



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

"Οι διατροφικές ανάγκες και οι διατροφικοί περιορισμοί των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου"

Βέλλιου Παρασκευή

Τεχνολόγος-Ακτινολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΜΑΡΙΑ ΤΟΛΙΑ, Επίκ. Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας – Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής-Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επιβλέπουσα Καθηγήτρια.

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΥΡΓΙΑΣ, Καθηγητής Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας - Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής-Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΠΟΤΑΜΙΑΝΟΣ, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας - Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής-Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Λάρισα, 2020



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



"Nutritional needs and dietary restrictions of patients undergoing head and neck radiotherapy"

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	8
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9

Κεφάλαιο 1:ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου.....	11
1.2 Μεθοδολογία Αναζήτησης.....	11
1.3 Επίπτωση και αιτιολογία.....	11
1.4 HPV:Ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων.....	12
1.4.1 Σταδιοποίηση.....	13
1.4.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	14
1.5 Σημασία ογκολογικού συμβουλίου.....	14
1.6 Σημασία διακοπής του καπνίσματος.....	15
1.7 Χειρουργήσιμη συγκριτικά με την μη-χειρουργήσιμη νόσο.....	15
1.8 Συνοσηρότητα και ποιότητα ζωής.....	16
1.8.1 Ποιότητα ζωής.....	17

Κεφάλαιο 2: Χειρουργείο κεφαλής και τραχήλου

2.1 Λεμφαδενικός καθαρισμός τραχήλου.....	18
2.2 Μετεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών υψηλού κινδύνου.....	20
2.3 Χειρουργείο σε υποτροπή- Επανεμφάνιση της νόσου.....	22

Κεφάλαιο 3: Ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου

3.1 Δόσεις- Κλασματοποίηση ακτινοθεραπείας.....	23
---	----

3.2 Κλασματοποίηση και ταυτόχρονη ακτινό-χημειοθεραπεία.....	27
3.2.1 Τεχνικές ακτινοθεραπείας.....	27
3.3 Θεραπεία με πρωτόνια.....	29
3.4 Βραχυθεραπεία.....	31
3.5. Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία.....	31
3.6 Follow-up μετά από ακτινοθεραπεία.....	31

Κεφάλαιο 4: Βασικές αρχές

4.1 Αρχές θρέψης και υποστηρικτικής φροντίδας.....	31
4.2 Αρχές της οδοντιατρικής αξιολόγησης.....	33

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5:

5.1 Προφυλακτική με όσους χρήζουν υποστήριξης.....	37
5.2 Γαστροστομία vs νηστιδοστομία vs στοματική υποστήριξη.....	38
5.3 Προεγχειρητική θρεπτική υποστήριξη.....	40
5.4 Καρκίνος οισοφάγου.....	40
5.5 Ειδικά θέματα που σχετίζονται με την εντερική θρεπτική υποστήριξη.....	42
5.6 Το τέλος της ζωής και ο καρκίνος.....	43
5.6.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για την κοινωνία.....	44
5.6.2 Περίληψη και συστάσεις.....	44

Βιβλιογραφία.....	46
--------------------------	-----------

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα "Οι διατροφικές ανάγκες και οι διατροφικοί περιορισμοί των ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου", εκπονήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος « Η Διατροφή στην υγεία και στη Νόσο», του τμήματος Ιατρικής Λάρισας.

Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς, όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής μου της προσπάθειας.

Τις ευχαριστίες μου οφείλω να εκφράσω στην επιβλέπουσα και Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινοθεραπείας του Τμήματος Ιατρικής, Σχολών Επιστημών Υγείας, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ. Τόλια Μαρία, τον Καθηγητή Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, κ. Κύργια Γεώργιο και τον Καθηγητή κ. Σπυρίδωνα Ποταμιάνο, για την εμπιστοσύνη και ενθάρρυνσή τους. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά και τους φίλους μου, οι οποίοι με υποστήριξαν ψυχολογικά καθ' όλη την διάρκεια αυτής της προσπάθειας.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

HPV: Human Papilloma Virus

AJCC: American Joint Committee on Cancer

FDA: Food and Drug Administrator

TNM: Tumor, Nodes, Metastases

UW-QOL: University of Washington - Quality of Life Questionnaire

ACE 27: Adult Comorbidity Evaluation

EORTC- QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer

P: Possibility

N: Population size

MRI: Magnetic Resonance Imaging

18-FDG: Fluorine- 18- Fluorodeoxyglucose

CT: Computed Tomography

PET: Positron Emission Tomography

RCT: Randomized Controlled Trial

CRT: Conformal Radiation Therapy

IGRT: Image Guided Radiation Therapy

IMRT: Intensity- Modulated Radiation Therapy

SRS: Stereotactic Radiosurgery

VMAT: Volumetric Modulated Arc Therapy

Gy: Gray

ACR: American College of Radiology

ESMO: European Society for Medical Oncology

AFX-C: Atypical Fibroxanthoma

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου είναι πολύ επιθετικοί και διαγιγνώσκονται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο. Λόγω των μεταθεραπευτικών παρενεργειών, παρουσιάζονται διαταραχές στη μάσηση και την κατάποση, όπως δυσφαγία, δυσκαταποσία, δυσγευσία, άλγος στοματικής κοιλότητας, αφυδάτωση, τα οποία στο σύνολό τους μπορούν να οδηγήσουν σε υποθρεψία, διακοπή της θεραπείας και νοσηρότητα.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας διπλωματικής είναι να πραγματοποιήσουμε ανασκόπηση της τρέχουσας, σύγχρονης βιβλιογραφίας σχετικά με τις διατροφικές ανάγκες καθώς και τους διατροφικούς περιορισμούς των ασθενών που πάσχουν από κακοήγη νεοπλασμάτα κεφαλής και τραχήλου και υποβάλλονται σε εξωτερική ακτινοθεραπεία.

Υλικό και Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων του «Pubmed/MEDLINE», έως και τον Νοέμβριο του 2019. Περιορίστηκαμε σε δημοσιεύσεις στην Αγγλική γλώσσα. Τα άρθρα διαχωρίστηκαν στους ακόλουθους τύπους: κλινικές μελέτες φάσης II-IV, κατευθυντήριες γραμμές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, μεταανάλυσεις και συστηματικές ανασκοπήσεις.

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας εργασίας διαπιστώθηκε, ότι η πλειοψηφία των νοσούντων από καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, χρήζουν διατροφικής υποστήριξης, για να μπορέσουν να ανταπεξέλθουν στην θεραπεία. Δεν έχει αποδειχθεί όμως ποια οδός χορήγησης θα μπορούσε να έχει το μεγαλύτερο όφελος.

Συμπεράσματα: Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας καταλήγουν στο ότι, ανάλογα με την πρωταρχική εντόπιση της νόσου, τη γενικότερη εικόνα του ασθενούς και την μετέπειτα θεραπευτική αντιμετώπιση, οι διατροφικές ανάγκες ποικίλουν. Ο βέλτιστος τρόπος χορηγήσεως της διατροφής τους, πρέπει να αποτελεί αντικείμενο ομάδας ειδικών.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος κεφαλής - τραχήλου; Ακτινοθεραπεία; Ακτινοβολία; Διατροφή; Υποστήριξη.

ABSTRACT

Introduction: Head and neck cancers are very aggressive and when diagnosed, they are usually on advanced stage. Due to the treatment, the main side-effects are related to chewing and swallowing. They have dysphagia, dysgeusia, pain to oral cavity, dehydration, that they may lead to malnutrition, treatment interruption and morbidity.

Purpose: The purpose of this thesis was to review the current, up-to-date literature on nutritional needs as well as nutritional limitations of patients suffering from malignant head and neck neoplasms undergoing external radiotherapy.

Material and Method: A systematic literature review was conducted using the «Pubmed/MEDLINE» electronic data base until November 2019. We used studies only in English language. The articles used were: clinical studies, meta-analysis and systematic reviews.

Results: According to the results of the present study, it was found that the majority of patients with head and neck cancer need nutritional support to be able to access treatment. However, it has not been shown which route of administration could have the greatest benefit.

Conclusions: The findings of the present work conclude that, depending on the primary site of the disease, the performance status of the patient and subsequent treatment, dietary needs vary. The best way to administer their diet should be the subject of a multidisciplinary team.

Keywords: Head-neck cancer, radiotherapy, radiation, diet, support.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υποθρεψία συναντάται σε πολύ υψηλό ποσοστό ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με πολύ προχωρημένη νόσο. Είναι πολύ συχνό φαινόμενο σε ασθενείς με κακοήθεις όγκους κεφαλής και τραχήλου.

Η ταυτόχρονη και ή διαδοχική ακτινοθεραπεία με χημειοθεραπεία, αποτελούν μια πολύ αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ειδικότερα για την διαφύλαξη των οργανικών λειτουργιών (π.χ. αποφυγή λαρυγγεκτομής και διατήρηση φωνής). Παρόλα αυτά, ο συνδυασμός των θεραπειών σχετίζεται με αυξημένη τοξικότητα του στοματικού βλεννογόνου και απώλεια σωματικού βάρους.

Η υποθρεψία σχετίζεται με φτωχότερη γενικότερη πρόγνωση, καθώς και με μειωμένα οφέλη από τις θεραπείες στις οποίες υποβάλλονται, αυξημένη τοξικότητα που οφείλεται στην ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία και μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Σε μερικές περιπτώσεις, η υποθρεψία μπορεί να συσχετισθεί με την αδυναμία του οργανισμού να απορροφήσει ή να προσλάβει θρεπτικά συστατικά, λόγω της πρωτοπαθούς βλάβης ή της θεραπείας της (ακτινοθεραπείας, σύγχρονης χορήγησης χημειοθεραπείας ή ανοσοθεραπείας, αναλγητικής ή άλλης υποστηρικτικής αγωγής), αλλά σε άλλες περιπτώσεις, αποδίδεται στην ανορεξία που σχετίζεται με τον ίδιο τον καρκίνο.

Η τρέχουσα έρευνα, επικεντρώνεται κυρίως σε τρία αντικείμενα μελέτης: α) θρεπτική υποστήριξη, β) προφυλακτική έναντι απαιτούμενης, βάση ανάγκης του ασθενούς υποστήριξη και γ) τον βέλτιστο τρόπο χορήγησης εντερικής σίτισης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1.1 Νεοπλάσματα Κεφαλής και Τραχήλου

Οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου αποτελούνται από τις κακοήθειες που αφορούν τη στοματική κοιλότητα, το φάρυγγα, το λάρυγγα, τους παραρρινίους κόλπους, τους σιελογόνους αδένες, τα καρκινώματα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας και το μελάνωμα που εντοπίζεται στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου [1,2]. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζουμε όλα τα νεότερα επιστημονικά δεδομένα που σχετίζονται με την επιδημιολογία, την παθογένεια και τη διαχείριση των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου [3].

1.2 Μεθοδολογία Αναζήτησης

Πραγματοποιήσαμε μια ηλεκτρονική αναζήτηση στην πλατφόρμα του PubMed/MEDLINE. Αναζητήσαμε τις εξής λέξεις κλειδιά: καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου, καρκίνος χείλους, καρκίνος της στοματικής κοιλότητας, οροφαρυγγικός καρκίνος, καρκίνος υποφάρυγγα, καρκίνος ρινοφάρυγγα, καρκίνος λάρυγγα, καρκίνος παραρρινίων κόλπων, καρκίνος σιελογόνων αδένων και μελάνωμα της περιοχής κεφαλής και τραχήλου. Η βάση δεδομένων του PubMed/MEDLINE, επιλέχθηκε επειδή παραμένει η πιο ευρέως διαδεδομένη πηγή σύγχρονης ιατρικής βιβλιογραφίας [4]. Ανατρέξαμε στην ενημερωμένη έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών της National Comprehensive Cancer Network (NCCN), που αφορά τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου (www.NCCN.org).

Τα αποτελέσματα των ερευνών, περιορίστηκαν επιλέγοντας κλινικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν στην Αγγλική γλώσσα. Τα αποτελέσματα διαχωρίστηκαν στους ακόλουθους τύπους άρθρων: κλινικές μελέτες φάσης 2-4, κατευθυντήριες γραμμές, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, μεταanalύσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις και μελέτες στάθμισης.

1.3 Επίπτωση και αιτιολογία

Το 2019, αναμένεται ότι θα νοσήσουν περίπου 65.410 νέα περιστατικά με καρκίνο της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα, του λάρυγγα, το οποίο αντιστοιχεί στο 3,7% του ποσοστού των νέων περιστατικών καρκίνου στις Ηνωμένες Πολιτείες [5]. Περίπου 14.620 θάνατοι θα συμβούν την ίδια χρονική περίοδο από καρκίνους κεφαλής και τραχήλου [5]. Το πλακώδες καρκίνωμα ή κάποιος άλλος μικτός υπότυπός του, είναι ο ιστολογικός τύπος που απαντάται σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 90% των όγκων αυτών. Η κατάχρηση αλκοόλ και καπνού είναι η πιο συχνή αιτία εμφάνισης

καρκίνου στην στοματική κοιλότητα, στον οροφάρυγγα, στον υποφάρυγγα, και στο λάρυγγα. Εξαιτίας ολόκληρου του αναπνευστικού και γαστρικού επιθηλίου που εκτίθονται σε αυτά τα καρκινογόνα, ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν έναν δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, στους πνεύμονες, στον οισοφάγο και σε άλλες περιοχές με τις οποίες μοιράζονται τους ίδιους παράγοντες κινδύνου.

