                                       |
| Συνολικός αριθμός<br>συμπτωμάτων               | 31 (3,1 / ασθενή)                                 | 51 (6,3 / ασθενή)                                       |                                                       |
| <b>Αξιολόγηση της<br/>ποιότητας ζωής (1-7)</b> |                                                   |                                                         |                                                       |
| Πολύ κακή-κακή:1-2                             | 1                                                 | 2                                                       |                                                       |
| Χαμηλή-μέτρια:3-4                              | 4                                                 | 5                                                       | 1                                                     |
| Καλή-Εξαιρετική:5-7                            | 5                                                 | 1                                                       | 1                                                     |

### *Head and Neck 35*

#### *Στην έναρξη της θεραπείας*

Τέσσερεις από τους 10 ασθενείς ανέφεραν προβλήματα στην κατάποση στερεών τροφών, κολλώδες σάλιο και προβλήματα γεύσης αναφέρουν, προβλήματα στην κατάποση υγρών, στην συνομιλία με άλλους ή/και στο τηλέφωνο. Τρεις ασθενείς ανέφεραν ξερό στόμα, ενώ πόνο στο στόμα, σαγόι και λαιμό ανέφεραν 2 ασθενείς. Ένας στους 10 ασθενείς παραπονέθηκε για προβλήματα στην κατάποση πολτοποιημένων τροφών, στις επαφές, στην εμφάνιση, βήχα και βραχνάδα.

Πέντε ασθενείς δήλωσαν μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή.

Ο συνολικός αριθμός συμπτωμάτων, που αναφέρθηκε από τους 10 ασθενείς ήταν 31, δηλαδή 3,1 συμπτώματα για κάθε ασθενή.

#### *Στο πέρας της θεραπείας*

Όλοι οι οκτώ ασθενείς, που συμπλήρωσαν τα Ερωτηματολόγια, παραπονέθηκαν για έντονο πόνο στο στόμα, στο σαγόνι και στο λαιμό. Επτά ασθενείς παραπονέθηκαν για προβλήματα στην κατάποση στερεών τροφών, στη γεύση, ενώ ανέφεραν κολλώδες σάλιο. Εξι ασθενείς σημείωσαν προβλήματα στην κατάποση πολτοποιημένων τροφών και στη συνομιλία, ενώ λιγότεροι ασθενείς, αλλά περισσότεροι από αυτούς στην έναρξη, παραπονέθηκαν για ξερό στόμα, προβλήματα στην κατάποση υγρών, ενόχληση στην εμφάνιση, στις επαφές, βραχνάδα και προβλήματα με τα δόντια.

Το αίσθημα «αρρώστου», τα προβλήματα σε δημόσιους χώρους και τα προβλήματα με τα δόντια εμφανίστηκαν για πρώτη φορά σε αυτή τη χρονική φάση, στο Ερωτηματολόγιο.

Οι ασθενείς, που ανέφεραν μειωμένο ενδιαφέρον για τη ζωή αυξήθηκαν στους επτά.

Στο πέρας της θεραπείας, ο συνολικός αριθμός των συμπτωμάτων, με βαθμό 3 και 4, στους οκτώ ασθενείς, που αξιολογήθηκαν, αυξήθηκε στους 71, δηλαδή αντιστοιχούν 8,8 συμπτώματα για κάθε ασθενή.

Στους Πίνακες 12α,12β,12γ φαίνονται αναλυτικά τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της ποιότητας ζωής των ασθενών, με το Ερωτηματολόγιο Head and Neck<sup>35</sup>, που σχετίζεται με τα συμπτώματα από την περιοχή Κεφαλής και Τραχήλου. Περιλαμβάνονται οι βαθμοί 3 και 4, που υποδηλώνουν «αρκετά» και «πολύ» μεγάλη παρουσία του συμπτώματος, ως κλινικά σημαντική βαθμοί.

**Πίνακας 12α, ασθενείς 1-4. Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγια EORTC QLQ Head & Neck35 στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, ασθενείς της μελέτης, n=10.**

| α/α | Έναρξη                                                                                                                                                                                                                                                                    | Πέρας ΑΚΘ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 3 μήνες μετά |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1.  | Κολλώδες σάλιο-4<br>Προβλήματα:<br>στη διάνοιξη του στόματος-3<br>στη γεύση-4<br>στο φαγητό-3<br>στη συνομιλία με άλλους & τηλέφωνο-3<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4                                                                                                    | Πόνος: στόμα, σαγόι & λαιμό-3<br>Πνιγμό στην κατάποση-3<br>Προβλήματα:<br>στη διάνοιξη του στόματος-4<br>στην κατάποση στερεών τροφών-4<br>στο φαγητό-4<br>στη συνομιλία με άλλους & στο τηλ-4<br>Κολλώδες σάλιο-3<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4                                                                                                       | -            |
| 2.  | Κανένα σύμπτωμα                                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | -            |
| 3.  | Ευαισθησία στο στόμα -3<br>Προβλήματα:<br>στην κατάποση υγρών-3<br>στην κατάποση στερεών-4<br>όσφρηση -4<br>γεύση-3<br>φαγητό-4<br>Ξερό στόμα-4<br>Κολλώδες σάλιο-4<br>Βήχα-4<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4                                                            | Ευαισθησία & πόνο στο στόμα-3<br>Πόνο στο λαιμό-4<br>Προβλήματα:<br>στην κατάποση υγρών-4 στερεών-4<br>πολτοποιημένης τροφής -3 στη γεύση-4<br>στο φαγητό-4<br>Νοιώθει άρρωστος-3<br>Ξερό στόμα-4<br>Κολλώδες σάλιο-4<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4                                                                                                    | -            |
| 4.  | Πόνο στο στόμα & λαιμό-3<br>Ευαισθησία-4<br>Προβλήματα:<br>στην κατάποση υγρών-4<br>στερεών-4<br>στο φαγητό-4<br>στη συνομιλία με άλλους & στο τηλ-4<br>Στις επαφές με την οικογένεια-3<br>Ξερό στόμα-4<br>Κολλώδες σάλιο-4<br>Βραχνός-3<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4 | Πόνο στο στόμα & σαγόι-4<br>Ευαισθησία λαιμό-4<br>Προβλήματα:<br>στην κατάποση υγρών-3<br>πολτοποιημένης τροφής-3<br>στερεών-4<br>στη γεύση-4<br>στο φαγητό-4<br>στη συνομιλία με ανθρώπους & στο τηλέφωνο-3<br>Στις κοινωνικές επαφές-3<br>Ξερό στόμα-4<br>Κολλώδες σάλιο-4<br>Βραχνός-3<br>Ενόχληση από την εμφάνιση-3<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4 | -            |

**Πίνακας 12β, ασθενείς 5-7. Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγια EORTC QLQ Head & Neck35 στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, ασθενείς της μελέτης, n=10.**

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. | Κανένα πρόβλημα/σύμπτωμα                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Πόνος στο στόμα-4<br/> Πόνος στο λαιμό-4 Πρόβλημα:<br/> στην κατάποση πολτοποιημένης τροφής-4 στερεάς τροφής-4<br/> στη γεύση-3<br/> στη εμφάνιση-3<br/> στο φαγητό-4<br/> στη συν ομιλία με άλλους &amp; στο τηλ.-3<br/> στις επαφές με οικογένεια &amp; φίλους-3<br/> Πνίγεται στην κατάποση -3<br/> Ξερό στόμα-3<br/> Κολλώδες σάλιο-3<br/> Βήχας-3<br/> Βραχνάδα-3<br/> Αισθάνεται άρρωστος-3<br/> Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4</p> | <p>Ευαισθησία στο στόμα-3<br/> Ξερό στόμα-3<br/> Κολλώδες σάλιο-3<br/> Πρόβλημα:<br/> στη γεύση-3<br/> στην απόλαυση του γεύματος-3<br/> Βήχα-3<br/> Βραχνός-3</p>                 |
| 6. | <p>Πόνο στο στόμα-4<br/> στο σαγόνι-4<br/> στο λαιμό-4<br/> Ευαισθησία-4 Προβλήματα:<br/> στην κατάποση υγρών-4<br/> στερεών-4 πολτοποιημένης τροφής-3<br/> στη διάνοιξη του στόματος-3<br/> στη γεύση-4<br/> στο φαγητό-4<br/> στη συνομιλία με άλλους-4<br/> Ξερό στόμα-4<br/> Κολλώδες σάλιο-4 Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4</p> | <p>Πόνος στο στόμα-4<br/> στο σαγόνι-4<br/> Προβλήματα: στην κατάποση υγρών-3<br/> πολτοποιημένης τροφής -3<br/> στερών-4<br/> στη γεύση-3<br/> στο φαγητό-4<br/> στην απόλαυση γεύματος-4<br/> στην ομιλία με άλλους &amp; τηλ-3<br/> να πηγαίνει σε δημόσιους χώρος-4<br/> Προβλήματα με τα δόντια-4<br/> Ξερό στόμα-4<br/> Κολλώδες σάλιο-3 Ενόχληση από την εμφάνιση-4<br/> Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4</p>                           | <p>Πόνος στο στόμα-3<br/> στο σαγόνι-4<br/> Προβλήματα: στην κατάποση στερεών-3<br/> με τα δόντια-4<br/> Ξερό στόμα-4<br/> Κολλώδες σάλιο-4<br/> Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-4</p> |
| 7. | <p>Προβλήματα:<br/> στην κατάποση στερεάς τροφής-4<br/> στη διάνοιξη του στόματος-4<br/> στη γεύση-4<br/> στο φαγητό-4</p>                                                                                                                                                                                                          | <p>Πόνος στο στόμα-4 Ευαισθησία στο στόμα-4 Προβλήματα:<br/> στην κατάποση υγρών-4<br/> πολτοποιημένης τροφής-4<br/> στερεάς τροφής-4<br/> με τα δόντια-3<br/> στη γεύση-4<br/> στο φαγητό-3<br/> στην ομιλία με άλλους, &amp; στο τηλ-4</p>                                                                                                                                                                                                | -                                                                                                                                                                                  |

**Πίνακας 12γ, ασθενείς 8-10. Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγια EORTC QLQ Head & Neck35 στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, ασθενείς της μελέτης, n=10.**

|     |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 8.  | Ξερό στόμα-3<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-3 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | - |
| 9.  | Κανένα σύμπτωμα                               | Πόνο στο στόμα-4<br>Ευαισθησία-4<br>Προβλήματα:<br>στην κατάποση υγρών-4<br>πολτοποιημένης τροφής-4<br>στερεάς τροφής-4<br>στη γεύση-4<br>στο φαγητό-4<br>στη συνομιλία με άλλους & στο τηλ-3<br>στις επαφές με την οικογένεια-3<br>στη διάνοιξη του στόματος -3<br>Πνίγεται στην κατάποση- 3<br>Ξερό στόμα-4<br>Κολλώδες σάλιο-4<br>Νοιώθει άρρωστος-3 Ενόχληση από την εμφάνιση-3<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-3 | - |
| 10. | Κανένα σύμπτωμα                               | Ευαισθησία στο στόμα-4<br>Κολλώδες σάλιο-3 Προβλήματα:<br>στη γεύση-3<br>στο φαγητό-4<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή-3                                                                                                                                                                                                                                                                                               | - |

Στον Πίνακα 13 φαίνονται, συγκεντρωτικά, τα κύρια συμπτώματα, κατά σειρά συχνότητας, στην έναρξη, στο πέρας και τρεις μήνες μετά τη θεραπεία.

**Πίνακας 13. Ποιότητα ζωής Head & Neck35, ασθενείς μελέτης: Κύρια συμπτώματα, βαθμού 3-4, στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία, συγκεντρωτικά, στους ασθενείς.**

| <b>Σύμπτωμα</b>                            | <b>Στην έναρξη της<br/>θεραπείας, αρ.<br/>ασθενών, ν=10</b> | <b>Στο πέρας,<br/>αρ. ασθενών,<br/>ν=8</b> | <b>3 μήνες μετά,<br/>αριθμός<br/>ασθενών, ν=2</b> |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Πόνος στο στόμα, σαγόι, λαιμό              | 2                                                           | 8                                          | 2                                                 |
| Πνιγμός στην κατάποση                      |                                                             | 3                                          |                                                   |
| Δυσκολία στη διάνοιξη<br>στόματος          | 2                                                           | 2                                          |                                                   |
| Προβλήματα στην<br>κατάποση στερεών τροφών | 4                                                           | 7                                          | 1                                                 |
| Στην κατάποση<br>πολτοποιημένων            | 1                                                           | 6                                          |                                                   |
| Στην κατάποση υγρών                        | 3                                                           | 5                                          |                                                   |
| Προβλήματα στη συνομιλία                   | 3                                                           | 6                                          |                                                   |
| Ξερό στόμα                                 | 3                                                           | 5                                          | 2                                                 |
| Κολλώδες σάλιο                             | 4                                                           | 7                                          | 2                                                 |
| Προβλήματα όσφρησης                        | 1                                                           |                                            |                                                   |
| Προβλήματα γεύσης                          | 4                                                           | 7                                          | 1                                                 |
| Βήχας                                      | 1                                                           | 1                                          | 1                                                 |
| Προβλήματα στις επαφές                     | 1                                                           | 2                                          |                                                   |
| Νοιώθει άρρωστος                           |                                                             | 3                                          |                                                   |
| Ενόχληση από την εμφάνιση                  | 1                                                           | 4                                          |                                                   |
| Προβλήματα σε δημόσιους<br>χώρους          |                                                             | 1                                          |                                                   |
| Βραχνάδα                                   | 1                                                           | 2                                          | .                                                 |
| Προβλήματα με τα δόντια                    |                                                             | 2                                          | 1                                                 |
| <b>Συνολικός αριθμός<br/>συμπτωμάτων</b>   | <b>31 (3,1/ασθενή)</b>                                      | <b>71<br/>(8,8/ασθενή)</b>                 |                                                   |
| Μειωμένο ενδιαφέρον για<br>ζωή             | 5                                                           | 7                                          | 1                                                 |

#### **4.5 Ασθενείς με καρκίνο στην περιοχή Κεφαλής και Τραχήλου, εκτός της στοματικής κοιλότητας**

Τρεις ασθενείς, με καρκίνο σε άλλη θέση στην κεφαλή και τράχηλο και μέση ηλικία τα 60,3 έτη, οι οποίοι προσήλθαν την ίδια χρονική περίοδο με τους ασθενείς της

μελέτης μας, αξιολογήθηκαν συγκριτικά με τις μετρήσεις των ασθενών της μελέτης. Οι ασθενείς ήταν 2 άνδρες και μία γυναίκα και έπασχαν από αδενοκαρκίνωμα παρωτίδας, καρκίνο λάρυγγα και καρκίνο ιγμορείου. Μία γυναίκα έλαβε IMRT και οι δύο άνδρες 3Dconformal ακτινοθεραπεία, με μέση δόση τα 63 Gray. Δύο ασθενείς έλαβαν σύγχρονη χημειοθεραπεία [Πίνακας 14].