1.4 HPV: Ο Ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων

Ο HPV, είναι ένας ευρέως αποδεκτός παράγοντας κινδύνου, ανάπτυξης πλακώδους καρκινώματος, καρκίνου οροφάρυγγα, πιο συγκεκριμένα καρκίνοι της αμυγδαλής και της βάσης της γλώσσας [6-13]. Νεότερα στοιχεία παρουσιάζουν ότι η μόλυνση από HPV, μπορεί να σχετισθεί με την αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης πλακώδους καρκινώματος του λάρυγγα [14]. Η γενικότερη επίπτωση σε ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, θετικούς στον HPV, αυξάνεται στις Ηνωμένες Πολιτείες, ενώ η επίπτωση από αρνητικούς HPV (κυρίως σχετιζόμενοι με το κάπνισμα και το αλκοόλ) μειώνεται [15]. Ασθενείς πάσχοντες από HPV λοίμωξη και καρκίνο στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου, συνήθως είναι νεότεροι [13,16]. Παρόλα ταύτα, τα ποσοστά θετικότητας στον HPV σε καρκίνο οροφάρυγγα, αυξάνονται κυρίως μεταξύ μεγαλύτερων ενηλίκων [17].

Η μόλυνση της στοματικής κοιλότητας από τον τύπο HPV 16, αυξάνει τον κίνδυνο για οροφαρυγγικό καρκίνο και έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου [6,18]. Οι υπότυποι HPV 18, 31 και 33, είναι υπεύθυνοι για την μεγαλύτερη πλειοψηφία των υπόλοιπων καρκίνων [13]. Η έκφραση των ογκογονιδίων του HPV E6 και E7 καταστέλλει τις πρωτεΐνες p53 και pRb, το οποίο οδηγεί στην ανάπτυξη καρκίνου [19]. Παρόλο, που ορισμένοι τύποι μη-στοματοφαρυγγικών καρκίνων σχετίζονται με τον HPV, [14, 20-22] προς το παρόν υπάρχουν ασαφή στοιχεία, ώστε να προταθεί κάποιο test για HPV σε ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου που δεν είναι οροφαρυγγικοί. Αποτελέσματα αναλύσεων από το National Health and Nutrition Examination Survey (2011-2014), που συμπεριέλαβε 2627 ενήλικες ηλικίας 18 έως 33 ετών, έδειξε ότι ο εμβολιασμός κατά του HPV σχετίστηκε με μείωση της επίπτωσης του στοματικού HPV (0,1% σε μεμονωμένους εμβολιασμούς vs. 1,6% σε μη-μεμονωμένους εμβολιασμούς P=0,08) [23]. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των εμβολίων στην πρόληψη της στοματικής κοιλότητας από μολύνσεις του HPV.

Αναλύσεις και Μετααναλύσεις από κλινικές μελέτες, φανέρωσαν ότι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, θετικό σε HPV, καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, έχουν αυξημένη ανταπόκριση στην

θεραπεία και υψηλότερα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελευθέρως νόσου, όταν συγκρίνονται με τύπους καρκίνου που δεν είναι θετικοί στον HPV [24-29]. Η ανταπόκριση στην θεραπεία είναι καλύτερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σύγχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία [24,25] και σε όσους λαμβάνουν τη σύμμορφη ακτινοθεραπεία [30]. Μια μεταανάλυση συνολικά 18 μελετών, με 4.424 ασθενείς πάσχοντες από πλακώδη καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου, έδειξε ασθενείς με όγκους που είναι α) θετικοί στον HPV και στο ογκογονίδιο p-16, β) θετικούς στον HPV και αρνητικούς στο p-16 και γ) HPV αρνητικοί p-16 θετικοί [31]. Ογκολογικοί ασθενείς οι οποίοι ήταν αρνητικοί στον HPV και θετικοί στο p-16, είχαν καλύτερη 5ετή συνολική επιβίωση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν αρνητικό το ογκογονίδιο p-16 (ανεξάρτητα από το αν είναι θετικοί ή όχι στον HPV). Αναλύσεις από μη-οροφαρυγγικά πλακώδη νεοπλασμάτα κεφαλής και τραχήλου, έχουν παρουσιάσει ανάμεικτα αποτελέσματα ανεξάρτητα από το αν είναι ή όχι θετικό το ογκογονίδιο p-16 όσον αφορά την καλύτερη πρόγνωση των ασθενών [32-35].

Η σχέση μεταξύ του HPV και άλλων προγνωστικών ή προδιαθεσικών παραγόντων, όπως το ιστορικό καπνίσματος και το στάδιο της νόσου, βρίσκονται υπό έρευνα [36-38]. Για παράδειγμα, αναλύσεις ασθενών με οροφαρυγγικό καρκίνο, οι οποίοι συμμετείχαν στην RTOG 9003 ή 0129 (n=165), οι οποίοι κάπνιζαν, παρουσίασαν μειωμένη συνολική επιβίωση ελευθέρως νόσου, ανεξάρτητα από την κατάσταση του p-16 [36]. Μια αναδρομική ανάλυση μιας κλινικής μελέτης, δεν παρουσίασε καμία διαφορά στην εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς που ήταν θετικοί στο p-16, σε σύγκριση με ασθενείς που ήταν αρνητικοί στο ογκογονίδιο p-16 [25]. Κάποιες μελέτες, έχουν δείξει ότι σε θετικούς λεμφαδένες ή νόσο N_{2c} και πιθανότατα έχουν χειρότερη πρόγνωση και θα πρέπει να αποκλειστούν από μελέτες αποκλιμάκωσης της θεραπείας [39-41].

1.4.1 Σταδιοποίηση

Η αρχική σταδιοποίηση κατά τη διάγνωση, προβλέπει κατά προσέγγιση τα ποσοστά επιβίωσης και καθοδηγεί στη βέλτιστη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών πάσχοντες από καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Η σταδιοποίηση 2017 AJCC (8^η έκδοση), χρησιμοποιείται ως πρότυπο από την NCCN, για τις θεραπευτικές συστάσεις των καρκίνων κεφαλής και τραχήλου [42]. Η TNM σταδιοποίηση ανανεώθηκε από την AJCC, για τη στοματική κοιλότητα, το βλεννογόνο του χείλους, το ρινοφάρυγγα, τον υποφάρυγγα, τον οροφάρυγγα με αρνητικό p-16, τον οροφάρυγγα με θετικό p-16, για τον λάρυγγα (γλωττιδική και υπεργλωττιδική μοίρα), τους παραρρινίους κόλπους (ηθμοειδή και γναθιαίο άντρο), μείζονες σιελογόνους αδένες (παρωτίδες, υπογνάθιοι και

υπογλώσσιοι). Γενικότερα τα στάδια I και II, αφορούν ένα σχετικά μικρό σε διάμετρο πρωτοπαθή όγκο, χωρίς διήθηση των λεμφαδένων. Τα στάδια III και IV, γενικότερα αναφέρονται σε μεγαλύτερη έκταση της πρωτοπαθούς βλάβης, με επέκταση σε παρακείμενες δομές και/ή διήθηση σε περιοχικούς λεμφαδένες. Πιο προχωρημένα στάδια TNM, σχετίζονται με πτωχότερη πρόγνωση.

1.4.2 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία των ασθενών αυτών είναι πολυδιάστατη. Η εντόπιση της νόσου, το στάδιο και τα παθολογο-ανατομικά ευρήματα, καθορίζουν τη βέλτιστη θεραπεία (π.χ. η κατάλληλη χειρουργική επέμβαση, οι ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, η δόση και η κλασματοποίησή της, η συστηματική θεραπεία) καθώς και το συνδυασμό μεταξύ αυτών. Η μονοθεραπεία με θεραπείες εκλογής το χειρουργείο ή την ακτινοθεραπεία, γενικότερα προτείνεται, σε ένα ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται ανάμεσα στο 30-40%, οι οποίοι διαγιγνώσκονται στα αρχικά στάδια της νόσου (Στάδια I και II). Η επιλογή του χειρουργείου ή της ακτινοθεραπείας, συχνά στηρίζεται στην απόφαση του ογκολογικού συμβουλίου, στην εμπειρία και εξειδίκευση του κάθε θεραπευτικού ιδρύματος σε αυτές τις θεραπευτικές επιλογές. Με τις διαρκώς εξελισσόμενες τεχνικές της ακτινοθεραπείας και στο συνδυασμό της με τους νεότερους παράγοντες χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας, πραγματοποιούνται λιγότερο ακρωτηριαστικά χειρουργεία (πχ. λαρυγγεκτομή). Ο συνδυασμός των θεραπειών, γενικά προτείνεται για ένα ποσοστό περίπου 60% των ασθενών, οι οποίοι διαγιγνώσκονται με τοπικά ή τοπικο-περιοχικά εκτεταμένη νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης.

Η θεραπεία για τους ασθενείς με τοπικο-περιοχικά εκτεταμένη, μη-εξαιρέσιμη νόσο T_{4b}ή με ογκώδη λεμφαδενική νόσο, με μεταστάσεις ή με υποτροπή της νόσου για τις ακόλουθες περιοχές (π.χ. χείλος, στοματική κοιλότητα, φάρυγγα, λάρυγγα, παραρρίνιοι κόλποι) και για καρκίνο αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, η απόφαση καλό είναι να εξατομικεύεται και να λαμβάνεται από το ογκολογικό συμβούλιο, βάση αλγορίθμων. Η συμμετοχή σε κλινικές δοκιμές προτιμάται ή συστήνεται ως θεραπευτική επιλογή σε πολλές περιπτώσεις. Οι ασθενείς που θεραπεύονται σε κέντρα με μεγάλο όγκο ασθενών, τείνουν να έχουν καλύτερα αποτελέσματα ανταπόκρισης και επιβίωσης σε σχέση με ασθενείς που κάνουν θεραπείες σε κέντρα με μικρό όγκο ασθενών [43-47].

1.5 Σημασία ογκολογικού συμβουλίου (Multidisciplinary Team)

Η εξατομικευμένη απόφαση για την θεραπεία του ασθενούς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, απαιτεί ομάδα αποτελούμενη από λειτουργούς υγείας με εξειδίκευση στην φροντίδα αυτών των ασθενών [48,49]. Αντίστοιχα η παρακολούθηση και η πρόληψη των μετα-θεραπευτικών

παρενεργειών μετά το ριζικό χειρουργείο-ολική ογκεκτομή, με την ακτινοθεραπεία και την χημειοθεραπεία (π.χ. οίδημα στην περιοχή του τραχήλου, ξηροστομία, προβλήματα στην ομιλία και την κατάποση, κατάθλιψη), απαιτεί επαγγελματίες που να είναι γνώστες του αντικειμένου της νόσου [50-52]. Η παρακολούθηση για αυτές τις παρενέργειες, θα πρέπει να περιέχει μια πλήρη κλινική εξέταση της κεφαλής και του τραχήλου και μια υποστηρικτική φροντίδα και αποθεραπεία [48]. Η κατάλληλη θρεπτική υποστήριξη, μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της σοβαρής απώλειας βάρους σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Επιπροσθέτως οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να επισκεφθούν έναν εξειδικευμένο διαιτολόγο-διατροφολόγο για τη διαχείριση της θρέψης καθώς και την υποστηρικτική φροντίδα [53]. Ο λόγος είναι ότι αυτή η κατηγορία πασχόντων, μπορεί να καταλήξει σε καρκινική καχεξία.

Οι ασθενείς, είναι πολύ πιθανό να νοσήσουν από κατάθλιψη, λόγω της ίδιας της νόσου όσο και από την επέκτασή της. Η αντιμετώπιση της κατάθλιψης, η υποστηρικτική φροντίδα, η αγωγή για τον καρκινικό πόνο αποτελεί μέρος της ολιστικής φροντίδας αυτών των ασθενών και πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν του ογκολογικού συμβουλίου.

1.6 Σημασία διακοπής του καπνίσματος

Το κάπνισμα έχει συσχετισθεί τουλάχιστον με υψηλά ποσοστά θανάτων από καρκίνο [54]. Οι ασθενείς θα πρέπει να αναφέρουν αν είναι ή ήταν στο παρελθόν καπνιστές. Θα πρέπει να παροτρύνονται να διακόψουν το κάπνισμα και να παραμείνουν σε αποχή από το κάπνισμα. Παράλληλα θα πρέπει να μειώσουν την κατανάλωση αλκοόλ εάν είναι υπέρμετρη, γιατί αυτές οι συνήθειες μπορούν να μειώσουν την αποτελεσματικότητα οποιασδήποτε θεραπείας καθώς και να αυξήσουν τα ποσοστά μεταθεραπευτικής τοξικότητας [55,56]. Οι μη συνεργάσιμοι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για να ενταχθούν σε προγράμματα τα οποία αφορούν τη συμβουλευτική συμπεριφοράς. Ο παράλληλος συνδυασμός με φαρμακευτική αγωγή, προωθεί την μείωση της καπνιστικής συνήθειας. Στις ΗΠΑ, αντίστοιχα προγράμματα είναι εγκεκριμένα από τον FDA ή USFDA (Food and Drug Administration) και μπορούν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμα (www.smokefree.gov). Τα Follow-up μπορεί να περιέχουν και αξονική θώρακος (με ή χωρίς σκιαγραφικό) σε ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος (www.NCCN.org).

1.7 Χειρουργήσιμη συγκριτικά με την μη-χειρουργήσιμη νόσο

Ένα νεόπλασμα χαρακτηρίζεται ως μη-χειρουργήσιμο, εάν οι χειρουργοί μέλη του ογκολογικού συμβουλίου, θεωρούν ότι δεν μπορούν να αφαιρέσουν ολόκληρο τον όγκο σε συγκεκριμένες

ανατομικές περιοχές ή εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί τοπικός έλεγχος της νόσου μετά το χειρουργείο (ακόμα και με την εισαγωγή της ακτινοθεραπείας στην θεραπευτική αντιμετώπιση). Οι μη-χειρουργήσιμοι όγκοι βρίσκονται σε στενή γειτνίαση με την αυχενική μοίρα της σπονδυλικής μοίρας, το βραχιόνιο πλέγμα, τους εν τω βάθει τραχηλικούς μύες, ή την καρωτίδα. Η επέκταση του όγκου σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές, συνδέεται με φτωχή πρόγνωση (π.χ. διήθηση δέρματος, δομές μεσοθωρακίου, προσπονδυλικό χώρο ή οστά σπονδυλικής στήλης).

Οι μη-χειρουργήσιμοι καρκίνοι (π.χ. αυτοί οι καρκίνοι που δεν μπορούν να αφαιρεθούν, χωρίς να προκαλέσουν σημαντικό βαθμό νοσηρότητα, πρέπει να διαχωριστούν από τους ανεγχείρητους όγκους. Σε αυτή την περίπτωση η γενική κλινική κατάσταση του ασθενούς αποκλείει ένα χειρουργείο (ακόμα και αν ο καρκίνος θα μπορούσε να εξαιρεθεί πλήρως, ακόμη και με μικρό ποσοστό δημιουργίας παρενεργειών). Αυτή η κατηγορία ασθενών μπορεί να πάσχει από άλλα σοβαρά προβλήματα υγείας, όπως π.χ. στεφανιαία νόσος χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επιπροσθέτως, μια υπό-ομάδα ασθενών, θα αρνηθεί να χειρουργηθεί, αλλά οι όγκοι τους δεν θα πρέπει να θεωρηθούν ανεγχείρητοι. Παρόλο, που η τοπική και η περιοχική νόσος, μπορούν να θεραπευθούν χειρουργικά, ασθενείς με απομακρυσμένες μεταστάσεις θεραπεύονται σαν ο πρωτοπαθής όγκος να ήταν μη-χειρουργήσιμος. Η απόφαση του ασθενούς ή οι προσδοκίες του θεράποντα ιατρού σχετικά με τη θεραπεία και τη νοσηρότητα, θα επηρεάσουν και θα καθορίσουν την θεραπεία. Ασθενείς με χειρουργήσιμους όγκους, οι οποίοι μπορούν να ιαθούν χωρίς χειρουργείο, αποτελούν ένα πολύ σημαντικό ποσοστό ασθενών. Η θεραπεία εκλογής μόνο με ριζική ακτινοθεραπεία ή συνδυασμένη με χημειοθεραπεία, μπορεί να φανεί αντάξια ή να είναι προτιμότερη του χειρουργείου ως εξατομικευμένη επιλογή. Αν και αυτοί οι ασθενείς μπορεί, να μην υποβληθούν τελικά σε χειρουργείο, η κακοήθειά τους δεν θα πρέπει να χαρακτηριστεί ως μη-χειρουργήσιμη. Η νόσος τους είναι ως συνήθως πολύ λιγότερο εκτεταμένη σε σχέση με όσων πραγματικά η νόσος δεν μπορεί να εξαιρεθεί.

1.8 Συνοσηρότητα και ποιότητα της ζωής

Η συνοσηρότητα αναφέρεται στη συνύπαρξη κάποιας άλλης νόσου (πέραν εκείνης του καρκίνου κεφαλής και του τραχήλου), η οποία μπορεί να επηρεάσει τη διάγνωση, τη θεραπεία και την πρόγνωση [57,58]. Η ύπαρξη της συνοσηρότητας, είναι σημαντική για την επιλογή της βέλτιστης θεραπείας. Η συνοσηρότητα αποτελεί έναν σημαντικό ανεξάρτητο παράγοντα για την θνησιμότητα σε ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου [58-64]. Η συνοσηρότητα επηρεάζει ακόμη και το συνολικό κόστος της νοσηλείας καθώς και την ποιότητα ζωής [65-67]. Οι πιο διαδεδομένοι δείκτες συνοσηρότητας αποτελούνται από το CharlsonComorbidityIndex [68], το Kaplan-

FeinsteinIndex [58,69] και το theAdultComorbidityEvaluation-27 (ACE-27) τα οποία παρέχουν σημαντική αξιοπιστία και εγκυρότητα [70,71].

1.8.1 Ποιότητα ζωής

Η ποιότητα ζωής σχετίζεται άμεσα με τους ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Αυτοί οι όγκοι επηρεάζουν βασικές φυσιολογικές λειτουργίες (π.χ. την ικανότητα μάσησης, κατάποσης και αναπνοής), τις αισθήσεις (π.χ. τη γεύση, την όσφρηση και την ακοή), και μοναδικά ανθρώπινα χαρακτηριστικά (π.χ. εξωτερική εμφάνιση, φωνή, σεξουαλικότητα, επαγγελματική και κοινωνική ζωή). Η κατάσταση της υγείας περιγράφει μεμονωμένα τις φυσιολογικές, ψυχολογικές και κοινωνικές δυνατότητες και περιορισμούς αυτών. Η λειτουργία και η απόδοση, αναφέρονται στο πως ένα άτομο μπορεί να διεκπεραιώσει ρόλους, αρμοδιότητες και δραστηριότητες. Η ποιότητα της ζωής διαφέρει, γιατί το κεντρικό ενδιαφέρον αλλάζει από τις αξίες (καθορίζονται από τον ίδιο τον ασθενή), οι οποίοι θέτουν δικές τους απόψεις για τα επίπεδα της υγείας και λειτουργικότητάς τους [72].

Υπάρχουν κλίμακες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μετρηθεί και να αξιολογηθεί ποσοτικά η ποιότητα της ζωής των ασθενών [73].

Τρεις σταθμισμένες και αποδεκτές μετρήσεις για την αξιολόγηση των προβλημάτων που προκύπτουν στους ασθενείς είναι οι εξής ακόλουθες: 1) του University of Washington Quality of Life Questionnaire (UW-QOL) [74], 2) της

European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Head and Neck Module (EORTC-QLQ-H8N35) [75] και 3) το

Functional Assessment of Cancer Therapy Head and Neck (FACT-H8N) [76]. Το

Performance Status Scale είναι μια κλινική μονάδα μέτρησης απόδοσης, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου [77].

Κεφάλαιο 2: Χειρουργείο κεφαλής και τραχήλου

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογηθούν από έναν χειρουργό με εμπειρία στα νεοπλασμάτα κεφαλής και τραχήλου πριν από οποιαδήποτε θεραπεία. Είναι εξαιρετικά σημαντική η ύπαρξη ογκολογικού συμβουλίου ούτως ώστε να συντονισθεί η βέλτιστη θεραπεία του ασθενούς. Η λαπαροσκοπική χειρουργική σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να βοηθήσει περαιτέρω στη μείωση της νοσηρότητας [78-79]. Η χρήση της ρομποτικής χειρουργικής διαρκώς αυξάνεται στις Ηνωμένες Πολιτείες. Για τα χειρουργεία κεφαλής και τραχήλου, η χρήση διαστοματικής με την χρήση

ρομποτικής ενδοσκοπικής, μπορούν ενδεχομένως να προσφέρουν περισσότερα οφέλη σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους [80,81]. Η κλινική εκτίμηση, αξιολόγηση, η εκτίμηση της χειρουργησιμότητας, η δυνατότητα εκτομής του πρωτοπαθούς όγκου, τα υγιή χειρουργικά όρια, η χειρουργική διατήρηση των τραχηλικών και κρανιακών νεύρων (VII, X-XII), η διαχείριση των υποτροπών και οι αρχές της παρακολούθησης-ελέγχου, αποτελούν έργο ενός έμπειρου χειρουργού κεφαλής και τραχήλου [82-83].

2.1 Λεμφαδενικός καθαρισμός τραχήλου

Οι τραχηλικές λεμφαδενεκτομές έχουν ταξινομηθεί, ως ριζικές ή τροποποιημένες εκτομές. Οι λιγότερο ριζικές εκτομές, διατηρούν τον στερνοκλειδομαστοειδή μυ, τη σφαγίτιδα φλέβα, το παραπληρωματικό νεύρο, ή συγκεκριμένους λεμφαδένες (λεμφαδένες φρουρούς). Μια πλήρης λεμφαδενεκτομή, είναι αυτή η οποία αφαιρεί όλους τους λεμφαδένες, οι οποίοι, θα περιέχονταν σε μια ριζική τραχηλική εκτομή. Η διατήρηση του στερνοκλειδομαστοειδούς μυός, της σφαγίτιδας φλέβας ή του παρασπονδυλικού νεύρου, δεν επηρεάζει το να χαρακτηριστεί πλήρης μια λεμφαδενεκτομή. Ανάλογα με την εντόπιση, η πλήρης τραχηλική εκτομή συστήνεται για N₃ νόσο.

Η εκλεκτική τραχηλική λεμφαδενεκτομή, έχει εξελιχθεί βασισμένη στις συνήθειες εντοπίσεις διασποράς των περιοχικών λεμφαδένων στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου [85,86]. Ανάλογα με την εντόπιση, η εκλεκτική τραχηλική λεμφαδενεκτομή, προτείνεται σε ασθενείς με νόσο N₀. Για την αφαίρεση των λεμφαδένων που διηθούνται συχνότερα στις μεταστάσεις από την στοματική κοιλότητα, μια εκλεκτική τραχηλική λεμφαδενεκτομή, η οποία περιέχει και τους λεμφαδένες που βρίσκονται πάνω από τον ωμο-υοειδή μυ (επίπεδα I-III και ενίοτε άνωθεν του επιπέδου V) [84,87]. Για να αφαιρεθούν οι λεμφαδένες που διηθούνται συνηθέστερα στον φάρυγγα και στον λάρυγγα, μια εκλεκτική λεμφαδενεκτομή αφορά τους λεμφαδένες II έως IV και VI, όταν αυτό κρίνεται απαραίτητο [84]. Οι πλακώδεις καρκίνοι της κεφαλής και του τραχήλου χωρίς κλινικά διηθημένους λεμφαδένες σπάνια παρουσιάζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις πέραν του χειρουργικού πεδίου, εάν τεθούν υπό έλεγχο με κατάλληλη λεμφαδενική εκτομή (<10% του χρόνου) [88-90].

Ο πρωταρχικός ρόλος της εκλεκτικής λεμφαδενεκτομής είναι για να καθορίσει ποιοι ασθενείς είναι υποψήφιοι για επικουρική θεραπεία (π.χ. χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία ή μόνο ακτινοθεραπεία), παρόλο που η εκλεκτική λεμφαδενεκτομή, μπορεί να θεωρηθεί ως ριζική θεραπεία, όταν το φορτίο του όγκου είναι μικρό [91]. Γενικότερα, ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε εκλεκτική λεμφαδενεκτομή, δεν θα πρέπει να εμφανίσουν κλινική λεμφαδενική νόσο. Παρόλα ταύτα, η εκλεκτική λεμφαδενεκτομή μπορεί να μειώσει τα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες. Μπορεί να είναι κατάλληλη σε συγκεκριμένους ασθενείς με νόσο N₁ ή

N₂[92-94]. Στις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της NCCN, ασθενείς με τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις που υποβάλλονται σε επεμβάσεις με θεραπευτικό σκοπό, γενικότερα κάνουν συμπληρωματικές λεμφαδενεκτομές, επειδή τις περισσότερες φορές, υπάρχει νόσος εκτός των ορίων της εκλεκτικής λεμφαδενεκτομής. Για να καθορισθεί εάν μια σύστοιχη ή αμφοτερόπλευρη λεμφαδενεκτομή είναι απαραίτητη, βασίζεται στις διαστάσεις του όγκου, στην περιοχική επέκταση του και στην ανατομική εντόπιση του [82]. Για παράδειγμα, η αμφοτερόπλευρη λεμφαδενεκτομή προτείνεται συνήθως σε όγκους στην ή πλησίον της μεσότητας του τραχήλου και ή σε εντοπίσεις με αμφοτερόπλευρες λεμφαδενικές διηθήσεις.

Τα τακτικά follow-up από εξειδικευμένο χειρουργό κεφαλής και τραχήλου, προτείνονται σε ασθενείς με μη-χειρουργήσιμο όγκο, έτσι ώστε σε περίπτωση τοπικής ή περιοχικής υποτροπής, να ανιχνευθεί εγκαίρως, ώστε να πραγματοποιηθεί χειρουργείο διάσωσης και κατάλληλη τραχηλική λεμφαδενεκτομή. Μετά είτε από ακτινοθεραπεία ή συνδυασμό χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία, η εκτίμηση των αποτελεσμάτων της θεραπείας απεικονιστικά (π.χ. με CT και/ή MRI με σκιαγραφικό, 18-FDG-PET/CT καθοδηγεί την χρήση της τραχηλικής λεμφαδενεκτομής [95-99]. Εάν χρησιμοποιηθεί το PET/CT για follow-up, η πρώτη λήψη θα πρέπει να πραγματοποιηθεί το νωρίτερο μετά τις 12 εβδομάδες μετά την ακτινοθεραπεία, για να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης ψευδώς-θετικού αποτελέσματος [96,100]. Μια μετά-ανάλυση που περιείχε 23 μελέτες με 18-FDG-PET/CT, έδειξε ευαισθησία και ειδικότητα για την ανίχνευση της υποτροπής 0,92 (95% CI, 0,9-0,94) και 0,87 (95% CI, 0,82-0,9) αντιστοίχως [101]. Η ανίχνευση των ασθενών με εκτεταμένη λεμφαδενική νόσο που ανιχνεύθηκε σε PET/CT, οι οποίοι έκαναν χημειο-ακτινοθεραπεία εκτιμάται ότι έχει συγκρίσιμα ποσοστά επιβίωσης και το συνολικό οικονομικό κόστος μπορεί να είναι πιο αυξημένο, σε σύγκριση με μια τραχηλική λεμφαδενεκτομή [102,103]. Παρόλα αυτά, μια προοπτική μελέτη που περιείχε 125 ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι είχαν κάνει ταυτόχρονα χημειο-ακτινοθεραπεία, έδειξε ότι η ευαισθησία του 18-FDG-PET/CT για την ανίχνευση υπολειπόμενης νόσου ελαττώνεται μεταξύ 9 (83,3%) και 12 μηνών (59,7%), μετά τη ριζική θεραπεία [104]. Μια αναδρομική μελέτη, έδειξε ότι το PET/CT χωρίς σκιαγραφικό, δεν ήταν λιγότερο ακριβές από το PET/CT με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου σχετικά με την απεικόνιση για την ανίχνευση υποτροπής τοπικά ή περιοχικά ή για την ανίχνευση απομακρυσμένης μετάστασης [105]. Εάν τα αποτελέσματα του PET/CT είναι θετικά, η σκιαγραφική ενίσχυση μπορεί να μην είναι απαραίτητη ως μέρος του follow-up με PET/CT και συνιστάται η διασταυρούμενη απεικόνιση με σκιαγραφικό.