**Πίνακας 14. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ομάδας σύγκρισης, n=3**

| α/α | Φύλο/<br>Ηλικία (έτη) | Νόσος                     | Καπνιστής<br>Ναι/όχι<br>/πρώην | Ακτινοθεραπεία<br>/ΧημειοΑκτινο-<br>θεραπεία | Συνολική<br>δόση<br>ακτινοβολίας<br>(Gray) |
|-----|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1.  | Γ/61                  | Καρκίνος<br>παρωτίδα<br>ς | Ναι                            | ΑΚΘ <sup>2</sup>                             | 66                                         |
| 2.  | Α/62                  | Καρκίνος<br>λάρυγγα       | Πρώην                          | ΧΜΘ/ΑΚΘ <sup>1</sup>                         | Δεν<br>επανήλθε                            |
| 3.  | Α/58                  | Καρκίνος<br>ιγμορείου     | Ναι                            | ΧΜΘ/ΑΚΘ <sup>1</sup>                         | 60                                         |
|     | Μέση ηλικία<br>60,3   |                           |                                |                                              | Μέση δόση<br>63                            |

Κλινική εξέταση των ασθενών της ομάδας σύγκρισης μέσα από τα έντυπα της Κλινικής Αντιμετώπισης Στοματοπροσωπικού Πόνου (ΚΑΣΠ).

#### Διάνοιξη του στόματος

Η μέση τιμή της διάνοιξης του στόματος, στους ασθενείς αυτούς, στο πέρας της θεραπείας ήταν ανάλογη με αυτή στην έναρξη, 51,5 και 51,6 αντίστοιχα, χωρίς ουσιαστική μείωση [Πίνακας 15].

**Πίνακας 15. Διάνοιξη του στόματος, ομάδα σύγκρισης**

| α/α | Εναρξη ΑΚΘ/1 <sup>η</sup> μέτρηση<br>διάνοιξης στόματος<br>(χιλιοστά), n=3 | Πέρας ΑΚΘ/2 <sup>η</sup> μέτρηση<br>διάνοιξης στόματος<br>(χιλιοστά), n=2 | Τρεις μήνες μετά την<br>ΑΚΘ/ 3 <sup>η</sup> μέτρηση<br>διάνοιξης στόματος<br>(χιλιοστά), n=1 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | 53                                                                         | 50                                                                        |                                                                                              |
| 2.  | 48                                                                         |                                                                           |                                                                                              |
| 3.  | 54                                                                         | 53                                                                        | 41                                                                                           |
|     | Μέση διάνοιξη 51.6                                                         | Μέση διάνοιξη 51.5                                                        |                                                                                              |

### Ευαισθησία και λειτουργικότητα Κ.Γ.Δ.

Ενας από τους 3 ασθενείς αξιολογήθηκε με ευαισθησία στην έναρξη της θεραπείας, ένας από τους 2 στο πέρας και ο ένας που προσήλθε τρεις μήνες μετά τη θεραπεία, Πίνακας 16.

**Πίνακας 16. Ευαισθησία και λειτουργικότητα Κ.Γ.Δ. της ομάδας σύγκρισης, ν=3**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, ν=3                     | Πέρας ΑΚΘ, ν=2                      | 3 μήνες μετά, ν=1                   |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 1.  | Ευαισθησία από τα πλάγια Αρ. Κ.Γ.Δ. | Ευαισθησία από τα πλάγια Αρ. Κ.Γ.Δ. |                                     |
| 2.  | Απουσία συμπτωμάτων                 |                                     |                                     |
| 3.  | Απουσία συμπτωμάτων                 | Απουσία συμπτωμάτων                 | Ευαισθησία από τα πλάγια Αρ. Κ.Γ.Δ. |

### Ευαισθησία των μασητήριων μυών του στοματογναθικού συστήματος

Ολοι οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν στην έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά τη θεραπεία εμφάνισαν εντοπισμένη μυαλγία, Πίνακας 17.

**Πίνακας 17. Ευαισθησία των μυών στοματογναθικού**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, ν=3                                                                                               | Πέρας ΑΚΘ, ν=2                                                                                                    | 3 μήνες μετά, ν=1                                                                                                            |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έσω - έξω πτερυγοειδή και τραπεζοειδή                    | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έσω - έξω πτερυγοειδή, στερνοκλειδομαστοειδή και τραπεζοειδή |                                                                                                                              |
| 2.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κατάφυση κροταφίτη, μασητήρα, έσω - έξω πτερυγοειδή, πρόσθια- οπίσθια μοίρα διγάζστορα |                                                                                                                   |                                                                                                                              |
| 3.  | Εντοπισμένη μυαλγία σε κροταφίτη και έξω πτερυγοειδή                                                          | Εντοπισμένη μυαλγία σε κροταφίτη, μασητήρα και έξω πτερυγοειδή                                                    | Εντοπισμένη μυαλγία σε κροταφίτη, μασητήρα έσω - έξω πτερυγοειδή, πρόσθια-οπίσθια μοίρα διγάζστορα και στερνοκλειδομαστοειδή |

### Συχνότητα κεφαλαλγίας

Στην έναρξη της θεραπείας ένας ασθενής ανέφερε καθημερινές κεφαλαλγίες και ένας στο πέρας, ενώ ο ένας που αξιολογήθηκε τρεις μήνες μετά τη θεραπεία ανέφερε καθημερινά κεφαλαλγίες, Πίνακας 18.

**Πίνακας 18. Συχνότητα κεφαλαλγίας των ασθενών της ομάδας σύγκρισης**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, n=3     | Πέρασ ΑΚΘ, n=2        | 3 μήνες μετά, n=1 |
|-----|---------------------|-----------------------|-------------------|
| 1.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Απουσία κεφαλαλγίας   |                   |
| 2.  | Καθημερινά          |                       |                   |
| 3.  | Απουσία κεφαλαλγίας | Μία φορά ανά εβδομάδα | Καθημερινά        |

### Δείκτης Helkimo

Δύο από τους τρεις ασθενείς στην έναρξη της θεραπείας εμφάνιζαν μέτρια δυσλειτουργία, ενώ μέτρια δυσλειτουργία εμφάνιζαν και οι δύο ασθενείς στο πέρας της θεραπείας και ο ένας που αξιολογήθηκε τρεις μήνες μετά. Κανείς δεν εμφάνισε σοβαρή δυσλειτουργία σε καμία από τις χρονικές περιόδους και φάσεις της ογκολογικής θεραπείας, Πίνακας 19.

**Πίνακας 19. Δυσλειτουργία του στοματογναθικού συστήματος των ασθενών της ομάδας σύγκρισης, κατά Helkimo**

| α/α | Έναρξη ΑΚΘ, n=3     | Πέρασ ΑΚΘ, n=2      | 3 μήνες μετά, n=1   |
|-----|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1.  | D <sub>II</sub> (6) | D <sub>II</sub> (6) |                     |
| 2.  | D <sub>II</sub> (5) |                     |                     |
| 3.  | D <sub>IO</sub> (0) | D <sub>II</sub> (5) | D <sub>II</sub> (6) |

### Τοξικότητα της ακτινοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπείας

Από τους δύο ασθενείς, που αξιολογήθηκαν στο πέρας της θεραπείας, ο ένας εμφάνισε σοβαρή βλεννογονίτιδα βαθμού III και ανέφερε έντονο πόνο και ξηροστομία στο βαθμό 10. Η μέση απώλεια βάρους στους δύο ασθενείς ήταν 3,5 κιλά [Πίνακας 20].

**Πίνακας 20. Τοξικότητες στο πέρας της ΑΚΘ, ομάδα σύγκρισης, n=2**

| α/α | Βλεννογονίτιδα (EORTC/RTOG) | Πόνος (VAS) | Ξηροστομία (VAS) | Απώλεια βάρους (Kg) |
|-----|-----------------------------|-------------|------------------|---------------------|
| 1.  | 0                           | 0           | 3                | 4                   |
| 2.  |                             |             |                  |                     |
| 3.  | III                         | 10          | 10               | 3                   |
|     |                             |             |                  | Μέση απώλεια 3,5    |

### *Ποιότητα ζωής*

Οι τρεις ασθενείς συμπλήρωσαν τα Ερωτηματολόγια πριν την έναρξη της θεραπείας, ενώ δύο ασθενείς συμπλήρωσαν τα Ερωτηματολόγια και στο πέρας της θεραπείας.

QLQ C-30

### *Στην έναρξη της θεραπείας*

Ευέξαπτοι δήλωσαν και οι τρεις ασθενείς, μεγάλη κούραση, οικονομικές δυσκολίες και στενοχώρια οι 2, ενώ περιορισμό στην εργασία, αδυναμία, υπερένταση, δυσκοιλιότητα και κατάθλιψη ένας στους 3 ασθενείς. Σε κάθε ασθενή αναλογούν 4,6 συμπτώματα, με συνολικό αριθμό συμπτωμάτων 14 στους 3 ασθενείς.

Δύο ασθενείς αξιολόγησαν την ποιότητα ζωής τους ως χαμηλή και μέτρια και ένας εξαιρετική.

### *Στο πέρας της θεραπείας*

Μεγάλη στενοχώρια ανέφεραν και οι δύο ασθενείς, έντονη κούραση, περιορισμό στην εργασία, αδυναμία, οικονομικές δυσκολίες, υπερένταση, δυσκοιλιότητα ανέφερε ένας στους δύο ασθενείς. Ευέξαπτος δήλωσε ένας ασθενής. Πόνος, οικογενειακά προβλήματα και κατάθλιψη εμφανίστηκαν στη λίστα, σε αυτή τη χρονική περίοδο, και αναφέρθηκαν από έναν ασθενή. Οι δύο ασθενείς παραπονέθηκαν συνολικά για 13 συμπτώματα, με αναλογία 6,5 συμπτώματα ανά ασθενή. Ένας ασθενής δήλωσε εξαιρετική ποιότητα ζωής, ενώ η αξιολόγηση της κακής ποιότητας ζωής εμφανίστηκε στο Ερωτηματολόγιο και δηλώθηκε από ένα ασθενή.

Αναλυτικά η αξιολόγηση του Ερωτηματολογίου QLQ C-30 φαίνεται στον Πίνακα 21, ενώ στον Πίνακα 22 φαίνονται τα συμπτώματα συγκεντρωτικά στους ασθενείς.