Η πλήρης κλινική ανταπόκριση μπορεί να καθορισθεί ως α) μη ορατή ή ψηλαφητή τραχηλική νόσος που συνοδεύεται από β) την ύπαρξη αρνητικών απεικονιστικών ευρημάτων (π.χ. η έλλειψη είτε μεμονωμένων, μη φυσιολογικών, διογκωμένων λεμφαδένων ή ογκώδους συσσωματώματος

λεμφαδένων) [95,106] και μιας πλήρους παθολογο-ανατομικής ανταπόκρισης που απαιτεί ιστολογική επιβεβαίωση. Εάν έχει επιτευχθεί μια πλήρης κλινική ανταπόκριση σε ασθενείς, οι οποίοι ήταν με νόσο αρχικών σταδίων, με κλινικά μη διηθημένους λεμφαδένες (N0), προτείνεται η στενή παρακολούθηση του ασθενούς [95,106,107]. Σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν αρνητική κλινική τραχηλική λεμφαδενική νόσο και αρνητικό PET/CT (90% αξιοπιστία) η περαιτέρω απεικόνιση, κατά την αρχική σταδιοποίηση είναι προαιρετική [108-110]. Οποιοσδήποτε ασθενής με υπολειπόμενη νόσο ή με υποψία περαιτέρω προόδου της νόσου, μετά από ακτινοθεραπεία ή συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία, θα πρέπει να προβεί σε τραχηλική λεμφαδενεκτομή [95]. Σε αμφίβολα αποτελέσματα στο PET/CT, μια προοπτική μελέτη, προτείνει να επαναλάβουμε την εξέταση μετά από 4 έως 6 εβδομάδες, ούτως ώστε να επιλέξουμε τους ασθενείς, οι οποίοι μπορούν να τεθούν απλά σε παρακολούθηση χωρίς να υποβληθούν σε κάποια χειρουργική εκτομή [111].

2.2 Μετεγχειρητική αντιμετώπιση ασθενών υψηλού κινδύνου

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την πιθανότητα ανταπόκρισης της νόσου καθώς και τη συνολική επιβίωση. Ο ρόλος της επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση των ασθενών που εμφανίζουν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες, έχει αποδειχθεί σε 2 πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Αναλύθηκαν ασθενείς υψηλού κινδύνου με καρκίνους στοματικής κοιλότητας, οροφάρυγγα, λάρυγγα και υποφάρυγγα [112,113]. Ακολούθως πραγματοποιήθηκε ανάλυση των δεδομένων και των δύο μελετών [114]. Η πρώτη εκ των δυο μελετών, της USIntergroup (RTOG 9501), τυχαιοποίησε ασθενείς που εμφάνιζαν τους εξής αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες α) 2 ή περισσότερους διηθημένους λεμφαδένες, β) θετικά όρια ή γ) εξωκαψική λεμφαδενική επέκταση, για να λάβουν την καθιερωμένη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με cisplatin (100 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες) [113]. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της RTOG 9501 έχουν ήδη δημοσιευθεί [115]. Η δεύτερη μελέτη (EORTC 22931), σχεδιάστηκε χρησιμοποιώντας το ίδιο χημειοθεραπευτικό σχήμα και παρόμοιες δόσεις ακτινοθεραπείας, όμως επίσης περιείχε ως δυσμενή προγνωστικά παράγοντα κινδύνου την παρουσία περινευρικής, ή περιαγγειακής νόσου και διήθηση των λεμφαδένων επιπέδου IV και V, σε πρωτοπαθείς όγκους στοματικής κοιλότητας ή οροφάρυγγα [112]. Η μελέτη της RTOG έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στον τοπικό έλεγχο της νόσου και στην επιβίωση ελευθέρως νόσου, αλλά όχι στη συνολική επιβίωση, ενώ η μελέτη EORTC έδειξε σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση.

Σε μια τυχαιοποιημένη ινδική μελέτη φάσης III, συνέκριναν το cisplatin 30mg/m² εβδομαδιαίως σε σχέση με το cisplatin 100mg/m² κάθε τρεις εβδομάδες, ενώ πραγματοποιούνταν ταυτόχρονα

και ακτινοθεραπεία, σε 300 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου [116]. Ο τοπικός έλεγχος της νόσου στη διείκταση ήταν υψηλότερος σε ασθενείς που έλαβαν cisplatin ανά τρεις εβδομάδες (73,1%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εβδομαδιαία χορήγηση cisplatin (58,5%) (HR 1,76· 95% CI, 1,11-2,79·P=0,014).

Παρόλα αυτά, τυχαίοι ασθενείς που επιλέχθηκαν να λάβουν cisplatin μια φορά ανά 3 εβδομάδες ανέπτυξαν πιο έντονη οξεία τοξικότητα, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν το cisplatin εβδομαδιαίως (84,6% vs 71,6% αντιστοίχως, P=0,006). Οι οξείες ανεπιθύμητες παρενέργειες που ήταν πιο πιθανό να συμβούν στους ασθενείς που έλαβαν cisplatin ανά 3 εβδομάδες, ήταν υπερνατριαιμία, λευκοπενία, ουδετεροπενία και λεμφοπενία (P<0,001 σε όλους). Σε μια άλλη τυχαίοι μελέτη ένα άλλο σχήμα στο οποίο χορηγούνταν εβδομαδιαία 50 mg cisplatin, έδειξε ότι βελτίωσε τη συνολική επιβίωση, κατά την επικουρική θεραπεία [117].

Για να ορισθεί ο βαθμός σοβαρότητας των παρενεργειών, πραγματοποιήθηκε μια μετανάλυση των προγνωστικών παραγόντων και των κλινικών αποτελεσμάτων μέσω των μελετών RTOG 9501 και EORTC 22931. Αυτή η μετανάλυση απέδειξε ότι και στις 2 μελέτες οι ασθενείς με εξωκαψική λεμφαδενική επέκταση και/ή θετικά χειρουργικά όρια, ωφελήθηκαν από την προσθήκη του cisplatin στην μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Για τους ασθενείς με πολλαπλούς, περιοχικούς, διηθημένους λεμφαδένες, χωρίς εξωκαψική επέκταση, δεν υπήρξε κάποιο σημαντικό πλεονέκτημα στη συνολική επιβίωση [114,115].

Στα κέντρα-μέλη της NCCN, οι περισσότεροι ασθενείς με εξωλεμφαδενική νόσο με ή χωρίς θετικά χειρουργικά όρια, λαμβάνουν επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία [117-123]. Η παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου όπως π.χ. οι πολλαπλοί θετικοί λεμφαδένες (χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση), περινευρική διήθηση, διήθηση αγγείων, διήθηση λεμφαδένων, pT₃ ή pT₄ και οι καρκίνοι της στοματικής κοιλότητας ή οροφαρυγγικοί με θετικά επίπεδα λεμφαδένων IV ή V, αποτελούν γενικά ενδείξεις για χορήγηση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς που παρουσίαζαν αυτά τα δυσμενή χαρακτηριστικά, συμμετείχαν και στην μελέτη της EORTC 22931. Υπήρξε ένα όφελος στη συνολική επιβίωση σε ασθενείς που έλαβαν cisplatin ταυτόχρονα με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, σε σύγκριση με την ακτινοθεραπεία ως μόνοθεραπεία. Η ομάδα της NCCN πρόσθεσε μία σύσταση η οποία προτείνει να θεωρηθεί απαραίτητη η χημειοακτινοθεραπεία σε όσους έχουν αυτά τα αρνητικά προγνωστικά χαρακτηριστικά [112].

Στην τυχαίοι μελέτη II της RTOG-0234 μελέτης, δύο θεραπευτικές αγωγές χορηγήθηκαν σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου σταδίου III και IV και συγκρίθηκαν: 1) επικουρική χημειοακτινοθεραπεία με cetuximab και docetaxel και 2) επικουρική χημειοακτινοθεραπεία με cetuximab και εβδομαδιαία χορήγηση cisplatin (N=238) [124]. Μετά από

ένα διάστημα 4,4 χρόνων το follow-up έδειξε, ότι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν docetaxel, εμφάνισαν ένα ποσοστό μείωσης στην επιβίωση ελευθέρως νόσου σε ποσοστό 31%, που θεωρείται ποσοστό αποτυχίας (HR, 0.69· 95% CI, 0.50-0.96·P=0,01) και μια μείωση της τάξης του 44% στην θνησιμότητα (HR, 0,56· 95% CI, 0.39-0.82·P=0,001). Ο συνδυασμός χημειοακτινοθεραπείας με cetuximab και docetaxel βρίσκεται ακόμα υπό έρευνα σε τυχαιοποιημένες μελέτες (RCT) και δεν συστήνεται προς το παρόν από την NCCN ως μια επικουρική θεραπεία ή σε συνδυασμό χημειοακτινοθεραπείας [125].

2.3 Χειρουργείο σε υποτροπή- Επανεμφάνιση της νόσου

Ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο (οποιοδήποτε T, N_{2,3}) οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργείο, καθώς και σε ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία, χρειάζονται πολύ στενή παρακολούθηση. Αυτό χρειάζεται για να διαπιστωθεί η τοπική ή περιοχική υποτροπή στο επίπεδο των σύστοιχων ή αντίπλευρων λεμφαδενικών χωρών. Στους ασθενείς που δεν έχουν πλήρη κλινική ανταπόκριση στην χημειοακτινοθεραπεία, προτείνεται το χειρουργείο αφαίρεσης της βλάβης, σε συνδυασμό με τραχηλική λεμφαδενεκτομή. Παρόλα αυτά μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολο να ανιχνευθεί τοπική ή περιοχική υποτροπή, λόγω των μεταθεραπευτικών αλλαγών που δημιουργούνται στους ιστούς και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια καθυστερημένη διάγνωση επανεμφάνισης της νόσου. Παράλληλα σημασία πρέπει να δοθεί και στον αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών, που ενέχουν οι ασθενείς με επανεμφάνιση ή υποτροπή της νόσου. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς, μπορεί να χρειαστούν τοποθέτηση ελεύθερου μοσχεύματος, προκειμένου να καλύψουν τις δυσμορφίες στην αρχική εντόπιση. Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε τραχηλική λεμφαδενεκτομή, μπορεί να αναπτύξουν επιπλοκές που να σχετίζονται με την καθυστερημένη επούλωση του τραύματος, νέκρωση του δέρματος, κίνδυνος τρώσης μεγάλου αγγείου (π.χ. καρωτίδας). Η λαρυγγεκτομή, μπορεί να αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία προκειμένου να επιτευχθούν ελεύθερα χειρουργικά όρια ή για να προληφθεί η αναρρόφιση (π.χ. σε ασθενείς με εκτεταμένο οροφαρυγγικό καρκίνο). Μετά από λαρυγγεκτομή για επανεμφάνιση-υποτροπή της νόσου, οι ασθενείς μπορεί να έχουν ένα μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης συριγγίου, στένωση του φάρυγγα και της στομίας και άλλες υποτροπές από διασπορά κυττάρων σε χειρουργικές τομές [126].

Κεφάλαιο 3: Ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου

Η ακτινοθεραπεία για τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, έχει εξελιχθεί σε πολύ σημαντικό βαθμό τα τελευταία έτη. Είναι σε σύγχρονο βήμα με τα αντικείμενα της παθολογικής ογκολογίας, ακτινολογίας και πυρηνικής ιατρικής. Η μεγαλύτερη εντόπιση του ίδιου του όγκου στόχου, η υψηλότερη ακρίβεια στόχευσης της ακτινοθεραπείας, οι νεότερες τεχνικές ακτινοθεραπείας που επιτρέπουν την κλιμάκωση της δόσης στην περιοχή του όγκου στόχου και τη διάσωση των περίξ φυσιολογικών ιστών. Οι νεότερες τεχνικές είναι οι εξής: IMRT (IntensityModulatedRadiotherapy), IGRT (ImageGuidedRadiotherapy), VMAT (VolumetricModulatedArcTherapy), SRS (StereotacticRadioSurgery), ενδοϊστική βραχυθεραπεία και θεραπεία με βαριά σωματίδια, όπως τα πρωτόνια. Οι εξελιγμένες τεχνικές παρέχουν καλύτερες πιθανότητες εντοπισμού του όγκου στόχου, κατανομής και κλιμάκωσης της δόσης, ανατρέποντας παλαιότερες έννοιες για τα standard πεδία ακτινοθεραπείας. Μια πλήρης αντίληψη της φυσικής πορείας της νόσου, της ανατομίας, της κλινικής εξέτασης, καθώς και της βοήθειας εντοπισμού της νόσου βάση της απεικόνισης, καθοδηγεί την εξατομικευμένη, ορθότερη και ασφαλέστερη χρήση της ακτινοβολίας ως κύριας ή επικουρικής θεραπείας. Η SRS, τα πρωτόνια και η βραχυθεραπεία μπορούν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμες σε επανακτινοβόληση καρκίνων κεφαλής τραχήλου, οι οποίοι έχουν υποτροπιάσει. Οι συγκεκριμένες τεχνικές παρουσιάζουν ως βασικότερο κλινικό πλεονέκτημα, εκείνο της ελαχιστοποίησης της προσλαμβανόμενης δόσης ακτινοβολίας και την μείωση των οξείων και απότερων μετακτινικών επιπλοκών. Τα πρωτόνια μπορούν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμα σε νεαρά άτομα, τα οποία εμφανίζουν όγκους που είναι σε στενή γειτνίαση με νευρικές δομές (π.χ. νωτιαίος μυελός, στέλεχος, οπτικό χίασμα, υπόκαμπος, οπτικά νεύρα, εγκέφαλος). Οι κατευθυντήριες οδηγίες επιστημονικών ακτινοθεραπευτικών – ογκολογικών οργανισμών όπως ESMO, NCCN, RTOG/EORTC, εξελίσσονται ταχέως και όταν εφαρμόζονται στα ογκολογικά συμβούλια του κάθε νοσηλευτικού ιδρύματος, όπου εκφράζονται και οι εκτιμήσεις των θεράποντων ιατρών, γίνονται όλο και πιο ακριβείς και ασφαλείς ακτινοθεραπείες. Οι κατευθυντήριες ακτινολογικές οδηγίες από το αμερικάνικο κολλέγιο ακτινολόγων (AmericanCollegeofRadiology) (<http://www.arc.org/Quality-Safety>) και οι ανατομικοί άτλαντες της RTOG/EORTC, μπορεί να φανούν χρήσιμοι σε τεχνικές πληροφορίες σχεδιασμού του πρωτοπαθούς όγκου, των περιοχικών λεμφαδένων και των γειτονικών υγιών οργάνων [127,128].

3.1 Δόσεις - Κλασματοποίηση Ακτινοθεραπείας

Η επιλογή της ημερήσιας και συνολικής δόσης, βασίζεται στον πρωτοπαθή όγκο και στο μέγεθος των τραχηλικών λεμφαδένων, στην κλινική κατάσταση, στην ύπαρξη συνοδών νοσημάτων, και της σύγχρονης χημειοθεραπείας. Σημαντικό στοιχείο για την λήψη απόφασης της κλασματοποίησης, αποτελεί η θέση του όγκου σε σχέση με τα όργανα που βρίσκονται σε κίνδυνο

(π.χ. εγκέφαλος, κοχλίας, οπτικό χίασμα - νεύρα, νωτιαίος μυελός, στέλεχος). Ο καθορισμός του στόχου και ο σχεδιασμός, είναι κρίσιμος. Η απεικόνιση πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να επιβεβαιώσει την ακριβή θέση του ασθενούς, του στόχου και συνεπώς να διασφαλίσει την ορθή κατανομή της δόσης. Ανατομικές αλλαγές (π.χ. ταχεία σμίκρυνση - ανταπόκριση όγκων) , αλλαγές στις αεροφόρες κοιλότητες, σημαντική απώλεια βάρους (λόγω βλεννογονίτιδας, οισοφαγίτιδας, δυσκαταποσίας), μπορεί να καταστήσουν αναγκαία την επανάληψη της απεικόνισης και τον επανασχεδιασμό της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της ακτινοβολίας.

Όταν χρησιμοποιείται η συμβατική κλασματοποίηση, ο πρωτοπαθής όγκος και οι διηθημένοι λεμφαδένες (περιοχές υψηλού κινδύνου), γενικότερα απαιτούν μια συνολική δόση τουλάχιστον 66Gy (2,2 Gy/συνεδρία) έως 70 Gy (2 Gy/συνεδρία) [133-136]. Για δόσεις μεγαλύτερες από τα 70 Gy, κάποιοι ιατροί, θεωρούν ότι θα πρέπει να τροποποιηθεί η κλασματοποίηση της δόσης (π.χ. < 2Gy/συνεδρία τουλάχιστον για κάποιες από τις συνεδρίες), για να μειωθεί η τοξικότητα. Μια προσθήκη των 2 με 3 συνεδριών, μπορεί να εξαρτηθεί από τις κλινικά δεδομένα. Εξωτερική δόση ακτινοβολίας που ξεπερνά τα 72 Gy με την χρήση της συμβατικής κλασματοποίησης (2 Gy/συνεδρία), μπορεί να οδηγήσει σε μη αποδεκτή τοξικότητα των μαλακών ιστών [133,137]. Η δόση στις περιοχές χαμηλού κινδύνου και αναλόγως του υπολογισμένου μεγέθους του όγκου, σχετίζεται με το αν θα επιλεγεί 3D-conformal ακτινοθεραπεία (3D-CRT) ή IMRT. Γενικά προτείνονται 44 έως 50 Gy (2Gy/συνεδρία) [138,139]. Για την IMRT η δόση κυμαίνεται από 54 έως 63 Gy (1,6-1,8 Gy/ συνεδρία) [139-141]. Η κλασματοποίηση των 6 θεραπειών ανά εβδομάδα, είναι ένα αποδεκτό επιταχυνόμενο πρόγραμμα [135].

Η μετεγχειρητική ακτινοβολία, συστήνεται βασιζόμενη στο στάδιο της νόσου, στην ιστολογική εξέταση και στα παθολογο-ανατομικά ευρήματα που βρέθηκαν μετεγχειρητικά. Γενικότερα, η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία προτείνεται-συστήνεται όταν υπάρχουν συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου, μεταξύ αυτών και το αυξημένο στάδιο T, το βάθος της διήθησης, οι πολλαπλοί θετικοί λεμφαδένες (χωρίς εξωλεμφαδενική επέκταση) ή περινευρική-λεμφαδενική, αγγειακή διήθηση. Οι υψηλότερες δόσεις της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (60-66 Gy), ή μαζί με χημειοθεραπεία, προτείνονται για τους υψηλού κινδύνου ασθενείς με εξωλεμφαδενική επέκταση και-ή θετικά όρια [114,115,136]. Το διάστημα χορήγησης της δόσης είναι οι 6 εβδομάδες ή λιγότερο, μεταξύ της χειρουργικής εκτομής και την έναρξη της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Η κλασματοποίηση της δόσης παραμένει αμετάβλητη, ανεξάρτητα από το εάν γίνεται ταυτόχρονα χημειοθεραπεία με την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Το μέγιστο όριο δόσης, είναι τα 70 Gy (2Gy/συνεδρία) για τις ακόλουθες πρωτοπαθείς εντοπίσεις: χείλος, στοματική κοιλότητα, οροφάρυγγας, υποφάρυγγας, γλωττιδική και υπεργλωττιδική μοίρα λάρυγγα, καρκίνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας και σιελογόνοι αδένες. Σε ασθενείς με

καρκίνο του φάρυγγα και όσοι ασθενείς είναι σε υψηλό κίνδυνο υποκλινικής νόσου, συνιστάται η κλασματοποίηση των 69,96 Gy, με ημερήσια δόση 2,12 Gy/ ανά συνεδρία (Δευτέρα-Παρασκευή) για συνολικό διάστημα 6-7 εβδομάδων [129].

Σε ασθενείς τελικού σταδίου οι οποίοι εμφανίζουν αιμορραγία, δύσπνοια, άλγος, επίμονο βήχα ή δυσκαταποσία, η ακτινοθεραπεία, μπορεί να φανεί ιδιαίτερα χρήσιμη, διότι ανακουφίζει από τα ενοχλητικά συμπτώματα και βελτιώνει την ποιότητα ζωής των πασχόντων [130,131]. Οι υποκλασματοποιημένες θεραπείες όπου χορηγούνται υψηλά ημερήσια κλάσματα, σε λίγες συνεδρίες προτείνονται σε ασθενείς με μειωμένη ανταπόκριση. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα υποκλασματοποίησης είναι η μελέτη QUADSHOT, η οποία αποτελείται από μια δόση της τάξεως των 44,4 Gy, που κατανέμεται σε 12 συνεδρίες[132].

Δεν υπάρχει ένα συγκεκριμένο σχήμα κλασματοποίησης στο οποίο να ανταποκρίνονται καλά όλοι οι όγκοι. Τα πλακώδη καρκινώματα της κεφαλής και τραχήλου, μπορούν να αναπτυχθούν ταχέως και μπορούν να ανταπεξέλθουν στην μετακτινική απώλεια των κυττάρων, με τον μηχανισμό της επιταχυνόμενης επαναπληθυσμοποίησης [142,143].

Ειδικά στην μονοθεραπεία με ακτινοθεραπεία, προγραμματισμοί οι οποίοι χορηγούν τουλάχιστον 1000 cGy εβδομαδιαίως, είναι και αυτοί που προτιμώνται [144-146], με εξαίρεση τους όγκους των σιελογόνων αδένων, οι οποίοι μπορεί να έχουν μικρότερη κινητική των κυττάρων. Οι μελέτες στα αρχικά στάδια του γλωττιδικού καρκίνου του λάρυγγα, έχουν παρουσιάσει καλύτερα ποσοστά ανάκαμψης με ημερήσιες δόσεις μικρότερες <200cGy, όπου η συνολική εβδομαδιαία δόση είναι <1000 cGy [147,148].

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη, παρουσίασαν βελτιωμένο τοπικό έλεγχο της νόσου με την χρήση τροποποιημένης κλασματοποίησης. Το πρωτόκολλο της EORTC 22791 συνέκρινε την υπερκλασματοποίηση (1,15 Gy/ δύο φορές ημερησίως ή 80,5 Gy σε περίπου 7 εβδομάδες) σε σύγκριση με την συμβατική κλασματοποίηση (2 Gy μια φορά την ημέρα, ή 70 Gy σε 7 εβδομάδες) για την θεραπεία οροφαρυγγικών καρκινωμάτων σταδίου T₂ ή T₃ με N₀ ή N₁, αποκλείοντας πρωτοπαθείς όγκους στην βάση της γλώσσας. Στα 5 χρόνια, μια στατιστικώς αυξανόμενη βελτίωση στον τοπικό έλεγχο της νόσου, παρατηρήθηκε στο σκέλος των ασθενών που έλαβε υπερκλασματοποίηση (38% vs 56% P=0,01) και δεν υπήρξε αύξηση του ποσοστού των απώτερων παρενεργειών [149]. Σε μια ανάλυση με μεγάλο follow-up, φάνηκε ένα πολύ μικρό πλεονέκτημα στα ποσοστά επιβίωσης από τη χορήγηση της υπερκλασματοποίησης (P=0,05) [150]. Σε ένα άλλο πρωτόκολλο της EORTC (22851) το οποίο συνέκρινε την επιταχυνόμενη κλασματοποίηση (1,6 Gy, 3 φορές ημερησίως ή 72 Gy, κατανεμημένα σε 5 εβδομάδες) σε σχέση με την συμβατική κλασματοποίηση (1,8-2,0Gy μια φορά

ημερησίως, ή 70 Gy σε διάστημα 7-8 εβδομάδων), σε τοπικά-προχωρημένα νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου (αποκλείοντας τους καρκίνους του υποφάρυγγα). Οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επιταχυνόμενη κλασματοποίηση, είχαν καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου στα 5 έτη ($P=0,02$). Η ειδική επιβίωση για την ασθένεια, παρουσίασε μια τάση υπέρ της επιταχυνόμενης κλασματοποίησης ($P=0,06$). Όμως οι οξείες και οι απώτερες παρενέργειες αυξήθηκαν με την επιταχυνόμενη κλασματοποίηση και λόγω αυτού, δημιουργήθηκαν ερωτήματα για τα ουσιαστικά πλεονεκτήματα της επιταχυνόμενης κλασματοποίησης [151].

Η RTOG αναφέρθηκε στα αποτελέσματα φάσης III, τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης (RTOG 90-03) στην οποία συγκρίνονταν η υπερκλασματοποίηση και 2 σχήματα της επιταχυνόμενης κλασματοποίησης με της συμβατικής [133,134,152]. Μετά από 2 χρόνια ενδιάμεσου follow-up, η επιταχυνόμενη κλασματοποίηση με ταυτόχρονο boost (AFX-C) και η υπερκλασματοποίηση συνδέθηκαν με καλύτερο τοπικό έλεγχο της νόσου και διάστηματος ελεύθερο νόσου, συγκριτικά με τη συμβατική κλασματοποίηση. Παρόλα αυτά και σε αυτή τη μελέτη η οξεία τοξικότητα ήταν αυξημένη με τη χορήγηση της επιταχυνόμενης κλασματοποίησης. Δεν παρουσιάστηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά απώτερων παρενεργειών, που καταγράφηκαν από τους 6 έως τους 24 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας, ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Στα πολλά έτη follow-up, επιβεβαιώθηκε μια στατιστικώς σημαντική βελτίωση στον τοπικό έλεγχο της νόσου και στην συνολική επιβίωση με την υπερκλασματοποίηση σε σύγκριση με την συμβατική κλασματοποίηση [134]. Η μετά-ανάλυση MARCH συμπεριέλαβε δεδομένα ασθενών από συνολικά 15 τυχαιοποιημένες μελέτες. Στη συγκεκριμένη αναλύθηκαν τα αποτελέσματα της υπερκλασματοποίησης ή της επιταχυνόμενης ακτινοθεραπείας στην επιβίωση των ασθενών [153]. Η συμβατική κλασματοποίηση αποτελεί την ομάδα ελέγχου σε όλες τις μελέτες των μετα-αναλύσεων [135]. Φάνηκε ένα απόλυτο όφελος στην επιβίωση από την τροποποίηση της κλασματοποίησης της δόσης της τάξεως του 3,4% στα 5 χρόνια (HR 0,92; 95% CI, 0.86-0.97; $P=0,003$). Αυτό το όφελος, παρόλα αυτά, περιορίστηκε σε ασθενείς νεότερους από 60 χρονών [154]. Η υπερκλασματοποίηση της δόσης συσχετίστηκε με ένα όφελος του 8% μετά από 5 χρόνια [154]. Παρόλα αυτά, η μελέτη GORTEC 99-02 ανέφερε ότι η τροποποιημένη κλασματοποίηση δεν επέφερε κάποια βελτίωση στα αποτελέσματα συγκρινόμενη με την συμβατική κλασματοποίηση [155,156]. Πραγματοποιήθηκε μια αναθεώρηση της μετά-ανάλυσης MARCH, στην οποία συμπεριλαμβάνονταν δεδομένα από 35 μελέτες, ασθενών με τοπικά εκτεταμένο πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου. Φάνηκε εκ νέου όφελος στη συνολική επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε υπερκλασματοποίηση, συγκρινόμενη με τη συμβατική κλασματοποίηση (HR, 0,83; 95% CI, 0.74-0.92; $P<0,001$) [157].