**Πίνακας 21. Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγια EORTC QLQ C-30, ομάδα σύγκρισης, n=3. Περιλαμβάνονται οι βαθμοί 3 και 4.**

| α/α | QLQ-C30<br>Έναρξη                                                                                                                                                                                                                                                                                        | QLQ-C30<br>Πέρας ΑΚΘ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Ενοχλήσεις σε εργασίες & περίπατο-3<br>Υπερένταση-4<br>Στενοχώρια-4<br>Ευέξαπτη-3<br>Κατάθλιψη-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: καλή-5                                                                                                                                                                      | Ανορεξία-4<br>Δυσκοιλιότητα-3<br>Στενοχώρια-4<br>Κατάθλιψη-4<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: καλή-5                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 2.  | Ενοχλήσεις σε εργασίες & περίπατο-4<br>Κάθεται στο κρεβάτι η σε καρέκλα-3<br>Περιορίστηκε στην εργασία του-3<br>Λαχανιάζει-3<br>Πόνος-4<br>Ανάγκη ξεκούρασης-3<br>Αϋπνίες-4<br>Αδυναμία-4<br>Δυσκοιλιότητα-4<br>Κούραση-3<br>Ευέξαπτος-3<br>Οικονομικές δυσκολίες-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: χαμηλή-3 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 3.  | Στενοχώρια-3<br>Ευέξαπτος-3<br>Οικονομικές δυσκολίες-3<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: χαμηλή-3                                                                                                                                                                                                              | Ενοχλήσεις σε εργασίες-3 Κάθεται στο κρεβάτι η καρέκλα-3<br>Περιορίστηκε στην εργασία του-4<br>Πόνος-4<br>Ανάγκη ξεκούρασης-4 Αδυναμία-3<br>Κούραση-3<br>Δυσκολία συγκέντρωσης-3 Υπερένταση-3<br>Στενοχώρια-3<br>Ευέξαπτος-3<br>Εμπόδια στην οικογενειακή ζωή-3<br>Εμπόδια στις κοινωνικές εκδηλώσεις-4<br>Οικονομικές δυσκολίες-4<br>Εκτίμηση ποιότητας ζωής: κακή-1<br>(μείωση κατά 2 μονάδες) |

**Πίνακας 22. Ποιότητα ζωής QLQ-C30, ομάδα σύγκρισης: Κύρια συμπτώματα, βαθμού 3-4, συγκεντρωτικά, στην έναρξη και στο πέρας της θεραπείας.**

| <b>Σύμπτωμα</b>                            | <b>Πριν τη θεραπεία<br/>αριθμός ασθενών,<br/>n=3</b> | <b>Μετά τη θεραπεία<br/>αριθμός ασθενών, n=2</b> |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Κούραση                                    | 2                                                    | 1                                                |
| Πόνος                                      |                                                      | 1                                                |
| Περιορισμός στην εργασία                   | 1                                                    | 1                                                |
| Αδυναμία                                   | 1                                                    | 1                                                |
| Στενοχώρια                                 | 2                                                    | 2                                                |
| Προβλήματα οικογενειακά                    |                                                      | 1                                                |
| Αϋπνία                                     |                                                      |                                                  |
| Ανορεξία                                   |                                                      | 1                                                |
| Οικονομικές δυσκολίες                      | 2                                                    | 1                                                |
| Υπερένταση                                 | 1                                                    | 1                                                |
| Ευέξαπτος                                  | 3                                                    | 1                                                |
| Δυσκοιλιότητα                              | 1                                                    | 1                                                |
| Ναυτία/Εμετό                               |                                                      |                                                  |
| Κατάθλιψη                                  | 1                                                    | 1                                                |
| <b>Συνολικός αριθμός συμπτωμάτων</b>       | <b>14 (4,6/ασθενή)</b>                               | <b>13 (6,5/ασθενή)</b>                           |
| <b>Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (1-7)</b> |                                                      |                                                  |
| Πολύ κακή-κακή: 1-2                        |                                                      | 1                                                |
| Χαμηλή-μέτρια: 3-4                         | 2                                                    |                                                  |
| Καλή-εξαιρετική: 5-7                       | 1                                                    | 1                                                |

### Head and Neck35

#### Στην έναρξη της θεραπείας

Ένας από τους 3 ασθενείς παραπονέθηκε για πόνο και ευαισθησία στο στόμα, στο σαγόνι και στο λαιμό, ξερό στόμα, κολλώδες σάλιο, προβλήματα στη γεύση και δυσκολία στην απόλαυση του φαγητού. Δύο ασθενείς παραπονέθηκαν για προβλήματα στην όσφρηση. Συνολικά αναφέρθηκαν 7 συμπτώματα, δηλαδή 2,3 συμπτώματα ανά ασθενή.

#### Στο πέρας της θεραπείας

Ένας ασθενής ανέφερε πόνο και ξηρότητα στο στόμα, κολλώδες σάλιο και προβλήματα όσφρησης, ενώ δύο ανέφεραν προβλήματα γεύσης.

Δυσκολία στη διάνοιξη του στόματος, προβλήματα στην κατάποση στερεών τροφών, βήχας, προβλήματα στις επαφές, προβλήματα στους δημόσιους χώρους, βραχνάδα, προβλήματα με τα δόντια και αίσθημα «αρρώστου» περιγράφηκαν για πρώτη φορά, σε αυτή τη χρονική φάση. Συνολικά αναφέρθηκαν 13 συμπτώματα, με αναλογία 8,5 συμπτώματα για κάθε ασθενή.

Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή δηλώθηκε και από τους δύο ασθενείς, που αξιολογήθηκαν.

Στους πίνακες 23 και 24 φαίνονται, αναλυτικά και συγκεντρωτικά, αντίστοιχα, τα συμπτώματα, που αξιολογήθηκαν με το Ερωτηματολόγιο Head and Neck<sup>35</sup>.

**Πίνακας 23. Ποιότητα ζωής, ερωτηματολόγια EORTC QLQ Head & Neck35, ομάδα σύγκρισης, n=3. Περιλαμβάνονται οι βαθμοί 3 και 4.**

| α/α | Head/Neck35<br>Έναρξη                                                                                   | Head/Neck35<br>Πέρας ΑΚΘ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | Κανένα σύμπτωμα                                                                                         | Κολλώδες σάλιο-3<br>Προβλήματα:<br>στη γεύση-4<br>απόλαυση γευμάτων-4<br>στο φαγητό-3<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για τη ζωή-3                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 2.  | Ευαισθησία στο στόμα-3<br>Πόνο στο λαιμό-3<br>Ξερό στόμα-3<br>Κολλώδες σάλιο-3<br>Προβλήματα όσφρησης-3 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 3.  | Προβλήματα:<br>στην όσφρηση-3<br>στη γεύση-3<br>στην απόλαυση γευμάτων-4                                | Πόνος στο λαιμό-3<br>Προβλήματα:<br>στην κατάποση στερεάς τροφής-3<br>στην όσφρηση-4<br>στη γεύση-4<br>στο φαγητό-3<br>στην απόλαυση γευμάτων-4<br>με τα δόντια-3<br>στη διάνοιξη του στόματος-3<br>στις επαφές με την οικογένεια-3<br>με φίλους-3<br>σε δημόσιους χώρους-3<br>Ξερό στόμα-3<br>Βήχα-3<br>Βραχνός-3<br>Νοιώθει άρρωστος-3<br>Μειωμένο ενδιαφέρον για τη ζωή-4 |

**Πίνακας 24. Ποιότητα ζωής EORTC Head & Neck35. Ομάδα σύγκρισης : Κύρια συμπτώματα, 3-4, συγκεντρωτικά, πριν και μετά τη θεραπεία.**

| <b>Σύμπτωμα</b>                                 | <b>Στην έναρξη της θεραπείας<br/>αριθμός ασθενών,<br/>n=3</b> | <b>Στο πέρας,<br/>αριθμός ασθενών,<br/>n=2</b> |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Πόνος/ευαισθησία στο στόμα, σαγόι, λαιμό        | 1                                                             | 1                                              |
| Πνιγμός στην κατάποση                           |                                                               |                                                |
| Δυσκολία στη διάνοιξη του στόματος              |                                                               | 1                                              |
| Προβλήματα στην κατάποση στερεών τροφών         |                                                               | 2                                              |
| Κατάποση πολτοποιημένης τροφής                  |                                                               |                                                |
| Κατάποση υγρών                                  |                                                               |                                                |
| Προβλήματα στην ομιλία                          |                                                               |                                                |
| Ξερό στόμα                                      | 1                                                             | 1                                              |
| Κολλώδες σάλιο                                  | 1                                                             | 1                                              |
| Προβλήματα όσφρησης                             | 2                                                             | 1                                              |
| Προβλήματα γεύσης                               | 1                                                             | 2                                              |
| Δυσκολία στην απόλαυση του φαγητού              | 1                                                             | 2                                              |
| Βήχας                                           |                                                               | 1                                              |
| Προβλήματα στις επαφές με την οικογένεια/φίλους |                                                               | 1                                              |
| Νοιώθει άρρωστος                                |                                                               | 1                                              |
| Ενόχληση από την εμφάνιση                       |                                                               |                                                |
| Προβλήματα να πηγαίνει σε δημόσιους χώρους      |                                                               | 1                                              |
| Βραχνάδα                                        |                                                               | 1                                              |
| Προβλήματα με τα δόντια                         |                                                               | 1                                              |
| <b>Συνολικός αριθμός συμπτωμάτων</b>            | <b>7<br/>(2,3/ασθενή)</b>                                     | <b>17 (8,5/ασθενή)</b>                         |
| Μειωμένο ενδιαφέρον για ζωή                     |                                                               | 2                                              |

## 5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Την τελευταία δεκαετία το επιστημονικό και κλινικό ενδιαφέρον σχετικά με τη δυσμενή επίδραση της ακτινοθεραπείας κεφαλής και τραχήλου είναι ιδιαίτερα αυξημένο. Η επίπτωση του καρκίνου του στόματος εμφανίζει ανοδική πορεία, η 5ετής επιβίωση είναι γύρω στο 50% και οι επιβιώσαντες συχνά αναπτύσσουν χρόνιες και μόνιμες λειτουργικές διαταραχές μετά την ογκολογική θεραπεία.

Οι διαταραχές στην εύρυθμη λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος, η ανάπτυξη τρισμού και ο πόνος στη στοματοπροσωπική περιοχή συνδέονται με σοβαρές δυσκολίες στη λήψη τροφής και επαρκούς ποσότητας υγρών, στην κατάποση, στην διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής, στην ομιλία, στην εργασία, στη σχέση με την οικογένεια και τους άλλους ανθρώπους, στην ψυχική, την πνευματική και τη συνολική γενική κατάσταση της υγείας. Ο ασθενής επιβιώνει με μειωμένη ποιότητα ζωής.

Στην παρούσα εργασία διερευνήθηκε η επίδραση της ακτινοθεραπείας, μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, σε ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, που είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με χειρουργική θεραπεία και αφαίρεση του όγκου. Αξιολογήθηκε η εμφάνιση λειτουργικών διαταραχών, η ανάπτυξη τρισμού και οι μεταβολές στην ποιότητα της ζωής των ασθενών αυτών μετά τη θεραπείας τους.

### *Τρισμός*

Στον υγιή πληθυσμό, η τιμή της μέγιστης διάνοιξης του στόματος κυμαίνεται από 43 χιλιοστά έως 52,8 χιλιοστά για τους άνδρες και από 41 χιλιοστά μέχρι 48,3 χιλιοστά για τις γυναίκες, τόσο στην Ελλάδα όσο και σε διεθνείς μελέτες [Mezitis και συν 1989, Gallagher και συν 2004, Khare και συν 2012].

Στην ογκολογία κεφαλής και τραχήλου η μέγιστη διάνοιξη των 35 χιλιοστών έχει αξιολογηθεί ως όριο για τον ορισμό του τρισμού στις διάφορες μελέτες, εφόσον έχει βρεθεί ότι στην τιμή αυτή αρχίζει να διαταράσσεται η αρμονική λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος [Dijkstra και συν 2006]. Οι ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, όλων των τύπων και στις ποικίλες εντοπίσεις, κατά τη

διάγνωση εμφανίζουν τρισμό, που συνδέεται με την παρουσία του όγκου, σε ποσοστό 2%. Στο πέρας της ακτινοθεραπείας, στις περιπτώσεις, που έχει προηγηθεί χειρουργική θεραπεία, η επίπτωση του τρισμού αυξάνεται στο 8%. Η επίπτωση του τρισμού, πάντως, στις διάφορες μελέτες παρουσιάζει ευρεία διακύμανση και μπορεί να ανέλθει μέχρι και 42% ανάλογα με (α) την εντόπιση του όγκου, (β) προηγηθείσα χειρουργική θεραπεία και (γ) τις δομές και τους μύες του στόματος που έχουν ακτινοβοληθεί.

Η μεγάλη διακύμανση στις τιμές του τρισμού οφείλεται, κυρίως στην απουσία ειδικών και συνολικά αποδεκτών κριτηρίων μεταξύ των ερευνητών. Μία άλλη αιτία φαίνεται πως είναι η μη ομοιογενής ομάδα ασθενών με διάφορους τύπους καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, που περιλαμβάνονται και αξιολογούνται σε κάθε μελέτη.

Στην παρούσα εργασία έγινε προσπάθεια να μελετηθεί ομοιογενής ομάδα ασθενών: όλοι έπασχαν από ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας και είχαν όλοι υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία πριν από την ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία.

Στην έναρξη της ακτινοθεραπείας τρεις ασθενείς (3/10, 30%) είχαν ήδη τρισμό, με μέση διάνοιξη 31,3 χιλιοστά. Η μέση διάνοιξη του στόματος για όλους τους 10 ασθενείς ήταν ικανοποιητική, 46,1 χιλιοστά.

Μετά τη θεραπεία τρεις ασθενείς εμφάνιζαν σοβαρό τρισμό (3/8, 37,5%), με μέση τιμή διάνοιξης του στόματος 22 χιλιοστά. Αλλά και το σύνολο των οκτώ ασθενών, που μετρήθηκαν μετά τη θεραπεία είχαν μέση τιμή διάνοιξης του στόματος 34 χιλιοστά, δηλαδή στο όριο του τρισμού, με μείωση κατά 12 χιλιοστά σε σχέση με τη μέση διάνοιξη στην έναρξη. Ακόμη, στην μελέτη μας όλοι οι ασθενείς εμφάνισαν μείωση της διάνοιξης του στόματος στο πέρας της θεραπείας. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με δεδομένα από τις μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία [Steiner και συν 2015, Wetzels και συν 2014].

Στην πρόσφατη μελέτη 45 ασθενών των Steiner και συν, τρισμό εμφάνισαν μετά τη θεραπεία 10 ασθενείς (22,2%). Η ομάδα των ασθενών ήταν ομοιογενής όσον αφορούσε στον υποκείμενο τύπο του καρκίνου. Όλοι έπασχαν από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας. Όμως μόνο ορισμένοι είχαν υποβληθεί σε συνδυασμένη θεραπεία με χειρουργική αφαίρεση και ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία,

χωρίς να προσδιορίζεται η ομάδα αυτή των ασθενών χωριστά. Η επίπτωση και η σοβαρότητα του τρισμού ήταν στατιστικά αυξημένη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Το στοιχείο αυτό συμφωνεί και με την υπόθεση της παρούσας μελέτης. Η συμβολή της χημειοθεραπείας δεν βρέθηκε σημαντική. Ακόμη, η εμφάνιση του τρισμού συνδεόταν με φτωχότερη ποιότητα ζωής [Steiner και συν 2015]. Σημαντική αδυναμία της μελέτης των Steiner και συν ήταν η έλλειψη κλινικών δεδομένων και των μετρήσεων της διάνοιας του στόματος πριν την έναρξη της ογκολογικής θεραπείας.