3.2 Κλασματοποίηση και ταυτόχρονη ακτινο-χημειοθεραπεία

Δε υπάρχει απόλυτη συμφωνία αναφορικά με το σχήμα της βέλτιστης δόσης ακτινοβολίας, όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονη χημειοθεραπεία, ως ριζική θεραπεία. Οι ευρέως διαδεδομένες δημοσιευμένες μελέτες, έχουν χρησιμοποιήσει την συμβατική κλασματοποίηση (στα 2.0 Gy/συνεδρία σε μια τυπική δόση των 70 Gy, σε 7 εβδομάδες) με χορήγηση μονοθεραπεία, υψηλής δόσης cisplatin (η οποία χορηγείται ανά 3 εβδομάδες με ρυθμό δόσης τα 100mg/m²) [24]. Έχουν αξιολογηθεί και άλλη ημερήσια δόση κλασματοποίησης (π.χ. 1,8 Gy), άλλες συνολικές δόσεις ακτινοθεραπείας, διαφορετικά σχήματα για το cisplatin, άλλοι παράγοντες συστηματικής θεραπείας ως μονοθεραπεία, πολυπαραγοντική συστηματική θεραπεία και τροποποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας συνδυασμένα με τις χημειοθεραπείες. Πολυάριθμες μελέτες, έχουν δείξει ότι ο τροποποιημένος αριθμός συνεδριών και η ταυτόχρονη χημειοθεραπεία, είναι πιο αποτελεσματικές από ότι η τροποποιημένη κλασματοποίηση μόνη της [158-160]. Στη μελέτη RTOG 0129 μελετήθηκε η επιταχυνόμενη θεραπεία με 2 κύκλους σύγχρονης χημειοθεραπείας με cisplatin. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο σκελών [24,161,162], αποδεικνύοντας ότι η επιταχυνόμενη κλασματοποίηση δεν είναι πιο αποτελεσματική από τη συμβατική κλασματοποίηση με σύγχρονη χημειοθεραπεία.

Η σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία, αυξάνει την οξεία τοξικότητα συγκριτικά με την ακτινοθεραπεία ως μονοθεραπεία, παρόλο που η αύξηση των ποσοστών των απότερων παρενεργειών που δημιουργούνται μόνο από την ακτινοθεραπεία, είναι λιγότερο ξεκάθαρες [163-165]. Η τροποποιημένη κλασματοποίηση και/ή πολυπαραγοντική χημειοθεραπεία μπορεί να αυξήσει τη σοβαρότητα της τοξικότητας. [166]. Για οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό παράγοντα, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις δημοσιευμένες μελέτες για το συγκεκριμένο χημειοθεραπευτικό σκεύασμα, τη δόση και το σχήμα χορηγήσεως. Η χημειο-ακτινοθεραπεία πρέπει να πραγματοποιείται από μία έμπειρη ομάδα και θα πρέπει να παρέχει επιπλέον ουσιαστική υποστηρικτική φροντίδα.

3.2.1 Τεχνικές ακτινοθεραπείας

Η ένταση της ακτινοβολίας, μπορεί να προσαρμοστεί ούτως ώστε να ελαχιστοποιηθεί η δόση στις πέριξ υγιείς δομές, χωρίς να μειώσει τις δόσεις που πρέπει να λάβουν οι όγκοι στόχοι [167,168]. Τα τελευταία 15 χρόνια, η IMRT έχει αντικαταστήσει άλλες τεχνικές στην θεραπεία των κακοηθειών της κεφαλής και τραχήλου [169-176]. Η IMRT είναι μια εξελιγμένη μορφή σύμμορφης ακτινοθεραπείας (CRT), η οποία επιτρέπει πιο ακριβή στόχευση στον όγκο-στόχο, ενόσω μειώνει την δόση στους γύρω υγιείς ιστούς [139, 177-180].

Το IMRTdosepainting, αναφέρεται στην μέθοδο του χορήγησης διαφορετικών δόσεων, σε διαφορετικές δομές, στην ίδια θεραπεία (π.χ. 2.0 στον όγκο-στόχο, 1.7 στον μικροσκοπικό καρκίνο, <1.0 Gy στις παρωτίδες) καταλήγοντας σε διαφορετικά σύνολα δόσεων στους διάφορους στόχους (π.χ. 70 Gy, 56 Gy, < 26 Gy) [181,182]. Παρόλο, που το dosepainting, έχει χρησιμοποιηθεί για να απλοποιήσει τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, μπορεί να υπάρξει αλληλοεπικάλυψη και να δημιουργηθεί hot-spot που οδηγεί σε υψηλή τοξικότητα [182,183]. Εναλλακτικά, δημιουργούνται μεμονωμένα πλάνα σχεδιασμού για τα χαμηλής και τα υψηλής δόσης σημεία των όγκων-στόχων και μπορούν να χορηγηθούν διαδοχικά (μειώνοντας το μέγεθος του όγκου και το boost) ή την ίδια μέρα ως διαφορετικές συνεδρίες σε σχήματα διπλά [135, 179,184,185].

Η IMRT χρησιμοποιείται ευρέως στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου και είναι η κυρίαρχη τεχνική που χρησιμοποιείται στα ινστιτούτα που είναι μέλη της NCCN [186,187]. Είναι χρήσιμη τεχνική στο να μειώνει την μακράς διάρκειας τοξικότητα στον οροφάρυγγα, στους παραρίνιους κόλπους, στον ρινοφάρυγγα, μειώνοντας την δόση σε έναν ή παραπάνω μείζονες σιελογόννους αδένες, κροταφικούς λοβούς, στην κάτω γνάθο, ακουστικές δομές (περιέχεται και ο κοχλίας) και οπτικές δομές [140,174,188-196]. Η συνολική επιβίωση, είναι παρόμοια στους ασθενείς που θεραπεύονται με IMRT και σε αυτούς που λαμβάνουν την συμβατική ακτινοθεραπεία [169,189,197,198]. Μια Κορεάτικη προοπτική μελέτη, έδειξε ότι οι τεχνικές 3D και IMRT ήταν ανώτερες από τις 2D θεραπείες, τόσο στην επιβίωση ελευθέρως νόσου και στην γενικότερη επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο ρινοφάρυγγα και η IMRT είχε συσχετισθεί με βελτιωμένη επιβίωση σε πολυπαραγοντικές μελέτες ειδικά σε όγκους σταδίου T₃-T₄ [199]. Υποτροπές εντός του ακτινοθεραπευτικού πεδίου, μικρού βαθμού μυκητίαση σε περιοχές μακριά από τους όγκους-στόχους και μείωση της τριχοφυΐας στην οπίσθια περιοχή του τραχήλου, μπορεί να δημιουργηθούν με την IMRT [201-203]. Η εφαρμογή της IMRT και σε άλλες περιοχές (π.χ. στοματική κοιλότητα, λάρυγγας, υποφάρυγγας) διαρκώς εξελίσσεται [204-210].

Η IMRT μπορεί να φανεί χρήσιμη για να διασώσει το οπτικό χίασμα σε ασθενείς με κακοήθειες παραρίνιων κόλπων [188]. Προοπτικές μελέτες συμπεριέλαβαν συνολικά 2.993 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν ακτινοθεραπεία και απέδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν IMRT διατήρησαν λιγότερο χρόνο την γαστροστομία, σε σχέση με αυτούς που έκαναν 3D ακτινοθεραπεία (P=0,03) [211]. Παρόλα αυτά, η IMRT, μπορεί να δημιουργήσει νέες μη αναμενόμενες οξείες παρενέργειες σε όργανα που βρίσκονται στην πορεία της δέσμης [212,213]. Επιπλέον, οι απότερες επιδράσεις, ακόμα και όταν χρησιμοποιείται η IMRT, μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντική μείωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών [214-219].

Η ξηροστομία είναι μια συχνή απώτερη παρενέργεια, η οποία μπορεί να μειωθεί με τη χρήση της IMRT, με θεραπεία με φάρμακα (π.χ. pilocarpine, cevimeline), υποκατάστατα σιέλου και άλλες νέες εναλλακτικές θεραπείες (π.χ. βελονισμός) [174,194,220-223]. Οι αναφορές, υποδεικνύουν ότι η ξηροστομία έχει μειωθεί χάρη στη μετάβαση από την παλαιότερη 2D τεχνική στην 3D τεχνική, όπως είναι και η IMRT [169,171]. Πολυάριθμες φάσης II μελέτες, παρουσιάζουν μια μείωση στην απώτερη τοξικότητα (ξηροστομία), χωρίς να μειώνεται ο έλεγχος της νόσου σε νεοπλασμάτα ρινοφάρυγγα, παραρρινοίων και άλλων εντοπίσεων.

Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει ότι υπάρχουν κλινικά οφέλη με τη χρήση της IMRT στους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, δίνοντας έμφαση στην ελάττωση της ξηροστομίας. Ο Pow και οι συνεργάτες του, αξιολόγησαν τις θεραπείες των αρχικών σταδίων καρκίνου ρινοφάρυγγα, μεταξύ της συμβατικής τεχνικής και της IMRT [194]. Τα αποτελέσματα, παρουσίασαν μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ροή της σιέλου και στις παραμέτρους που ελέγχουν την ποιότητα ζωής των ασθενών [194]. Στην μελέτη του Kam και των συνεργατών του, οι ασθενείς με ρινοφαρυγγικό καρκίνο, υπεβλήθησαν είτε σε θεραπεία IMRT, είτε σε συμβατική 2D ακτινοθεραπεία [174]. Στο πρώτο έτος μετά το πέρας της θεραπείας, ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε IMRT, είχαν στατιστικά σημαντικά λιγότερα ποσοστά, σοβαρού βαθμού, ξηροστομία σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 2D ακτινοθεραπεία (39,3% vs. 82,1%·P=0,001). Η ροή της σιέλου ήταν αυξημένη με τη χρήση της IMRT. Η μέση δόση στην παρωτίδα ήταν 32Gy στην ομάδα που υποβλήθηκε σε IMRT και 62 Gy στην ομάδα με την συμβατική ακτινοθεραπεία. Και οι άλλοι σιελογόνοι αδένες είναι σημαντικοί και χρήζουν προστασίας. Δεδομένα από την φάση III μιας τυχαιοποιημένης μελέτης (PARSPORT), υποδεικνύουν ότι η IMRT, μειώνει την ξηροστομία, συγκριτικά με την συμβατική 2D, σε ασθενείς με μη ρινοφαρυγγικά καρκινώματα [169]. Σε αυτήν τη μελέτη, ασθενείς με T₁-T₄, N₀-N₃, και M₀ νόσο, έκαναν θεραπεία με συνολική δόση από 60 έως 65 Gy σε 30 συνεδρίες, είτε με την συμβατική ακτινοθεραπεία (π.χ. τεχνική με παράλληλα, αντίθετα πεδία) ή με την IMRT. Συνολικά συμμετείχαν 80 ασθενείς με στοματοφαρυγγικό καρκίνο και 14 ασθενείς με υποφαρυγγικό καρκίνο. Περίπου 2 χρόνια μετά το πέρας των θεραπειών, παρουσιάστηκε ξηροστομία βαθμού 2 ή και μεγαλύτερη βάση της κλίμακας (LENT-SOMAScale), στο 83% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με συμβατική ακτινοθεραπεία vs. 29% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IMRT τεχνική (P< 0,0001). Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στα ποσοστά του τοπικού ελέγχου ή της επιβίωσης.

3.3 Θεραπεία με πρωτόνια

Προς το παρόν, η θεραπεία με πρωτόνια είναι η επικρατέστερη θεραπεία σωματιδίων, η οποία βρίσκεται υπό κλινική εξέταση στις Ηνωμένες Πολιτείες. Η θεραπεία με πρωτόνια, έχει

χρησιμοποιηθεί, για να θεραπεύσει στοματοφαρυγγικούς καρκίνους, κακοήθειες παραρρινοίων κόλπων, αδενοκυστικά καρκινώματα, και μελανώματα [225-233]. Η θεραπεία με τα πρωτόνια τυπικά χρησιμοποιούνταν για να θεραπεύσει ασθενείς με πιο ακτινο-άντοχες νόσους, για τις οποίες άλλες ακτινοθεραπευτικές επιλογές, δεν θα ήταν ασφαλείς αλλά και ούτε θα είχαν κάποιο όφελος [226,229,234].

Τα δεδομένα που επιβεβαιώνουν την χρήση της θεραπείας με πρωτόνια, προέρχονται κυρίως από μη τυχαιοποιημένες μελέτες, μεμονωμένων κέντρων και από ένα μικρό αριθμό αναφορών. Μια συστηματική μελέτη και μια μετα-ανάλυση από μη συγκριτικές μελέτες παρακολούθησης, κατέληξαν ότι οι ασθενείς με κακοήθειες νόσους της ρινικής κοιλότητας και των παραρρίνιων κόλπων, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με πρωτόνια, παρουσίασαν καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτούς που είχαν λάβει θεραπεία με φωτόνια [235]. Πραγματοποιήθηκε μια ανασκόπηση της θεραπείας με πρωτόνια ασθενών με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, που περιείχε 14 αναδρομικές και 4 προοπτικές μη-τυχαιοποιημένες μελέτες [224]. Τα ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου για τα 2 έως 5 χρόνια, ήταν 17,5% για καρκίνους σταδίου T₄ ή για υποτροπή καρκίνων των παραρρίνιων κόλπων, ενώ για άλλους τύπους καρκίνου, ανερχόταν σε ποσοστό 95%.

Στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε συγκεκριμένα ιδρύματα, τα αποτελέσματα που καταγράφηκαν από την θεραπεία με πρωτόνια, περιείχαν τον τοπικό έλεγχο της νόσου, δεν ανευρίσκονταν απομακρυσμένες μεταστάσεις και η τοξικότητα που δημιουργούνταν, ήταν αποδεκτή [224,231,236-239]. Η θεραπεία με πρωτόνια μπορεί να συσχετισθεί με καλύτερη προστασία των υγιών ιστών χωρίς να μειώνεται η κάλυψη του όγκου-στόχου, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη τοξικότητα συγκριτικά με την IMRT [236].