Σε πολυκεντρική μελέτη 143 ασθενών με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, μεταξύ του 2007-2009, παρατηρήθηκε μείωση της διάνοιας του στόματος στο πέρας της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς, όπως στη δική μας μελέτη. Στην μελέτη βρέθηκε ακόμη, ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε συνδυασμένη χειρουργική θεραπεία και ακτινοθεραπεία, σύνολο 64 ασθενείς, δεν εμφάνισαν ανάκαμψη μετά τη θεραπεία σε σχέση με αυτούς που είχαν υποβληθεί μόνο σε χειρουργική θεραπεία, υποδηλώνοντας την αθροιστική αρνητική επίπτωση της χειρουργικής θεραπείας στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου της στοματικής κοιλότητας [Wetzels και συν 2014]. Αδυναμία της μελέτης αποτελεί η έλλειψη της αξιολόγησης της επίπτωσης της ογκολογικής θεραπείας και της μείωσης της διάνοιας του στόματος στη ποιότητα ζωής των ασθενών. Στη δική μας μελέτη, δύο ασθενείς, που εξετάστηκαν 3 μήνες μετά τη θεραπεία εμφάνισαν ανάκαμψη, όμως ο μικρός αυτός αριθμός των ασθενών δεν μπορεί να μπορεί να συμβάλλει στην διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Σημαντικός και ιδιαίτερος προβλεπτικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη του τρισμού έχει βρεθεί ότι είναι η μέση δόση ακτινοβολίας στους μασητήρες [Gebre-Medhin και συν 2016]. Οι ασθενείς έπασχαν από καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, χωρίς να προσδιορίζεται η ακριβής εντόπιση, ο τύπος του όγκου και τυχόν προηγούμενη χειρουργική θεραπεία. Εννέα από τους ασθενείς της παραπάνω μελέτης είχαν λάβει IMRT, τεχνική που προστατεύει τις δομές της στοματικής κοιλότητας, που μπορεί να επηρεάζουν τις λειτουργίες του στόματος.

Σε άλλη μελέτη 55 ασθενών, με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, από τους οποίους 29 είχαν καρκίνο στη στοματική κοιλότητα ή/και τον στοματοφάρυγγα, από το 2006 έως το 2008, δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες από 60 Gray βρέθηκε ότι συνδέονταν

σημαντικά με την εμφάνιση δυσφαγίας και τρισμού. Στη μελέτη δεν διευκρινίζεται πόσοι ασθενείς έπασχαν συγκεκριμένα από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και εάν κάποιοι από αυτούς είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Η ακτινοβολήση του μασητήρα και του πτερυγοειδούς ήταν σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας εμφάνισης τρισμού. Όλοι οι ασθενείς είχαν θεραπευτεί με την τεχνική IMRT [van der Molen και συν 2013].

Στη δική μας μελέτη η μέση δόση ήταν 64,3 Gray, η οποία, σύμφωνα με τα ευρήματα των παραπάνω μελετών, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης τρισμού. Ακόμη, η πλειονότητα των ασθενών (7/10, 70%) έλαβαν IMRT, με στόχο την προστασία της κροταφογναθικής διάρθρωσης και άλλων σημαντικών δομών της στοματικής κοιλότητας, εφόσον ήταν ογκολογικά δυνατό. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς μας έπασχαν από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και όλοι είχαν προηγουμένως αντιμετωπιστεί χειρουργικά.

Σε ομοιογενή ομάδα 22 ασθενών, με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, που υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, με την τεχνική της IMRT, όπως η πλειονότητα των δικών μας ασθενών, οι περισσότεροι ασθενείς (17/22, 77%) εμφάνισαν κάποιου βαθμού τρισμό [Hsieh και συν 2014]. Οι μεταβολές στους μασητήρες αξιολογήθηκαν με μαγνητικές τομογραφίες (magnetic resonance imaging-MRI). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι μεταβολές στους μασητήρες, όπως μπορούν να αξιολογηθούν με την MRI, μαζί με τη συνολική δόση της ακτινοβολίας είναι ικανές να χρησιμοποιηθούν ως προβλεπτικοί δείκτες του κινδύνου ανάπτυξης τρισμού και να καθοδηγήσουν την προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση.

#### *Λειτουργικές διαταραχές*

Η καταγραφή της ευαισθησίας και λειτουργικότητας των κροταφογναθικών διαρθρώσεων και της ευαισθησίας των μυών του στοματογναθικού των ασθενών της μελέτης δείχνει ότι τόσο η ευαισθησία όσο και η λειτουργικότητα επιδεινώνονται από την αρχική κατάσταση στο πέρας της θεραπείας. Το κύριο σύμπτωμα που αναφέρουν οι ασθενείς αποτελεί η μειωμένη διάνοιξη στόματος. Από την αξιολόγηση των ασθενών με βάσει το κλινικό δείκτη του Helkimo τέσσερις ασθενείς παρουσιάζουν επιδείνωση, ωστόσο σύμφωνα με το δείκτη αυτό, διάνοιξη

εως 40 χιλιοστά δεν αξιολογείται. Έτσι, ενώ σε τέσσερις ασθενείς η διάνοιξη μειώθηκε 13 χιλιοστά κατά μέσο όρο δεν αξιολογήθηκε, (καθώς παρέμενε η διάνοιξη >40mm) για το βαθμό δυσλειτουργίας κατά Helkimo.

#### *Βλεννογονίτιδα, πόνος, ξηροστομία και απώλεια βάρους*

Μισοί ή περισσότεροι από τους δέκα ασθενείς της μελέτης εμφάνισαν σοβαρή βλεννογονίτιδα, επώδυνες ελκώσεις και έντονη ξηροστομία. Η μέση απώλεια βάρους, σε 6 ασθενείς, που μετρήθηκε, ήταν 4,3 κιλά, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρές ελκώσεις και ξηροστομία. Οι βαθμοί αυτοί της τοξικότητας συμφωνούν με τα ευρήματα από τις διεθνείς μελέτες [Elting και συν 2008, Jensen και συν 2010, Nicolatou-Galitis και συν 2011].

Η σοβαρή ξηροστομία, η οποία αποτελεί σημαντικό παράγοντα προβλημάτων στη θρέψη του ασθενούς, με απώλεια βάρους και με σοβαρή επίπτωση στη ποιότητα της ζωή του, μπορεί να μειωθεί με την εφαρμογή της IMRT και την ελάττωση της συνολικής δόσης της ακτινοβολίας στους σιαλογόνους αδένες, όταν είναι ογκολογικά δυνατό, δηλαδή στην περίπτωση, που οι σιαλογόνοι αδένες δεν βρίσκονται σε άμεση σχέση με τον όγκο και μπορούν να εξαιρεθούν από τα πεδία ακτινοβολίας μεγάλων δόσεων [Wang and Eisbruch 2016].

### *Ποιότητα ζωής*

#### *1.EORTC QLQ C-30*

Η χρήση του ερωτηματολογίου φυσικής λειτουργικής κλίμακας της EORTC QLQ C-30, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη, σε συνδυασμό με το ειδικό ερωτηματολόγιο Head and Neck35, έχειδειχθεί ως αξιόπιστο εργαλείο για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο [Bjordal και συν 2000].

Στην έναρξη της ακτινοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπείας περίπου οι μισοί από τους ασθενείς της μελέτης μας ανέφεραν, με τη χρήση του ερωτηματολογίου της EORTC QLQ C-30, συμπτώματα με κλινική σημαντικότητα (βαθμού 3 και 4), αίσθημα κόπωσης, πόνο και σοβαρό περιορισμό στην εργασία. Λιγότεροι ασθενείς ανέφεραν αδυναμία, στενοχώρια, οικογενειακά προβλήματα, αϋπνία, ανορεξία, οικονομικές

δυσκολίες, υπερένταση, δυσκοιλιότητα. Συνολικά αναφέρθηκαν 31 συμπτώματα βαθμού 3 και 4, με αναλογία 3,1 συμπτώματα για κάθε ασθενή.

Στο πέρας της θεραπείας όλα τα παραπάνω συμπτώματα αυξήθηκαν, ενώ νέα συμπτώματα, όπως η ναυτία, ο έμετος και η κατάθλιψη εμφανίστηκαν, υποδηλώνοντας την επιδείνωση της γενικής κατάστασης και της υγείας των ασθενών.

Ο συνολικός αριθμός των συμπτωμάτων σχεδόν διπλασιάστηκε με αναλογία 6,3 συμπτώματα για κάθε ασθενή. Οι περισσότεροι ασθενείς δήλωσαν πτωχή, χαμηλή και μέτρια ποιότητα ζωής, ενώ μόνο ένας από τους 5 που είχαν δηλώσει αρχικά καλή ποιότητα ζωής, δήλωσε καλή ποιότητα στο πέρας της θεραπείας. Ανάλογα συμπτώματα, με αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής έχουν βρεθεί και σε άλλες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία [Citak and Tulek 2013, Patterson και συν 2015, Lee και συν 2015].

Στις παραπάνω διεθνείς μελέτες, όμως, περιλήφθηκαν ασθενείς με καρκίνους διαφόρων τύπων, σε διάφορες εντοπίσεις στην κεφαλή και τον τράχηλο, με ακόλουθα διαφορετικά πεδία ακτινοβολίας. Ακόμη ορισμένοι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και άλλοι όχι, με αποτέλεσμα τη μη ομοιογένεια της ομάδας των ασθενών.

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, ο κίνδυνος ανάπτυξης τρισμού και τοξικότητας στη στοματική κοιλότητα ποικίλει ανάλογα με τον τύπο, το στάδιο και την εντόπιση του όγκου, διότι οι παραπάνω παράγοντες επηρεάζουν τα πεδία και τη δόση της ακτινοβολίας στους γύρω υγιείς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων και των μασητήρων. Ακόμη, όπως έχει προαναφερθεί τυχόν προηγηθείσα χειρουργική θεραπεία μπορεί να αυξήσει την ανάπτυξη της ίνωσης και τη σοβαρότητα του τρισμού [Lyons και συν 2013, Steiner και συν 2015].

## 2.EORTC QLQ Head & Neck35

Στο πέρας της θεραπείας όλοι οι οκτώ ασθενείς (100%), που αξιολογήθηκαν, παραπονέθηκαν για έντονο πόνο στη στοματική κοιλότητα, σαγόني και λαιμό, σε σχέση με μόνο δύο από τους 10 ασθενείς στην έναρξη.

Τρεις ασθενείς δήλωσαν, για πρώτη φορά, ότι πνίγονται στην κατάποση, ενώ προβλήματα στην κατάποση στερεάς και πολτοποιημένης τροφής και υγρών

ανέφεραν υπερδιπλάσιοι ασθενείς (8 προς 18). Ακόμη, αυξήθηκαν οι ασθενείς, που παραπονέθηκαν για έντονη ξηροστομία, κολλώδες σάλιο, προβλήματα γεύσης, στη συνομιλία με άλλους ανθρώπους και ενόχληση στην «εμφάνιση». Συμπτώματα όπως αίσθημα αρρώστου και προβλήματα με τα δόντια αναφέρθηκαν από τους ασθενείς, επίσης για πρώτη φορά στο πέρας της θεραπείας.

Ο συνολικός αριθμός των συμπτωμάτων αυξήθηκε από 31 σε 71, με υπερδιπλασιασμό της αναλογίας δηλαδή 8,8 συμπτώματα ανά ασθενή, σε σχέση με τα 3,1 συμπτώματα στην έναρξη της θεραπείας.

Η παραπάνω μεγάλη αύξηση των συμπτωμάτων, καθώς και η εμφάνιση νέων, στο πέρας της θεραπείας υποδηλώνει την επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών μετά την ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία. Ακόμη, περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν μειωμένο ενδιαφέρον για τη ζωή στο πέρας της θεραπείας σε σχέση με αυτούς στην έναρξη.

Τρεις μήνες μετά τη θεραπεία αξιολογήθηκαν μόνο δύο ασθενείς. Από αυτούς, και οι δύο ανέφεραν έντονο πόνο στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας, σαγόι και λαιμό, ξηροστομία, κολλώδες σάλιο. Μειωμένο ενδιαφέρον για τη ζωή δήλωσαν και οι δύο ασθενείς.

Προβλήματα με τα δόντια, προβλήματα γεύσης, βήχα, και δυσκολίες στην κατάποση στερεάς τροφής ανέφερε ο ένας ασθενής.

Κανείς από τους δύο δεν ανέφερε προβλήματα στην κατάποση υγρών και πολτοποιημένης τροφής, υποδηλώνοντας ύφεση και ανάκαμψη της κατάστασης της στοματικής υγείας. Ο μικρός, όμως αριθμός των ασθενών, που προσήλθαν τρεις μήνες μετά τη θεραπεία αποτελεί αδυναμία της μελέτης και περιορίζει τη διεξαγωγή των συμπερασμάτων σε αυτή τη χρονική περίοδο.