Περιστασιακά μόνο έχουν αναφερθεί θάνατοι από την θεραπεία με πρωτόνια, μέσα σε αυτά περιέχονται και 3 θάνατοι, λόγω βλάβης του στελέχους [240-241]. Παρόλα αυτά, οι κλινικοί γιατροί, έχουν καταγράψει χαμηλά ποσοστά σοβαρών τοξικοτήτων, όταν χρησιμοποιούνται αυστηρά τα όρια δόσης της θεραπείας με πρωτόνια [226,308]. Σε ασθενείς με όγκους οι οποίοι είναι στο φλοιό του εγκεφάλου και/ή επεκτείνονται στον οφθαλμικό κόγχο, την βάση του κρανίου, στο συραγγώδη κόλπο και όγκοι, οι οποίοι εκτείνονται ενδοκρανιακά ή παρουσιάζουν εκτεταμένη περινευρική διήθηση, καθώς και σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ριζική θεραπεία και/ή έχουν μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, το να επιτευχθεί η υψηλότερη κατανομή συμμορφούμενης δόσης, είναι ζωτικής σημασίας.

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, οι μη-τυχαιοποιημένες ιδρυματικές αναφορές και ένας μικρός αριθμός από συστηματικές ανασκοπήσεις, έχουν παρουσιάσει, ότι η θεραπεία με πρωτόνια, μπορεί

να είναι ασφαλής εάν χρησιμοποιηθεί υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Χωρίς τα υψηλής ποιότητας δεδομένα συγκριτικών προοπτικών μελετών, δεν είναι ώριμο να καταλήξουμε στο ότι η θεραπεία με πρωτόνια είναι ανώτερη των άλλων νεότερων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών, όπως η IMRT και πιο συγκεκριμένα αναφορικά με τον έλεγχο της νόσου. Μια άμεση σύγκριση των πλεονεκτημάτων της θεραπείας με πρωτόνια με τις άλλες ακτινοθεραπευτικές τεχνικές, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες συνθήκες τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών [242]. Σε καρκίνους του οροφάρυγγα, του υπεργλωττιδικού λάρυγγα, των παραρρίνιων κόλπων και των σιελλογόνων αδένων, του μελανώματος και άγνωστους πρωτοπαθείς καρκίνους της κεφαλής και του τραχήλου, η θεραπεία με πρωτόνια θα πρέπει να προτείνεται, όταν οι περιορισμοί των υγιών ιστών δεν επιτρέπουν την επαφή με θεραπεία που βασίζεται σε φωτόνια.

3.4 Βραχυθεραπεία

Η βραχυθεραπεία πλέον χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά, λόγω του βελτιωμένου τοπικού ελέγχου που παρατηρείται με την ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία. Παρόλα αυτά, η βραχυθεραπεία παραμένει σημαντική για τους καρκίνους του χείλους και της στοματικής κοιλότητας.

3.5 Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία

Είναι μια εξελιγμένη τεχνική εξωτερικής ακτινοβολήσης, η οποία κατανέμει μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας. Στα πλεονεκτήματά της, συγκαταλέγονται, ο μικρότερος χρόνος θεραπείας, πολλά υποσχόμενα ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου και αποδεκτή τοξικότητα [243]. Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να την προτείνουν ως θεραπεία εκλογής για τους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, όμως θα έχει πολλαπλά οφέλη ως ανακουφιστική θεραπεία ή σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας [244,245].

3.6 Follow-up μετά από ακτινοθεραπεία

Ασθενείς των οποίων ο καρκίνος θεραπεύτηκε με ακτινοθεραπεία, το συνιστώμενο follow-up περιέχει τον έλεγχο της λειτουργίας του θυροειδούς. Η έκκριση της θυροειδοτρόπου ορμόνης (TSH) και τα επίπεδα της, θα πρέπει να καθορίζονται κάθε 6-12 μήνες. Αυξημένα επίπεδα TSH παρατηρήθηκαν στο 20% έως 25% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία τραχήλου και οι ασθενείς αυτοί αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης υποθυρεοειδισμού [246-248].

Κεφάλαιο 4: Βασικές αρχές

4.1 Αρχές θρέψης και Υποστηρικτικής Φροντίδας

Οι αρχές της θρέψης περιγράφουν την διαχείριση και την υποστηρικτική φροντίδα των ασθενών με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου. Η ομάδα αυτή των πασχόντων, είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν πολύ σοβαρού βαθμού, απώλεια βάρους. Οι λόγοι πρόκλησής της μπορεί να οφείλονται σε α) μεταθεραπευτική τοξικότητα, β) την πορεία της ίδιας της νόσου και γ) του σημαντικού περιορισμού στις διατροφικές συνήθειες [50,249,250]. Οι ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου συχνά κινδυνεύουν από αφυδάτωση. Η εκτίμηση ενός διαιτολόγου και ενός λογοθεραπευτή, θα πρέπει να πραγματοποιείται καθ' όλη την διάρκεια της ζωής του ασθενούς. Ασθενείς οι οποίοι είχαν σημαντική απώλεια βάρους (απώλεια πάνω από το 5% του σωματικού βάρους σε 1 μήνα, ή πάνω από το 10% στους 6 μήνες), χρειάζονται θρεπτική στήριξη και στενή παρακολούθηση, για να προληφθεί περαιτέρω απώλεια βάρους [251,252]. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική θρεπτική αξιολόγηση πριν και μετά την θεραπεία προκειμένου να εντοπιστεί εγκαίρως εάν υπάρχει πιθανή ανάγκη παρέμβασης (π.χ. παρεντερική σίτιση διαμέσου γαστροστομίας)[253-255]. Οι ασθενείς βρίσκονται σε διαρκή κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχής ομιλίας. Η θεραπεία και η εξέλιξη της νόσου μπορεί να προκαλέσουν διαταραχή στην ικανότητα ομιλίας ή-και κατάποσης [256-259]. Η αξιολόγηση από έναν λογοθεραπευτή χρειάζεται πριν και μετά την θεραπεία, για να ελαχιστοποιηθούν πιθανά προβλήματα [260-262]. Οι ασθενείς είναι επίσης σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οδοντιατρικών προβλημάτων [50].

Η μυκητίαση του στόματος και η βλάβη φυσιολογικών ιστών (πχ. βλεννογονίτιδα) είναι σύνηθες φαινόμενο στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου [263-268]. Προκαλεί άλγος στη στοματική κοιλότητα κατά την διάρκεια της μάσησης, το οποίο μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα σίτισης [263,265,267,268]. Η στοματική μυκητίαση σχετίζεται με διακοπές και καθυστερήσεις στην ολοκλήρωση της θεραπείας, καθώς και με αυξημένη ποσοστά ανάγκης νοσηλείας [264,266,268]. Η μυκητίαση του στόματος, μπορεί να είναι σοβαρότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία [268]. Η Multinational Association of Supportive Care in Cancer και η International Society of Oral Oncology, έχει δημοσιεύσει κατευθυντήριες κλινικές πρακτικές για την αντιμετώπιση της μυκητίασης της στοματικής κοιλότητας [269]. Μια τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη που εξέτασε 155 ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για τον πόνο, που σχετίστηκε με την μυκητίαση του στόματος, έδειξε ότι η ομάδα ασθενών που έλαβαν στοματικό διάλυμα doxerpin, σημείωσαν μείωση του πόνου, τόσο στον τράχηλο όσο και στο στόμα, συγκριτικά με το γκρουπ των ασθενών που τυχαίοποιημένα επιλέχθηκαν να λάβουν κάποιο ψευδοφάρμακο (placebo) ($P < 0.001$) [270]. Δύο μικρότερες τυχαίοποιημένες μελέτες, που

περιείχαν ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία ή συστηματική χημειοθεραπεία με ακτινοθεραπεία, έδειξαν ότι η θεραπεία με gabapentin για τον πόνο της μυκητίασης σχετίστηκε με μειωμένη ανάγκη λήψης ναρκωτικών φαρμάκων για τον πόνο και μεγάλες δόσεις οπιοειδών [267,271]. Η ομάδα, συστήνει την θεραπεία με doxerpin ή gabapentin για τον πόνο που σχετίζεται με την μυκητίαση του στόματος, όπως αποδεικνύεται κλινικώς. Η τοποθέτηση καθετήρα σίτισης είναι απαραίτητη σε επιλεγμένους ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου [250,254]. Δεν υπάρχει ομοφωνία στο εάν θα πρέπει να τοποθετείται γαστρικός σωλήνας προφυλακτικά, (παρόλο που αυτό συμβαίνει με ασθενείς υψηλού κινδύνου), οι οποίοι θα λάβουν IMRT, (ιδιαίτερα σε συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία) που αναμένεται να προκαλέσει σοβαρά προβλήματα [250, 252,272]. Η προφυλακτική τοποθέτηση γαστρικού καθετήρα, θα πρέπει να εκτιμηθεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (π.χ. σε αυτούς με σοβαρή απώλεια βάρους πριν την θεραπεία, συνυπάρχουσα αφυδάτωση ή δυσφαγία, σημαντική συννοσηρότητα, σοβαρή δύσπνοια, αναμενόμενη δυσκαταποσία). Δεν προτείνεται προφυλακτική τοποθέτηση σωλήνα σίτισης σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (π.χ. σε αυτούς με ελάχιστη απώλεια βάρους προ θεραπείας), παρόλο που αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχουν προσεκτικά το βάρος τους.

4.2 Αρχές της οδοντιατρικής αξιολόγησης

Οι ασθενείς με καρκίνους κεφαλής και τραχήλου, έχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης στοματικών και οδοντιατρικών επιπλοκών μετά από την ακτινοθεραπεία, λόγω της προκαλούμενης ξηροστομίας και της δυσλειτουργίας των σιελογόνων αδένων, τα οποία σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης τερηδόνας [259,263, 273-275]. Η ακτινοθεραπεία σχετίζεται με βλάβη των οστών και τρισμό των μασητήρων μυών. Με την χρήση της IMRT και τον περιορισμό των δόσεων που λαμβάνουν τα δόντια, έχει αποδειχθεί ότι μειώνεται σε σημαντικό βαθμό η ξηροστομία και η βλάβη των οδόντων [273,274,276-282]. Η τακτική παρακολούθηση της στοματικής κοιλότητας, μπορεί να βοηθήσει στην μείωση της τερηδόνας και την εμφάνιση τυχόν προβλημάτων που σχετίζονται με αυτήν όπως οι οδοντικές-φαρμακικές φλεγμονές και η οστεο-ακτινονέκρωση [263,276,282-292].

Ένας αλγόριθμος θεραπείας της στοματικής κοιλότητας, θα πρέπει να εφαρμοσθεί πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας και θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βήματα: 1) αντιμετώπιση πιθανών πηγών μόλυνσεων 2) πραγματοποίηση τυχόν εξαγωγών 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας, 3) θεραπεία της υπάρχουσας τερηδόνας και περιοδοντικής νόσου 4) θεραπεία στοματικής μυκητίασης και 5) εκπαίδευση ασθενών για τις προληπτικές στρατηγικές [283]. Κάποιες από τις οδηγίες αυτές είναι 1) μείωση της στοματικής ξηρότητας (π.χ. με την χρήση

υποκατάστατων σιέλου [293-297]2) μείωση της οδοντικής τερηδόνας (π.χ. με την χρήση τοπικού φθοριούχου διαλύματος [284,298-301] 3) μείωση της οδοντο-φατνιακής λοίμωξης (π.χ. με την τακτική αξιολόγηση για την έγκαιρη διάγνωσή της και άμεση θεραπεία), 4)μείωση πιθανότητας ανάπτυξης οστεοακτινονέκρωσης (π.χ. με την εξαγωγή οδόντων πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας) [302] 5) μείωση του τρισμού των μασητήρων μυών (π.χ. χρησιμοποιώντας συσκευές που ανοίγουν το στόμα για να διατηρηθεί το εύρος της κίνησης) [303-306] και 6) να υποβάλλεται ο ασθενής σε τακτικές επισκέψεις πριν και μετά την θεραπεία για να μειωθούν οι παρενέργειες [293,294,306,307].

Πριν και κατά την διάρκεια της θεραπείας, οι στόχοι της σωστής διαχείρισης της στοματικής κοιλότητας αποτελούνται από τα εξής ακόλουθα βήματα: 1)αντιμετώπιση της ξηροστομίας, 2) πρόληψη τρισμού και 3)έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία στοματικής μυκητίασης ή λοίμωξης από ερπητοϊό [283]. Επιπλέον στόχοι μετά το πέρας της θεραπείας περιέχουν: 1) πρόληψη και θεραπεία της τερηδόνας 2) πρόληψη οστεοακτινονέκρωσης μετά το πέρας της θεραπείας και 3) πρόληψη στοματικής μυκητίασης [283].

Κεφάλαιο 5: Ειδικό Μέρος

Οι καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου διαγιγνώσκονται ως συνήθως σε προχωρημένο στάδιο. Επιπλέον των αλλαγών που συμβαίνουν στη μάσηση και στην κατάποση, οι οποίες συνδέονται με συγκεκριμένους όγκους ή σχετίζονται με το χειρουργείο, την επιθετική χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, μπορούν να οδηγήσουν σε δυσφαγία, δυσκαταποσία, δυσγευσία, άλγος στοματικής κοιλότητας κατά τη μάσηση, αφυδάτωση, τα οποία στο σύνολό τους μπορούν να οδηγήσουν σε υποθρεψία, διακοπή της θεραπείας και νοσηρότητα [358].

Πολλοί ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ως κύρια θεραπεία, για τον τοπικό-περιοχικό έλεγχο της νόσου. Σύγχρονη ή και επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία, παρουσιάζονται ως μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, ειδικότερα για την διάσωση οργάνων (π.χ. λάρυγγας) και λειτουργιών (πχ φώνηση). Παρόλα ταύτα, ο συνδυασμός των θεραπειών, σχετίζεται με αυξημένη τοξικότητα του βλεννογόνου, απώλεια κιλών σε ποσοστό περίπου 8-10% του σωματικού βάρους. Η απώλεια βάρους σε τοπικά προχωρημένα καρκινώματα, που υποβάλλονται σε σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία είναι συνηθισμένη ακόμα και παρά τη χορήγηση πρώιμης διατροφικής υποστήριξης [359,360].