Η εφαρμογή της IMRT μπορεί να μειώσει την τοξικότητα των γύρω υγιών ιστών, με τη διαβάθμιση των δόσεων της ακτινοβολίας [Wang and Eisbruch 2016]. Η μείωση της ικανότητας κατάποσης σκληρής τροφής, όπως και η εμφάνιση τρισμού, σε μελέτη ασθενών με προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την τεχνική IMRT, βρέθηκαν ότι συνδέονται σημαντικά με τη συνολική δόση της ακτινοβολίας που είχαν λάβει οι μασητήρες μύες [van der Molen και συν 2013]. Πρόσφατη μελέτη ασθενών με καρκίνο ρινοφάρυγγα επίσης έδειξε την υπεροχή της IMRT στην προφύλαξη της ποιότητας

ζωής των ασθενών σε σχέση με την 3Dconformal τεχνική ακτινοθεραπείας [Chen και συν 2015]. Στη δική μας μελέτη επτά από τους δέκα ασθενείς υποβλήθηκαν σε IMRT.

Σε μελέτη 54 ασθενών, 10 από τους οποίους έπασχαν από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, η ξηροστομία και το κολλώδες σάλιο ήταν σημαντικά προβλήματα, τα οποία δεν ανέκαμψαν ένα μήνα μετά τη θεραπεία, όπως και στη δική μας μελέτη. Οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία, ενώ κάποιοι είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως και με χειρουργική θεραπεία, χωρίς να δίνονται περισσότερες πληροφορίες. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα Ερωτηματολόγια της EORTC QLQ C-30, EORTC Head and Neck35 και τα κριτήρια της RTOG για την τοξικότητα της ακτινοθεραπείας στη στοματική κοιλότητα, όπως και στη δική μας μελέτη [Citak and Tulek 2013]. Παρά τα ενδιαφέροντα ευρήματα η μη ομοιογένεια των τύπων και της εντόπισης των καρκίνων, καθώς και της ογκολογικής θεραπείας, ακτινοθεραπείας μόνης ή συνδυασμένης με προηγηθείσα χειρουργική θεραπεία, αποτελεί αδυναμία της μελέτης.

Η ξηροστομία και το κολλώδες σάλιο ήταν σημαντικά προβλήματα και για τους δικούς μας ασθενείς, οι περισσότεροι ασθενείς μας παραπονέθηκαν για τα συμπτώματα αυτά στο πέρας της θεραπείας, ενώ και οι δύο ασθενείς μας, που αξιολογήθηκαν τρεις μήνες αργότερα εξακολούθησαν να παραπονούνται για σοβαρή ξηροστομία και έντονα κολλώδες σάλιο. Και τα δύο αυτά συμπτώματα περιλαμβάνονται στο Ερωτηματολόγιο, ως σημαντικά στοιχεία, που πιστοποιημένα συνδέονται με τη μείωση της ποιότητας ζωής, σε διεθνές επίπεδο [Bjordal και συν 2000].

Σε άλλη πολυκεντρική μελέτη 75 ασθενών, στη Σουηδία, ο τρισμός συνδέθηκε, επίσης, με σοβαρή μείωση της ποιότητας ζωής και αρνητική επίπτωση στις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου [Pauli και συν 2014α]. Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια της EORTC QLQ C-30 και EORTC QLQ Head and Neck35, όπως στη δική μας μελέτη.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεγάλος αριθμός των ασθενών, που αρχικά προσήλθε στα Κέντρα και καταγράφηκε (34 από 127), δεν αξιολογήθηκαν στο πέρας της θεραπείας. Θάνατος πριν τη 2<sup>η</sup> αξιολόγηση, άρνηση συμμετοχής, μη προσέλευση στο ογκολογικό συμβούλιο, πτωχή γενική κατάσταση, τεχνικές δυσκολίες και άλλες

αιτίες, που δεν προσδιορίστηκαν, ήταν οι λόγοι μη αξιολόγησης και μη συμμετοχής στη μελέτη των παραπάνω 34 ασθενών.

Η παραπάνω μεγάλη «απόσυρση ή αποκλεισμός» από τη μελέτη συμφωνεί και με την παρούσα εικόνα, όπου μόνο οκτώ από τους 10 αρχικά ασθενείς της μελέτης προσήλθαν για επαναξιολόγηση και μόνο δύο προσήλθαν στους 3 μήνες μετά τη θεραπεία. Η μειωμένη γενική τους υγεία και ποιότητα ζωής, τα οικονομικά και οικογενειακά προβλήματα φάνηκαν ότι δεν βοήθησαν τους ασθενείς να έχουν επαρκή «συμμόρφωση» (compliance to the study).

Η σοβαρή και δυσμενής επίπτωση του τρισμού στην ποιότητα ζωής των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που έλαβαν ακτινοθεραπεία, διαπιστώθηκε και σε μελέτη ασθενών στην Taiwan, με τη χρήση των ίδιων ερωτηματολογίων και επιπλέον των ερωτηματολογίων για την κατάθλιψη και για τη διαταραχή της μάσησης [ Lee και συν 2015]. Έντεκα από τους 104 ασθενείς της μελέτης έπασχαν από καρκίνο της στοματικής κοιλότητας και έλαβαν ακτινοθεραπεία χωρίς προηγηθείσα χειρουργική αφαίρεση του όγκου τους. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου έχουν ανάγκη υποστήριξης των λειτουργιών κίνησης και διάνοιξης του στόματος, με ασκήσεις και ειδικά προγράμματα πρόληψης και βελτίωσης του τρισμού και της ποιότητας ζωής. Ένα άλλο πεδίο τοξικότητας της ακτινοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπείας, γνωστά στην Ογκολογία κεφαλής και τραχήλου, είναι τα προβλήματα στην κατάποση (swallowing impairments-dysphagia), με μείωση της ποιότητας ζωής [king και συν 2016]. Σε Κέντρο στην Αγγλία, σε αξιολόγηση 12 ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, χωρίς να προσδιορίζεται η ακριβής διάγνωση και εάν οι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση πριν την ακτινοθεραπεία, διαπιστώθηκαν έντονες μεταβολές και επιδείνωση της ικανότητας κατάποσης και της δυσφαγίας στο πέρας της θεραπείας. Οι ασθενείς δεν επανήλθαν στα αρχικά επίπεδα της ομαλής λειτουργίας του στοματογναθικού συστήματος [Patterson και συν 2015]. Στη δική μας μελέτη τα έντονα προβλήματα κατάποσης, βαθμού 3 και 4, στερεών ή/και πολτοποιημένων τροφών και υγρών ήταν συχνά, 21 συμπτώματα-προβλήματα στην κατάποση από σύνολο 71 συμπτωμάτων στο πέρας της θεραπείας.

Η δυσφαγία, μετά την ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου, χαρακτηρίζεται από ένα εύρος δομικών, μηχανικών και νευρολογικών διαταραχών, ως αποτέλεσμα της τοξικότητας της ακτινοβολίας στους ιστούς.

Επειδή η δυσφαγία συνδέεται με διατροφικές διαταραχές και απώλεια βάρους, έχουν προταθεί η προφυλακτική σίτιση με ρινογαστρικό σωλήνα και διαδερμική γαστροστομία, καθώς και η συμπληρωματική διατροφική υποστήριξη [Trignani και συν 2015]. Σε μελέτη, όμως, η γαστροστομία, πιθανόν λόγω μη κινητοποίησης των μασητήρων και καταποτικών μυών, φάνηκε ότι είχε δυσμενέστερη επίπτωση στην εμφάνιση της δυσφαγίας σε σχέση με την εφαρμογή του ρινογαστρικού σωλήνα, που τοποθετήθηκε όταν χρειάστηκε [Sethuganalar και συν 2016].

Για τη βελτίωση της λειτουργίας της κατάποσης μετά την ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου έχουν μελετηθεί προοπτικά προφυλακτικές ασκήσεις κατάποσης, με καλά αποτελέσματα [van der Molen και συν 2011]. Σε άλλη μελέτη, διαπιστώθηκαν τα ευεργετικά αποτελέσματα των ασκήσεων 3 και 6 μήνες μετά το πέρας της θεραπείας, αλλά όχι αμέσως μετά τη θεραπεία [Kotz και συν 2012]. Στην παραπάνω μελέτη περιελήφθηκαν 26 ασθενείς, 11 από τους οποίους έπασχαν από καρκίνο στη στοματική κοιλότητα. Σε μεταγενέστερη μελέτη 50 ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και τρισμό εφαρμόστηκαν ασκήσεις της γνάθου σε πρόγραμμα 10 εβδομάδων [Pauli και συν 2014 a&b]. Η μέση διάνοιξη του στόματος αυξήθηκε κατά 6,4 χιλιοστά, ενώ παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Το αποτέλεσμα όμως δεν διατηρήθηκε σε μετέπειτα χρονικές περιόδους σε όλους τους ασθενείς. Για τις ασκήσεις χρησιμοποιήθηκαν οι συσκευές Therabite και Engstrom jaw device. Βελτίωση του τρισμού βρέθηκε, επίσης, σε άλλη μελέτη, με τη χρήση της συσκευής Dynasplint Trismus System [Kamstra και συν 2016].

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρουμε τη συμβολή του οδοντιάτρου στη φροντίδα του στόματος και τη διατήρηση της υγείας του στόματος. Σύμφωνα με προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 46 ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, η οδοντιατρική φροντίδα και υποστήριξη του στόματος μπορεί να μειώσει τη συνολική τοξικότητα της ογκολογικής θεραπείας [Funk και συν 2013].

Όπως αναφέρθηκε και στο Γενικό μέρος, πρόσφατα μελετήθηκε η μείωση της ποιότητας ζωής που αφορά στους συνοδούς και φροντιστές των ασθενών με

καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν υψηλά επίπεδα στρες, που οφείλονται κυρίως σε αίσθημα μη επάρκειας στη βοήθεια που προσφέρουν [Rigoni και συν 2016]. Συνολικά ο βαθμός της μείωσης της ποιότητας ζωής βρέθηκε ανάλογος τόσο στους ίδιους τους ασθενείς όσο και στους συνοδούς τους. Στην παρούσα εργασία δεν αξιολογήθηκαν οι συνοδοί των ασθενών. Σε επόμενη φάση είναι σημαντικό να αξιολογηθούν και οι συνοδοί και οι οικογένειες των ασθενών, εφόσον είναι γεγονός και γενική ομολογία και διαπίστωση ότι ο καρκίνος είναι πρόβλημα όλης της οικογένειας.

*Σύντομη αναφορά στους τρεις ασθενείς, εκτός του παρόντος πρωτοκόλου, που αξιολογήθηκαν, αλλά έπασχαν από ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα εκτός της στοματικής κοιλότητας, δηλαδή αδenoκαρκίνωμα παρωτίδας, καρκίνο λάρυγγα και καρκίνο ιγμορείου.*

Και οι 3 ασθενείς υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία η χημειοακτινοθεραπεία. Η μέση ηλικία και η μέση συνολική δόση ακτινοβολίας δεν διέφεραν από αυτές των ασθενών της μελέτης μας.

Σημαντική διαφορά στη διάνοιξη του στόματος βρέθηκε πριν και μετά τη θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς της μελέτης. Οι ασθενείς αυτοί δεν εμφάνισαν τρισμό. Αυτό πιθανόν υποδηλώνει τη σχέση του παράγοντα «εντόπιση» του όγκου και την ακόλουθη διαφορά των πεδίων της ακτινοβολίας στην επίπτωση της λειτουργίας του στόματος.

Η μέση απώλεια βάρους ήταν μικρότερη, πάλι υποδηλώνοντας την επίπτωση της εντόπισης του όγκου, εντός η εκτός του στόματος, στην τοξικότητα της θεραπείας.

Σχετικά με την ποιότητα ζωής, δεν διαπιστώθηκαν διαφορές σε σχέση με τους ασθενείς της μελέτης, είτε στο ερωτηματολόγιο της γενικής υγείας είτε στο ειδικό ερωτηματολόγιο κεφαλής και τραχήλου. Και σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε ανάλογη αύξηση των συμπτωμάτων μετά τη θεραπεία.

Όπως έχει βρεθεί και σε όλες τις μελέτες που προαναφέρθηκαν, φαίνεται πως όλοι οι ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υφίστανται την τοξικότητα της ακτινοθεραπείας, αλλά σε άλλοτε άλλο βαθμό, ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, την προηγηθείσα χειρουργική θεραπεία και άλλους παράγοντες. Ο μικρός αριθμός των ασθενών στην παρούσα μελέτη πιθανόν να μην ανέδειξε υπάρχουσες διαφορές.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, ομοιογενής ομάδα ασθενών, με (α) ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, που (β) υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία.

Παρά τον μικρό αριθμό των ασθενών, η ομοιογένεια των όγκων, τόσο όσον αφορά στον τύπο καρκίνου και την εντόπιση, όσο και στο είδος της ογκολογικής θεραπείας, αποτελεί πλεονέκτημα της μελέτης.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, ο αριθμός των ασθενών με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, που υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι μικρός ή/και δεν περιγράφεται χωριστά από τους άλλους καρκίνους των διαφόρων μελετών. Όμοια, δεν αξιολογείται χωριστά η ομάδα των ασθενών, που έλαβε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

2. Η ποιότητα ζωής στους ασθενείς μας αξιολογήθηκε παράλληλα με την κλινική αξιολόγηση. Στη διεθνή βιβλιογραφία λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει παράλληλα τα δύο πεδία.
3. Παρατηρήθηκε, για πρώτη φορά, μείωση της διάνοιξης του στόματος, στο όριο του τρισμού, σε όλους τους ασθενείς, που αξιολογήθηκαν στο πέρας της θεραπείας. Αυτό πιθανόν να σχετίζεται με την προηγηθείσα χειρουργική θεραπεία.
4. Η ποιότητα ζωής μειώθηκε σοβαρά σε όλους τους ασθενείς. Τα συμπτώματα της φυσικής λειτουργικής κατάστασης, βαθμού 3 και 4, διπλασιάστηκαν, ενώ τα ειδικά συμπτώματα, βαθμού 3 και 4, στην κεφαλή και τον τράχηλο τριπλασιάστηκαν. Δεν βρέθηκε ιδιαίτερος παράγοντας κινδύνου, όπως αναφέρεται στις διεθνείς μελέτες. Αυτό πιθανόν να σχετίζεται με την ομοιογένεια της ομάδας των ασθενών: όλοι είχαν όμοια εντόπιση (στη στοματική κοιλότητα), με ανάλογα πεδία ακτινοθεραπείας και σε όλους είχε προηγηθεί χειρουργική θεραπεία.

5. Επτά από τους οκτώ ασθενείς, στο πέρας της θεραπείας, δήλωσαν πολύ κακή έως μέτρια ποιότητα ζωής και επτά από τους οκτώ δήλωσαν μειωμένο ενδιαφέρον για τη ζωή.
6. Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ήταν η σοβαρή και ανάλογη μείωση της ποιότητας ζωής στους 3 ασθενείς, με καρκίνο εκτός της στοματικής κοιλότητας, παρά την καλύτερη κλινική τους εικόνα: μη εμφάνιση τρισμού και λιγότερη απώλεια βάρους στο πέρας της θεραπείας.
7. Τα ευρήματα υποδηλώνουν την ανάγκη υποστήριξης των ασθενών με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, με τη συμβολή του Οδοντιάτρου και με την εφαρμογή κατάλληλων πρωτοκόλλων της διατήρησης και της προαγωγής της υγείας του στόματος.
8. Πιστεύουμε ότι τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δικαιολογούν την ανάληψη επόμενης μελέτης, όπου θα αξιολογηθούν περισσότεροι ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου, αλλά χωριστά, σε ποικίλες ειδικές εντοπίσεις στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου.

## 7. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η επίπτωση του καρκίνου του στόματος εμφανίζει ανοδική πορεία, η 5ετής επιβίωση είναι γύρω στο 50% και οι επιβιώσαντες συχνά αναπτύσσουν χρόνιες και μόνιμες λειτουργικές διαταραχές μετά την ογκολογική θεραπεία. Οι διαταραχές της λειτουργίας του στοματογναθικού συστήματος και ο πόνος στη στοματοπροσωπική περιοχή συνδέονται με σοβαρές δυσκολίες στη λήψη τροφής και υγρών, στην κατάποση, στην διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής, στην ομιλία, στην εργασία, στη σχέση με την οικογένεια και τους άλλους ανθρώπους, στην ψυχική, την πνευματική και τη συνολική κατάσταση της υγείας. Ο ασθενής επιβιώνει με μειωμένη ποιότητα ζωής.

**Σκοπός** της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση της λειτουργίας του στοματογναθικού συστήματος και της ποιότητας ζωής των ασθενών από την έναρξη, στο πέρας και 3 μήνες μετά την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία η χημειοακτινοθεραπεία.

**Υπόθεση** της μελέτης ήταν ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή/και χημειοακτινοθεραπεία θα είχε δυσμενή επίπτωση στην αρμονική λειτουργία του στοματογναθικού συστήματος και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

**Ασθενείς:** Στη μελέτη περιελήφθηκαν 10 ασθενείς με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί προηγουμένως με χειρουργική θεραπεία.

**Μέθοδος:** Πραγματοποιήθηκε ακρόαση των κροταφογναθικών διαρθρώσεων, ενδοστοματική και εξωστοματική ψηλάφηση των μασητηρίων μυών του στοματογναθικού συστήματος και της ευρύτερης περιοχής. Τα ευρήματα καταγράφηκαν στα σχετικά έντυπα της Κλινικής Στοματοπροσωπικού Πόνου. Οι ασθενείς συμπλήρωναν την οπτική αναλογική κλίμακα, με βαθμούς 1-10, για την υποκειμενική, από τους ίδιους, αξιολόγηση-βαθμολόγηση του στοματοπροσωπικού πόνου και την ξηροστομία. Αξιολογήθηκε ο βαθμός της βλεννογονίτιδας του στόματος. Ακολούθως, οι ασθενείς συμπλήρωναν τα ερωτηματολόγια της EORTC QLQ C-30 και Head and Neck35.

**Αποτελέσματα:**

*Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά:* Εννέα ήταν άνδρες και μια γυναίκα, με μέση ηλικία τα 63,8 έτη (εύρος 37-87 έτη). Η μέση δόση της ακτινοθεραπείας ήταν 64,3 Gray. Σύγχρονη χημειοθεραπεία έλαβαν 6 ασθενείς.

*Διάνοιξη του στόματος:* Η μέση τιμή διάνοιξης μειώθηκε στο πέρας της θεραπείας κατά 12,1 χιλιοστά (μέση τιμή 34 χιλιοστά).

*Τοξικότητα της ακτινοθεραπείας ή της χημειοακτινοθεραπείας:* Στο πέρας της θεραπείας κλινικά σημαντική βλεννογονίτιδα, βαθμού III, ανέπτυξαν έξι από τους ασθενείς της μελέτης μας. Εντονο πόνο και έντονη ξηροστομία, βαθμού 8-10, με την οπτική αναλογική κλίμακα, ανέφεραν πέντε ασθενείς. Η μέση απώλεια βάρους ήταν 4,3 κιλά στους έξι ασθενείς, που καταγράφηκε.

*Ποιότητα ζωής: QLQ C-30.* Στο πέρας της θεραπείας περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν έντονη κούραση, πόνο, περιορισμό την εργασία, αδυναμία, στενοχώρια, οικογενειακά προβλήματα, αϋπνία ανορεξία, οικονομικές δυσκολίες, υπερένταση, δυσκοιλιότητα Συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος και κατάθλιψη εμφανίστηκαν για πρώτη φορά. Οι περισσότεροι ασθενείς ανέφεραν χαμηλή, μέτρια, κακή και πολύ κακή ποιότητα ζωής. Ο συνολικός αριθμός των συμπτωμάτων αυξήθηκε στα 51 συμπτώματα (6,3 συμπτώματα ανά ασθενή). *Head and Neck 35:* Στο πέρας της θεραπείας οι ασθενείς παραπονέθηκαν για έντονο πόνο στο στόμα, στο σαγόνι και στο λαιμό, προβλήματα στην κατάποση τροφών και υγρών, στη γεύση, ενώ ανέφεραν κολλώδες σάλιο, ξηρό στόμα, βραχνάδα, προβλήματα με τα δόντια, αίσθημα «αρρώστου» και μειωμένο ενδιαφέρον για τη ζωή. Ο συνολικός αριθμός των συμπτωμάτων αυξήθηκε στα 71 (8,8 συμπτώματα ανά ασθενή).

*Συζήτηση:* Η επίπτωση του τρισμού στις διάφορες μελέτες παρουσιάζει ευρεία διακύμανση και μπορεί να ανέλθει μέχρι και 42% ανάλογα με (α) την εντόπιση του όγκου, (β) προηγθείσα χειρουργική θεραπεία και (γ) τις δομές και τους μύες του στόματος που έχουν ακτινοβοληθεί. Στην παρούσα εργασία μελετήθηκε ομοιογενής ομάδα ασθενών: όλοι έπασχαν όλοι από ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας και είχαν όλοι υποβληθεί σε χειρουργική θεραπεία πριν από την ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Μετά τη θεραπεία όλοι οι ασθενείς είχαν τρισμό. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με δεδομένα από τις μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία, σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, χωρίς να προσδιορίζεται η εντόπιση και εάν οι ασθενείς είχαν υποβληθεί και σε

χειρουργική θεραπεία. Η επίπτωση της τοξικότητας της ακτινοθεραπείας στο βλεννογόνο ήταν, επίσης, ανάλογη με αυτή που έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία.

Με τα ερωτηματολόγια C-30 και Head/Neck35 παρατηρήθηκε επιδείνωση των συμπτωμάτων, με αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής. Ανάλογα συμπτώματα, με αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής έχουν βρεθεί και σε άλλες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία.

**Συμπεράσματα:** Αξιολογήθηκε, για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, ομοιογενής ομάδα ασθενών, με (α) ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, που (β) υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία. Παρατηρήθηκε, για πρώτη φορά, μείωση της διάνοιξης του στόματος, στο όριο του τρισμού, σε όλους τους ασθενείς, που αξιολογήθηκαν στο πέρας της θεραπείας. Αυτό πιθανόν να σχετίζεται με την προηγηθείσα χειρουργική θεραπεία. Η ποιότητα ζωής μειώθηκε σοβαρά σε όλους τους ασθενείς.

Τα ευρήματα υποδηλώνουν την ανάγκη υποστήριξης των ασθενών με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της στοματικής κοιλότητας, με τη συμβολή του Οδοντιάτρου και με την εφαρμογή κατάλληλων πρωτοκόλλων της διατήρησης και της προαγωγής της υγείας του στόματος.

## 8. SUMMARY

**The effect of post-operative radiotherapy, with or without chemotherapy, on the function of oromaxillofacial system and on the quality of life in patients with oral squamous carcinoma**

*Evangelos Galitis*

**Introduction:** Oral cancer prevalence is increasing, the 5 year survival is about 50% and the patients who survive often develop chronic functional abnormalities after their oncological therapy. Those functional abnormalities and the related orofacial pain are associated with difficulties in food and liquides intake, swallowing, in the maintenance of good oral hygiene, in speech, in their work, in relations with family and others, and the overall mental, spiritual and physical health. The patient survives with reduced quality of life.

**The purpose** of the present study was to assess the function of the maxillofacial sturcture and quality of life in patients, with oral squamous cell carcinoma, before and after post operative radiotherapy or chemoradiotherapy.

We hypothesized that post operative radiotherapy or chemoradiotherapy may adversely affect the normal function of the maxillofacial system and will reduce the quality of life of the patients.

**Patients:** Ten patients with oral squamous cell carcinoma were included. All patients had been pretreated with surgical removal of their cancer.

**Methods:** All patients signed the informed consent form. Intraoral and extraoral clinical examination was performed, with palpation of the masseters and the other sturctures of the maxillofacial area. The findings were recorded in the special forms of the Clinic of OroFacial Pain. Patients completed the ten grade visual analogue scale to score pain and xerosotmia. The grades of oral mucositis were also recorded and patients completed the validated questionnaires of EORTC QLQ C-30 and Head and Neck35.

**Results:**

*Epidemiological characteristics:* Nine patients were men and one was a woman, with mean age 63,8 years (range 37-87 years). Mean dose of radiotherapy was 64,3 Gray. Concurrent chemotherapy was administered to 6 patients.

*Mean maximum mouth opening:* At the end of radiotherapy, mean maximum mouth opening was reduced by 12,1 mm (mean opening was 34 mm).

*Radiation toxicity:* At the end of radiotherapy or chemoradiotherapy clinically relevant oral mucositis, grade III was observed in six patients. Severe pain and xerostomia, grade 8-10, was recorded by five patients. Mean loss of weight was 4,3 kilograms in six patients, who were measured.

*Quality of Life: QLQ C-30.* At the end of therapy most patients recorded severe fatigue, pain, limitations in work, weakness, sad feelings, family problems, sleeping problems, anorexia, financial problems, anxiety, constipation. Nausea, vomiting and depression were recorded for the first time. Most patients recorded poor to medium quality of life. The total number of symptoms increased to 51 symptoms (6,3 symptoms per patient). *Head and Neck 35:* At the end of therapy the patients complained of severe oral, jaw and neck pain, problems in swallowing of solid and liquid food, taste alterations, sticky saliva and dry mouth, coarseness, dental problems, feeling sick and reduced interest in life. The total number of symptoms increased to 71 (8,8 symptoms per patient).

**Discussion:** The adverse effect of trismus in the different studies shows a wide variation and can be as high as 42%, depending on the (a) tumor location, (b) the preceding surgical therapy and (c) the oral/maxillofacial structures and the muscles, which have been irradiated. In the present study a homogeneous group of patients was included: all had squamous cell carcinoma and all had been pretreated with surgical removal of their cancer. At the end of radiotherapy, all patients had trismus. The findings of our study are in agreement with other studies from the English literature, in patients with head and neck cancer, but not specifically limited to oral cancer and without separating the patients, who were first managed with surgery. Oral radiation toxicity was also in agreement with that reported in the literature.

The completion and assessment of the questionnaires C-30 and Head/Neck35 showed a worsening of symptoms, with an adverse effect of quality of life, at the end of therapy. Similar results were reported in the literature

**Conclusions:** We assessed, for the first time, a homogeneous group of patients with (a) oral squamous cell carcinoma, who (b) received postoperative radiotherapy or chemoradiotherapy. Reduction of the mouth opening was seen in all patients, for

the first time, at the end of therapy, while the mean mouth opening reached the levels of trismus. Quality of life was reduced in all study patients.

**Clinical relevance:** The findings of the present study denote the need for support of the patients with oral cancer, with the contribution of the dentist and the administration of appropriate protocols for the maintenance of oral health after the oncological therapy, especially postoperative radiotherapy or chemoradiotherapy.

## 9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, και συν. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993;85:365-376
2. Alajbeg IZ, Gikić M, Valentić-Peruzović M. Mandibular Range of Movement and Pain Intensity in Patients with Anterior Disc Displacement without Reduction. Acta Stomatol Croat. 2015;49:119-27. doi: 10.15644/asc49/2/5.
3. Αγγελάκη Σ, Αθανασιάδης Η, Ανδρεάδης Χ, και συν. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου. Hellenic Society of Medical Oncology, Consensus Meeting on Head and Neck Cancer. Forum of Clinic Oncology 2012, November 29.
4. Bhattacharya PT, Khaitan T, Sarkar SB, Sinha R. Oral Submucous Fibrosis Secondary to Iron Deficiency Anemia: A Case Report, Etiopathogenesis and Management. J Nutr Health Aging. 2016;20:205-8. doi:10.1007/s12603-015-0578-9.
5. Bhatia KS, King AD, Paunipagar BK, Abrigo J, Vlantis AC, Leung SF, Ahuja AT. MRI findings in patients with severe trismus following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. Eur Radiol. 2009;19:2586-93.
6. Bell WE. Clinical diagnosis of the pain dysfunction syndrome. J Am Dent Assoc, 1969; 79:154
7. Bell WE. Temporomandibular Disorders Classification, Diagnosis, Management, 3rd ed. Chicago: Year Book: 1990; 166-176.

8. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients.; Trismus Section, Oral Care Study Group, Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). Support Care Cancer. 2010;18:1033-1038.
9. Berlin R, Dessner L, Eberg S. Chronic headache and dysfunction of the temporomandibular joint. Acta Med Scand, 1956;154:167-76.
10. Berlin R, Dessner L. Bruxism and chronic headache. Lancet 1960;2:289-91.
11. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, και συν. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer. Acta Oncol 1994; 33:879-885.
12. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, και συν. A 12 country field study of the EORTC QLQ –C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. Eur J Cancer 2000; 36:1796-1807.
13. Blaschke D, Blaschke T. Normal TMJ Bony relationship in centric occlusion. J Dent Research, 1981, 60:98.
14. Bristela M, Schmid-Schwap M, Eder J, Reichenberg G, Kundi M, Piehslinger E, Robinson S. Magnetic resonance imaging of temporomandibular joint with anterior disk dislocation without reposition - long-term results. Clin Oral Investig. 2017;21:237-245. doi: 10.1007/s00784-016-1800-9.
15. Carlsson G. E., Δρούκας Β., Τζάκης Μ., Η αιτιολογία των Κρανιογναθικών Διαταραχών, με ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο της σύγκλεισης. Οδοντοστοματολογική Πρόοδος 2011;65:180-203.

16. Cartmill B, Cornwell P, Ward E, και συν. Swallowing, nutrition and patient-rated functional outcomes at 6 months following two non-surgical treatments for T1-T3 oropharyngeal cancer. *Support Care Cancer* 2012; 20:2073-2081.
17. Chen J, Liu P, Wang Q, και συν. Influence of intensity-modulated radiation therapy on the life quality of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Cell Biochem Biophys* 2015;73:731-736.
18. Chera BS, Eisbruch A, Murphy BA, και συν. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in head and neck cancer treatment trials. *JNCI* 2014;1-4. DOI: 10.1093/jnci/dju127.
19. Chong June, Hinckley K. Lisa and Ginsberg E. Lawrence. Masticator Space Abnormalities Associated with Mandibular Osteoradionecrosis: MR and CT Findings in Five Patients *AJNR*. 2000. 21:175–178
20. Citak E, Tulek Z. Longitudinal quality of life in Turkish patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21:2171-2183
21. Citrin D, Mansueti J, Likhacheva A, Sciuto L, Albert PS, Rudy SF, και συν. Long-term outcomes and toxicity of concurrent paclitaxel and radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;74:1040-1046.
22. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws- a current overview- part 1. Physiopathology and risk and predisposing factors. *Oral Maxillofac Surg* 2010a; 14:3-6.
23. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws- a current overview- part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral Maxillofac Surg* 2010b;14:81-95.
24. Dawson P.E. Occlusal Problems. Mosby Company, 1974. 17-46, 103-106.

25. D'Costa DF, Vania AK, Millac PA. Multiple sclerosis associated with trismus. *Postgraduate Medical Journal*. 1990;66:853-854.
26. DeBoever Ja, Carlsson Ge. Etiology and differential diagnosis. In: Zarb Ga, Carlsson Ge, Sessle Bj, Mohl Nd (eds). *Temporomandibular joint*. Munksgaard. Copenhagen, 1994; 171-187.
27. Diddens AH, Kraaijenga S, Coupe V, και συν. The cost-effectiveness of Therabite® as treatment for acute myogenic temporomandibular disorder. *CRANIO®* 2016, DOI:10.1080/08869634.2016.1232344.
28. Dijkstra PU , Kalk WW , Roodenburg JL.Trismus in head and neck oncology : a systematic review. *Oral Oncol* 2004. 40:879-889.
29. Dijkstra PU, Huisman PM, Roodenburg JLN. Criteria for trismus in head and neck oncology. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35:337-342.
30. Dobros K, Hajto-Bryk J, Wroblewska M, και συν. Radiation-induced caries as the late effect of radiation therapy in the head and neck region. *Contemp Oncol* 2016;20:287-290.
31. Δρούκας Β. Λειτουργία & Δυσλειτουργία του Σοματογναθικού Συστήματος .Εκδ Παρισιάνος. 3η Εκδ. 2008.
32. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Preventive Medicine* 2011;53:S5-S11.
33. Doucet JC, Morrison AD. Bilateral mandibular condylolysis from systemic sclerosis: case report of surgical correction with bilateral total temporomandibular joint replacement. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr*. 2011;4:11-8. doi:10.1055/s-0031-1272904.
34. Dworkin Sf, Von Korff M, Le Resche L, Truelove E. Epidemiology of temporomandibular disorders. Initial clinical and self-report findings. In *proceedings of the 5th world congress on pain*. Dubner R, Gebhart Gf, Bond Mr (eds). Publ Elsevier Science Bv. 1988.

35. Dworkin Sf, Le Resche L, Von Korff M. Studying the natural history of TMD epidemiologic perspectives on physical and psychological findings. In: Vig Kd, Vig Ps (eds). Clinical research as the basis of clinical practice, Ann Arbor: Center for human growth and development. The University of Michigan, 1991; 39-60.
36. Dworkin SF, Turner JA, Wilson L, Massoth D, Whitney C, Huggins KH, Burgess J, Sommers E, Truelove E. Brief group cognitive-behavioral intervention for temporomandibular disorders. Pain. 1994; 59:175-87.
37. Elad S, Zadik Y, Hewson I, και συν. A systematic review of viral infections associated with oral involvement in cancer patients: a spotlight on Herpesviridea. Support Care Cancer 2010;18:993-1006.
38. Elting LS, Keefe DM, Sonis ST, και συν. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy. Demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. Cancer 2008;113:2704-2713.
39. Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Eur J Cancer 2002; 38:S125-S133.
40. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, και συν. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. European J Cancer 2013;49:1374-1403.
41. Fischer DJ, Epstein JB. Management of patients who have undergone head and neck cancer therapy. Dent Clin North Am 2008;52: 39–60.
42. Forsell H. Mandibular dysfunction and headache, Thesis. Ebo: 1985, University of Turku.
43. Fortin A, Wang CS, Vigneault E. Influence of smoking and alcohol

- drinking behaviors on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2009;74:1062-1069.
44. Func CS, Warmling CM, Baldisserotto J. A randomized clinical trial to evaluate the impact of a dental care program in the quality of life of head and neck cancer patients. *Clin Oral Invest* 2013.doi 10.1007/s00784-013-1068-2.
  45. Gallagher C, Gallagher V, Whelon H, Cronin M. The normal range of mouth opening in an Irish population. *J Oral Rehab* 2004;31:110-116.
  46. Garg S, Yoo J, Winkvist E. Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review. *Support Care Cancer* 2010;18:667-677.
  47. Gebre-Medhin M, Haghaneji M, Robert L, και συν. Dose-volume analysis of radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Acta Oncologica* 2016;55:1313-1317.
  48. Goldstein M, Maxymiw WG, Cummings BJ, Wood RE. The effects of anti-tumor irradiation on mandibular opening and mobility: a prospective study of 58 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88:365–373.
  49. Greene Cs, Laskin Dm. Correlation of placebo responses and physiological characteristics in myofacial pain-dysfunction (MDP) patients. *IADR 48th meeting, New York 1970;Abstr, 282.*
  50. Greene Cs, Laskin Dm. Splint therapy for the myofacial pain-dysfunction syndrome: a comparative study. *J Am Dent Assoc*, 1972, 84:624.
  51. Haegerstam G. Kännetecken för de vanligaste formerna av Huvudvärk. *Klinik - Terapo* 1989,1:9-12
  52. Hanchanale S, Adkinson L, Daniel S, Fleming M, G Oxberry S. Systematic

- literature review: xerostomia in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2015;23:881-888.
53. Hanly P, Maguire R, Balfe M, και συν. Burden and happiness in head and neck cancer carers: the role of supportive care needs. *Support Care Cancer* 2016;DOI 10.1007/s00520-016-3261-8.
  54. Heijnen BJ, Speyer R, Kertscher B, και συν. Dysphagia, Speech, Voice, and Trismus following radiotherapy and/or chemotherapy in patients with head and neck carcinoma: Review of the literature. *BioMed Res Int* 2016;1-24. DOI 6086894.
  55. Hjernstad MJ, Bergenmar M, Fisher S, και συν. The EORTC QLQ-OH17: A supplementary module to the EORTC QLQ-C30 for assessment of oral health and quality of life in cancer patients. *Eur J Cancer* 2012;48:2203-2211.
  56. Hjernstad MJ, Bergenmar M, Bjordal K, και συν. International field testing of the psychometric properties of an EORTC QLQ-OH15. *Support Care Cancer* 2016;3915-3924.
  57. Hong CHL, Napenas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, και συν. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18:1007-1021.
  58. Hoppe RT, Goffinet DR, Bagshaw MA. Carcinoma of the nasopharynx. Eighteen years' experience with megavoltage radiation therapy. *Cancer*.1976; 37:2605–2612
  59. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, και συν. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer* 2010;18:1081-1087.
  60. Hsieh LC, Chen JW, Wang LY, και συν. Predicting the severity and prognosis of trismus after intensity-modulated radiation therapy for oral cancer patients by magnetic resonance imaging. *PLOS*

ONE2014;9:e92561, 1-8.

61. Hunt SM. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A* 1981;15:221-229.
62. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Vissink A, και συν. Malnutrition in patients treated for oral or oropharyngeal cancer-prevalence and relationship with oral symptoms: an explorative study. *Support Care Cancer* 2011;19:1675-1683.
63. Jelasic F, Freitag V. Inverse activity of masticatory muscles with and without trismus: a brainstem syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:798-804.
64. Jen YM, Lin YS, Su WF, Hsu WL, Hwang JM, Chao HL, Liu DW, Chen CM, Lin HY, Wu CJ, Chang LP, Shueng PW. Dose escalation using twice-daily radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: does heavier dosing result in a happier ending? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:14-22.
65. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, και συν. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010a;18:1039-1060.
66. Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, και συν. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: management strategies and economic impact. *Support Care Cancer* 2010b;18:1061-1079.
67. Jerjes W, Upile T, Petrie A, και συν. Clinocopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head & Neck Oncology* 2010;2:1-21.
68. Kaae JK, Stenfeldt L, Eriksen JG. Xerostomia after radiotherapy for oral and oropharyngeal cancer: Increasing salivary flow with tasteless sugar-

- free chewing gum. *Front Oncol* 2016. Doi:10.3389/fonc.2016.00111.
69. Kale S, Srivastava N, Bagga V, Shetty A. Effectiveness of Long Term Supervised and Assisted Physiotherapy in Postsurgery Oral Submucous Fibrosis Patients. *Case Rep Dent*. 2016;2016:6081905.
  70. Kamstra JI, Roodenburg JL, Beurskens CH, Reintsema H, Dijkstra PU. TheraBite exercises to treat trismus secondary to head and neck cancer. *Support Care Cancer* 2013;21: 951–957.
  71. Kamstra JI, Reintsema H, Roodenburg JLN. Dynasplint trismus system exercises for trismus secondary to head and neck cancer: a prospective explorative study. *Support Care Cancer* 2016;24:3315-3323.DOI 10.1007/s00520-016-3131-4.
  72. Kamstra JI, van Leeuwen M, Roodenburg JL, Dijkstra PU. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. 2017;39:160-169. doi: 10.1002/hed.24366. Review.
  73. Karnofsky DA, Abelmann W, Craver L, και συν. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma, with particular reference to bronchiogenic carcinoma. *Cancer* 1948;1:634-656.
  74. Kent ML, Brennan MT, Noll JL, Fox PC, Burri SH, Hunter JC, Lockhart PB. Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2008. 16:305–309.
  75. Khare N, Patil SB, Kale SM, και συν. Normal mouth opening in an adult Indian population. *J Maxillofac Oral Surg* 2012;11:309-313.
  76. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, και συν. Pathophysiology of radiation-induced dysphagia in head and neck cancer. *Dysphagia* 2016. DOI 10.1007/s00455-016-9710-1.
  77. Klobas L, Tegelberg A, Axelsson S. Symptoms and signs of temporomandibular disorders in individuals with chronic whiplash-

- associated disorders. *Swed Dent J*. 2004;28:29-36.
78. Kopp S. Clinical findings in temporomandibular joint osteoarthritis. *Scand J Dent Res*. 1977; 85:434-443. PubMed PMID: 271341
  79. Kotz T, Federman AD, Kao J, και συν. Prophylactic swallowing exercises in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiation. A randomized trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:376-382.
  80. Kubrak C, Olson K, Baracos VE. The head and neck symptom checklist: an instrument to evaluate nutrition impact symptoms effect on energy intake and weight loss. *Support Care Cancer* 2013;21:3127-3136.
  81. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, και συν. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer* 2010;18:985-992.
  82. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Nicolatou-Galitis και συν. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453-1460.
  83. Lambade PN, Lambade D, Goel M. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *Oral Maxillofac Surg* 2012. DOI 10.1007/s10006-012-0363-4.
  84. Laskin Dm., Etiology of the pain dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc*, 1969;79:147.
  85. Laskin DM: Temporomandibular joint disorders. Chapter 79 in *Otolaryngology: Head and Neck Surgery*, 2nd ed. C.W. Cummings, Ed. St. Louis: Mosby-Year book, Inc. 1993 pgs. 1443-1450.
  86. Lee LY, Chen SC, Chen WC, και συν. Postradiation trismus and its impact on quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:187-195.
  87. Leifer L., A psychoanalytic view of a dental phenomenon. *Contemp*

Psychoan;1966 2:135.

88. Lindblom U, Garskog O, Kjellen E, και συν. Radiation-induced trismus in the ARTISCAN head and neck trial. *Acta Oncologica* 2014;53:620-627.
89. Loorents V, Rosell J, Karlsson C, και συν. Prophylactic training for the prevention of radiotherapy-induced trismus – a randomized study. *Acta Oncologica* 2014;53:530-538.
90. Loorens V, Rosell J, Salgado H, και συν. Health-related quality of life up to 1 year after radiotherapy in patients with head and neck cancer (HNC). *SpringerPlus* 2016; DOI 10.1186/s40064-016-2295-1.
91. Lupton De., Physiological aspects of the temporomandibular joint dysfunction. *J Am Dent Assoc*1969;79:131.
92. Lyons AJ, Crichton S, Pezier T. Trismus following radiotherapy to the head and neck is likely to have distinct dependent cause. *Oral Oncol* 2013;49:932-936.
93. McCall Sm, Szmyd L, Ritter Rm., Personality characteristics in patients with temporomandibular joint symptoms. *J Am Dent Assoc*1961; 62:694.
94. Manfredini D, Cantini E, Romagnoli M, Bosco M. Prevalence of bruxism in patients with different research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD) diagnoses. *Cranio*. 2003;21:279-85.
95. Manfredini D, Lobbezoo F. Role of psychosocial factors in the etiology of bruxism. Review. *J Orofac Pain*. 2009 Spring;23:153-66.
96. Mezitis M, Rallis G, Zachariades N. The normal range of mouth opening. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:1028-1029.
97. Moulton Re., Psychiatric considerations in maxillofacial pain. *J Am Dent*

Assoc 1955; 51:408.

98. More CB, Gupta S. Osteochondroma of mandibular condyle: A clinic-radiographic correlation. J Nat Sc Biol Med 2013;4:465-468.
99. Morse De, Katz Rv, Nikoukari H, Goldblatt Rs., Temporomandibular joint sounds in an edentulous elderly population. J Craniomandib Disord Facial Oral Pain 1992; 6:47-55.
100. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, Hwang ST. Oral complications in the treatment of cancer patients. Oral Dis 2011;17:550-559.
101. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extractions in irradiated patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg 2011;40:229-243.
102. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2012;113:54-69.
103. National Cancer Institute. Oral Complications of chemotherapy and head/neck radiation. Health professional version 2016.  
<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oraco>.
104. Neville BW, Damm DD, Allen CM, και συν. Oral and Maxillofacial Pathology. W.B. Saunders Philadelphia, 1997.
105. Niewald M, Fleckenstein J, Mang K, Holtmann H, Spitzer WJ, Rube C. Dental status, dental rehabilitation procedures, demographic and oncological data as potential risk factors for infected osteoradionecrosis of the lower jaw after radiotherapy for oral neoplasms: a retrospective evaluation. Radiation Oncology 2013;8:227-12.

106. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Shaftman SR, Tilley BC, Silver RM. Racial variation in clinical and immunological manifestations of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33:263-8.
107. Νικολάτου-Γαλίτη Ο. Οι βλάβες του στόματος στον ογκολογικό ασθενή. Εκδόσεις Μπονισέλ, Αθήνα 2001.
108. Nicolatou-Galitis O, Kouloulis V, Sotiropoulou-Lontou A, και συν. Oral mucositis, pain and xerostomia in 135 head and neck cancer patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy. *The Open Cancer J* 2011;4:7-17.
109. Oberg T, Carlsson GE, Fajers CM. The temporomandibular joint. A morphologic study on a human autopsy material. *Acta Odontol Scand*. 1971;29:349-84.
110. Okeson Jp., Bell's Orofacial pains, 5th ed. Chicago. Quintessence 1995; 123-133.
111. Oral K, Bal Küçük B, Ebeoğlu B, Dinçer S. Etiology of temporomandibular disorder pain. *Agri*. 2009;21:89-94.
112. Omolehinwa TT, Mupparapu M, Akintoye SO. Incidental finding of an extensive oropharyngeal mass in magnetic resonance imaging of a patient with temporomandibular disorder: A case report. *Imaging Sci Dent*. 2016;46:285-290. doi: 10.5624/isd.2016.46.4.285.
113. Pauli N, Fagerberg-Mohlin B, Andrell P, και συν. Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer. *Acta Oncologica* 2014a;53:502-509.
114. Pauli N, Andrell P, Johansson M, και συν. Treating trismus: A prospective study on effect and compliance to jaw exercise therapy in head and neck cancer. *Head & Neck* 2014b. DOI 10.1002/HED.
115. Peterson DE, Doerr W, Hovan A, Pinto A, Saunders D, Elting LS, και συν.

- Osteoradionecrosis in cancer patients: the evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 2010;18:1089-1098.
116. Pramyothin P, Manyanont S, Trakarnsanga A, και συν. A prospective study comparing prophylactic gastrostomy to nutritional counseling with a therapeutic feeding tube if required in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy in Thai real-world practice. *J Hum Nutr Diet* 2016; DOI 10.1111/jhn.12377.
  117. Priestman TJ, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *Lancet* 1976;1:899-900.
  118. Qerama E, Fuglsang-Frederiksen A, Kasch H, και συν.: Evoked pain in motor endplate region of the brachial biceps muscle: an experimental study. *Muscle Nerve* 2004;29:393–400.
  119. Reeve BB, Cai J, Zhang H, και συν. Factors that impact health-related quality of life over time for individuals with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2016; DOI 10.1002 /Lary.26073.doi.org/10.1016/j.laryng.2015.12.012.
  120. Rigoni L, Bruhn RF, De Cicco R, Kanda JL, Matos LL. Quality of life impairment in patients with head and neck cancer and their caregivers: a comparative study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82:680-686. doi:10.1016/j.bjorl.2015.12.012.
  121. Rodrigues A, Kondo C A, Procópio A, Luz J: Helkimo and Craniomandibular Indices in the Classification of Temporomandibular Disorders. A Comparative Study, MYOPAIN 2016.
  122. Salé H, Isberg A. Delayed temporomandibular joint pain and dysfunction induced by whiplash trauma: a controlled prospective study. *J Am Dent Assoc* 2007;138:1084-91
  123. Sapir E, Tao Y, Feng F, και συν. Predictor of dysgeusia in patients with

- oropharyngeal cancer treated with chemo-IMRT. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2016; DOI 10.1016/j.ijrobp.2016.05.011.
124. Satheeshkumar PS, Mohan MP, Jacob J. Restricted mouth opening and trismus in oral oncology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:709-715.
  125. Schierz O, John MT, Schroeder E, Lobbezoo F. Association between anterior tooth wear and temporomandibular disorder pain in a German population. *J Prosthet Dent*. 2007;97:305-9.
  126. Schokker P., Craniomandibular disorders in headache patients. Thesis. University of Amsterdam. Amsterdam, 1989.
  127. Schwartz L., Disorders of the temporomandibular joint. WB Saunders Co. Philadelphia, 1959.
  128. Sethugavalur B, Teo MT, Buchan C, και συν. Impact of prophylactic gastrostomy or reactive NG tube upon patient-reported long term swallow function following chemoradiotherapy for oropharyngeal carcinoma: A matched pair analysis. *Oral Oncol* 2016;59:80-85.
  129. Sierwald I, John MT, Schierz O, Hirsch C, Sagheri D, Jost-Brinkmann PG, Reissmann DR. Association of temporomandibular disorder pain with awake and sleep bruxism in adults. *J Orofac Orthop*. 2015;76:305-17. doi:10.1007/s00056-015-0293-5.
  130. Sharma M, Radhakrishnan R. Limited mouth opening in oral submucous fibrosis: reasons, ramifications, and remedies. *J Oral Pathol Med*. 2016. doi:10.1111/jop.12513.
  131. Suvinen TI, Reade PC. Temporomandibular disorders: a critical review of the nature of pain and its assessment. Review. *J Orofac Pain*. 1995;9:317-339.
  132. Singer S, Arraras JL, Chie WC, και συν. Performance of the EORTC

- questionnaire for the assessment of quality of life in head and neck cancer patients EORTC QLQ-H&N35: a methodological review. *Qual Life Res* 2013a;22:1927-19241.
133. Singer S, Arraras JL, Baumann I, και συν. Quality of life in patients with head and neck cancer receiving targeted or multimodal therapy-Update of the EORTC QLQ-H&N35, Phase I. *Head & Neck* 2013b;35:1331-1338.
  134. Singer S, Araujo C, Arraras JL, και συν. Measuring quality of life in patients with head and neck cancer: Update of the EORTC QLQ-H&N module, Phase III. *Head & Neck* 2015;37:1358-1367.
  135. Slevin ML, και συν. Who should measure quality of life, the doctor or the patient? *Br J Cancer* 1988;57:109-112.
  136. Spijkervet FKL, Van Saene HKF, Panders AK, και συν. Scoring irradiation mucositis in head and neck cancer patients. *J Oral Pathol Med* 1989;18:176-171.
  137. Stubblefield MD, Manfield L, Riedel ER. A preliminary report on the efficacy of a dynamic jaw opening device (dynasplint trismus system) as part of the multimodal treatment of trismus in patients with head and neck cancer. *Arch Phys Med Rehabil*.2010;91:1278-82.doi: 10.1016/j.apmr.2010.05.010.
  138. Sutcliffe SB. Cancer control-a global challenge requiring collaborative solutions. *Support Care Cancer* 2011;19:577-581.
  139. Steiner F, Evans J, Marsh P, και συν. Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44:292-296.
  140. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, van der Est H, Noever I, deKruif W, van Rooij P, Schmitz PI, Heijmen BJ. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus.

Head Neck 2008;30:622–630.

141. Τζάκης Μ., Φυσιολογία του Στοματογναθικού Συστήματος & Σύγκλειση. Αθήνα 2013.
142. Usuba M, Akai M, Shirasaki Y, Miyakawa S. Experimental joint contracture correction with low torque--long duration repeated stretching. Clin Orthop Relat Res. 2007 Mar;456:70-8.
143. Van der Molen L, Heemsbergen WD, de Jong R, και συν. Dysphagia and trismus after concomitant chemo-intensity-modulated radiation therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer; dose-effect relationships for swallowing and mastication structures. Radiotherapy and Oncology 2013;106:364-369.
144. van Luijk P, Pringle S, Deasy JO, και συν. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head and neck cancer. Sci Transl Med 2015;7. DOI 10.1126/scitranslmed.aac4441.
145. Velly AM, Philippe P, Gornitsky M. Heterogeneity of temporomandibular disorders: cluster and case-control analyses. J Oral Rehabil 2002;29:969-979.
146. Velikova G, και συν. Measuring quality of life in routine oncology practice improves communication and patient well-being: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2004;22:714-724.
147. Wang CJ, Huang EY, Hsu HC, Chen HC, Fang FM, Hsiung CY. The degree and time-course assessment of radiation induced trismus occurring after radiotherapy for nasopharyngeal cancer. Laryngoscope 2005;115:1458–1460
148. Wang XS, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. J Radiation Research 2016;57:i69-i75. DOI

10.1093/jrr/rrw047.

149. White AK, Wheelwright S, Fitzsimmons D, Johnson CD. Health-related quality of life in cancer. *Mediterranean Oncology Journal* 2012;2:35-39.
150. Wetzels J-W GH, Merckx MAW, de Haan AJ, και συν. Maximum mouth opening and trismus in 143 patients treated for oral cancer: a 1-year prospective study. *Head & Neck* 2014;DOI 10.1002/hed.23534.
151. Wilberg P, Hjerstad MJ, Ottesen S, Herlofson BB. Oral health is an important issue in end-of-life cancer care. *Support Care Cancer* 2012;20:3115-3122.
152. Wollina U, Verma SB, Ali FM, Patil K. Oral submucous fibrosis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:193-204. doi: 10.2147/CCID.S80576.
153. Yeh SA, Tang Y, Lui CC, Huang YJ, Huang EY. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62:672–679
154. Yemm R., A comparison of the electrical activity of masseter and temporal muscles of human subjects during experimental stress. *Archs Oral Biol* 1971;16:269.
155. Yemm R., Neurophysiologic studies of temporomandibular joint dysfunction. *Oral Science Rev* 1976;7:31.
156. Zawawi KH, Al-Badawi EA, Lobo SL, Melis M, Mehta NR. An index for the measurement of normal maximum mouth opening. *J Can Dent Assoc.* 2003;69:737-41.