Η έρευνα έχει επικεντρωθεί κυρίως σε τρεις περιοχές: προφυλακτική υποστήριξη, θεραπευτική υποστήριξη, και τον βέλτιστο τρόπο να χορηγήσουμε εντερική σίτιση (γαστροστομία έναντι τοποθέτησης ρινογαστρικού σωλήνα [NGT]).

Υποστήριξη ή μη υποστήριξη: Αναδρομικές μελέτες παρουσιάζουν, ότι οι ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που λαμβάνουν θεραπευτική υποστήριξη, αποδείχθηκε ότι έχουν μικρότερη απώλεια βάρους και λιγότερες ημέρες νοσηλείας σχετιζόμενης με επιπλοκές από την ίδια την θεραπεία. Ως ένα παράδειγμα, σε μια μελέτη 88 ασθενών με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που υποβλήθηκαν σε επιταχυνόμενη ακτινοθεραπεία (δύο φορές την ημέρα) (n=59) ή σε σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία (n=29). Εξ' αυτών οι 36 υποβλήθηκαν σε γαστροστομία πριν την έναρξη των θεραπειών [361]. Οι ασθενείς που ενισχύθηκαν θεραπευτικώς παρεντερικά, είχαν σημαντικά μικρότερη απώλεια βάρους κατά την διάρκεια της θεραπείας (3,1 vs. 7 κιλών), χρειάστηκαν πολύ λιγότερες ημέρες νοσηλείας, λόγω αφυδάτωσης και υποθρεψίας και είχαν πολύ λιγότερες ημέρες διακοπής στην θεραπεία στην οποία υποβάλλονταν (0 vs 18%).

Πραγματοποιήθηκε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, 40 ασθενών με μη χειρουργήσιμο πλακώδες καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα και του στοματοφάρυγγα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδες που σιτίζονταν φυσιολογικά από το στόμα και σε ομάδες όπου χορηγήθηκε εντατική ρινογαστρική σίτιση καθ' όλη την διάρκεια της ακτινοθεραπείας [362]. Παρόλη την σημαντικά υψηλή πρόσληψη θερμίδων στους ασθενείς που τρέφονταν μέσω ρινογαστρικού σωλήνα και την μειωμένη απώλεια βάρους, τα ποσοστά ανταπόκρισης στην ακτινοθεραπεία καθώς και η συνολική επιβίωση αποδείχθηκαν παρόμοια. Σε ένα μικρό % οι ασθενείς οι οποίοι σιτίζονταν μέσω γαστροστομίας, επέστρεψαν στις κανονικές τους δραστηριότητες μετά από έξι μήνες παρακολούθησης, σε σχέση με αυτούς που βρίσκονταν υπό έλεγχο (62 vs 45%). Αυτή η έρευνα, έχει μειωμένη δύναμη στο να αποδείξει σημαντικές διαφορές, λόγω του μικρού πλήθους που μελετήθηκε.

5.1 Προφυλακτική συγκριτικά με σε όσους χρήζουν υποστήριξης

Παρόλο που τα συγκριτικά δεδομένα δεν είναι καθοριστικά, αναδρομικές και προοπτικές μελέτες που συγκρίνουν τις προφυλακτικές με τις αναγκαίες γαστροστομίες-νησιδοστομίες σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία για καρκινώματα της κεφαλής και του τραχήλου, έχουν οδηγηθεί στα ακόλουθα συμπεράσματα [363]:

- ✓ Μια κλινική μελέτη παρουσίασε περιορισμένη βελτίωση της υποθρεψίας των ασθενών με την χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας [364] αλλά ανάμεσα σε μικρότερες μελέτες, δεν υπήρχαν διαφορές στον δείκτη μάζας σώματος (BMI) στους 6 μήνες μετά το πέρας των θεραπειών ή στο μέγεθος της απώλειας βάρους κατά την διάρκεια της θεραπείας [365-371].
- ✓ Μόνο μία [366] μελέτη απέδειξε ότι η προφυλακτική γαστροστομία-νησιδοστομία, προφύλαξε από ανεπιθύμητες διακοπές, λόγω τοξικότητας των θεραπειών [365-369].
- ✓ Καμία μελέτη δεν αναφέρθηκε σε ποσοστά επιβίωσης ελεύθερας νόσου με την χρήση προφυλακτικής νησιδοστομίας-γαστροστομίας [364, 367-371].

Οι κατετήρες σίτισης μπορούν να επηρεάσουν αντιστρόφως την ποιότητα της ζωής (QOL), προκαλώντας μεταβολές στην οικογενειακή ζωή, στις διαπροσωπικές ή σεξουαλικές σχέσεις, και στις κοινωνικές δραστηριότητες [372]. Παρόλα αυτά, δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες ανακάλυψαν ότι παρά από την αρχική επιδείνωση της ποιότητας της ζωής, ασθενείς που νοσούν από καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι λάμβαναν χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία και είχαν επιλεγθεί τυχαία για να λάβουν την τροφή τους διαμέσου καθετήρων σίτισης, είχαν βελτιώσει κατά πολύ την ποιότητα της ζωής τους 6 μήνες μετά το πέρας των θεραπειών [364,368]. Λόγω του μικρού αριθμού επιστημονικών δεδομένων, η τελική απόφαση για το αν πρέπει να γίνει

ή όχι προφυλακτική χρήση καθετήρων σίτισης, πρέπει να εξατομικεύεται για το κάθε περιστατικό, λαμβάνοντας υπ' όψιν την κλινική εικόνα του κάθε ασθενούς ξεχωριστά καθώς και τις προτιμήσεις τους.

5.2 Γαστροστομία vs νηστιδοστομία vs στοματική υποστήριξη.

Η βέλτιστη μέθοδος υποστηρικτικής θρέψης δεν έχει αποδειχθεί ακόμα. Λόγω της έλλειψης καλώς διεξαγόμενων μελετών και κατ' επέκταση ισχυρών κλινικών δεδομένων, είναι αδύνατο να προβούμε σε ασφαλή συμπεράσματα αναφορικά με το εάν πρέπει να προτιμάται η σίτιση με γαστροστομία ή νηστιδοστομία (NGT). Η NGT φαίνεται να προτιμάται λιγότερο έναντι της τοποθέτησης της γαστροστομίας από τους λειτουργούς υγείας, λόγω της δυσφορίας, των αρνητικών αισθητικών παρεμβάσεων, του φόβου για τυχόν τρώση των γύρω δομών, από τον καθετήρα. Καθώς εισέρχεται στο ρουθούνι και κατέρχεται του στοματοφάρυγγα, υπάρχει υποθετική ανησυχία για πιθανή διασπορά του όγκου λόγω των χειρισμών. Παρόλα αυτά, οι αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται στο ογκολογικό συμβούλιο, μεμονωμένα για το κάθε ένα περιστατικό με την ταυτόχρονη συνεργασία του ασθενούς.

Σε μη τυχαιοποιημένες μελέτες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδυαστική θεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, η προφυλακτική θρεπτική υποστήριξη, σχετίστηκε με αύξηση του σωματικού βάρους, διατήρηση της διατροφικής κατάστασης, βελτιωμένο βιοτικό επίπεδο ζωής, λιγότερες διακοπές της θεραπείας που οφείλονται σε τοξικότητα και μικρότερη χρονική διάρκεια νοσηλείας [373-377].

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να καθορίσουν την βέλτιστη μέθοδο εντερικής σίτισης σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία [378]. Μια μεμονωμένη τυχαιοποιημένη μελέτη στην οποία συγκρίθηκε η γαστροστομία με το NGT, μελετήθηκαν ασθενείς που υποβάλλονταν ταυτόχρονα σε χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η θεραπεία ολοκληρώθηκε σύντομα, λόγω της μικρής συμμετοχής (μόνο 33 ασθενείς πληρούσαν τις προϋποθέσεις), κατέληξε στο ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά των επιπλοκών ή στην εκτίμηση-αξιολόγηση των ασθενών στην ποιότητα της ζωής τους: η σίτιση με γαστροστομία ήταν 10 φορές πιο κοστοβόρα από την NGT σίτιση, καθώς και η διάρκεια χρήσης του γαστρικού σωλήνα ήταν σημαντικά πιο μεγάλη (139 έναντι 66 ημερών) [379].

Συμπληρωματικά δεδομένα είναι διαθέσιμα από δύο αναδρομικές συγκριτικές μελέτες. Στην μία, η σίτιση με γαστροστομία θεωρήθηκε ότι ήταν καλύτερη αισθητικά, οι ασθενείς είχαν καλύτερη κινητικότητα και ποιότητα ζωής [374], ενώ η άλλη παρουσίασε ότι η θρεπτική υποστήριξη, η

οποία χορηγήθηκε διαμέσου γαστροστομίας, συνδέθηκε με μακρύτερης διάρκειας υποστήριξη (28 έναντι 8 εβδομάδων) και με περισσότερη δυσφαγία μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας [375]. Περίπου το 8 με 20 τις εκατό των μακράς διάρκειας επιζώντων εξαρτώνται από την γαστροστομία. Προϋπάρχουσες δυσκολίες στην κατάποση και εκτεταμένο στάδιο T, συσχετίζεται με παρατεταμένη εξάρτηση απ' την γαστροστομία.

Μακροπρόθεσμα η ποιότητα της ζωής των ασθενών μπορεί να επηρεασθεί από την παρατεταμένη ύπαρξη γαστροστομίας, που είναι επακόλουθη του πρωταρχικού χειρουργείου για στοματικούς και στοματοφαρυγγικούς καρκίνους [380]. Το follow-up 243 ασθενών που υποβλήθησαν σε χειρουργείο για στοματοφαρυγγικούς καρκίνους, σημειώθηκε ότι αυτοί οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν ακόμα τοποθετημένη την γαστροστομία (μέσος όρος 34 μήνες), είχαν καλύτερο βιωτικό επίπεδο σε σχέση με τους ασθενείς που τις αφαίρεσαν (μέσο όρο 7 μήνες) [372].

Τα κυριότερα προβλήματα που σχετίστηκαν με την γαστροστομία δεν ήταν ούτε η διαρροή, ούτε η θρόμβωση, ή η δυσφορία αλλά η επιρροή στην οικογενειακή ζωή, στις διαπροσωπικές σχέσεις, στις κοινωνικές δραστηριότητες και στα χόμπι. Πρέπει να σημειωθεί, ότι αυτά τα δεδομένα δεν αποδεικνύουν ότι το δυσχερές βιωτικό επίπεδο των μακροπρόθεσμα σιτιζόμενων ασθενών με γαστροστομία, οφείλεται κατ' αποκλειστικότητα στις στομίες που χρησιμοποιούνται, αλλά μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι ασθενείς με πιο εκτεταμένη νόσο (καρκίνος και/ή επιπλοκές απ' τις θεραπείες), επιβάλλεται να έχουν την γαστροστομία για περισσότερο χρόνο.

Ασθενείς οι οποίοι μπορούν να καταπιούν, εντατική στοματική θρεπτική υποστήριξη, μπορεί να παρέχει παρόμοια οφέλη με της γαστροστομίας, όπως παρουσιάζεται, από τις ακόλουθες 2 μελέτες:

- ✓ Σε μια μικρή μελέτη, ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου, τοποθετήθηκαν σε εντατική στοματική θρεπτική υποστήριξη ή με κανονική σίτιση [381]. Τοξικότητες οι οποίες συσχετίστηκαν με την διακοπή των ακτινοθεραπειών, ήταν πολύ περισσότερες σε ασθενείς που δεν λάμβαναν θρεπτική υποστήριξη (5 από τους 12 συγκριτικά με τους 0 απ' τους 11). Παρόλα αυτά, δεν αναφέρθηκαν αποτελέσματα από την ακτινοβολία.
- ✓ Σε μια άλλη μελέτη προτάθηκε η δυνατότητα δημιουργίας διαιτολογίου στην οποία 75 ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονταν σε ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου, επιλέχθηκαν τυχαία και ταξινομήθηκαν τυχαία σε αυτούς που συνέχιζαν να καταναλώνουν κανονικό φαγητό (n=25), κανονικό φαγητό αλλά έπαιρναν επιπλέον συμπληρώματα (n=25), ή σε αυτούς που έτρωγαν κανονικά [382]. Στους τρεις μήνες, ασθενείς οι οποίοι ελέγχονταν για το τι καταλάωναν, αύξησαν το ποσοστό των τροφών που επιδέχονταν από το στόμα,

ενώσω οι ασθενείς των δύο άλλων ομάδων επέστρεψαν ή έπεσαν κάτω απ'το επίπεδο αναφοράς. Η μερίδα των ασθενών η οποία ήταν ύπο την επίβλεψη διατροφολόγου, είχε το μεγαλύτερο ποσοστό βελτίωσης της ανορεξίας, της ξηροστομίας καθώς και της δυσγευσίας στους τρεις μήνες. Τα αποτελέσματα του βιωτικού επιπέδου ζωής έδειξαν μια προτίμηση στην επίβλεψη από διατροφολόγο.

5.3 Προεγχειρητική θρεπτική υποστήριξη: Υποσιτιζόμενοι ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργείο για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, μπορεί να επωφεληθούν απ'την προεγχειρητική θρεπτική υποστήριξη. Σε μία αναφορά, παράγοντες που σχετίζονται με την ανάγκη για μακρύτερης διάρκειας θρεπτική υποστήριξη, περιείχαν τους αλκοολικούς, ασθενείς οι οποίοι είχαν κάνει είτε χειρουργείο στη βάση της γλώσσας ή φαρυγγεκτομή, ή είχαν κάνει μυοδόρεια ανασυγκρότηση περυγίου (αισθητικό χειρουργείο), ή σε όσους έπρεπε να κάνουν ακτινοθεραπεία μετεγχειρητικά[383].

Τα οφέλη της ανοσοδιατροφής σε αυτή την ρύθμιση είναι αμφιλεγόμενα, όπως αποδεικνύεται από τα ακόλουθα δεδομένα:

- ✓ Σε μια διπλά τυφλή μελέτη-έρευνα, 136 ασθενείς οι οποίοι θα υποβάλλονταν σε χειρουργική εκτομή για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, ταξινομήθηκαν τυχαία για προεγχειρητική θρεπτική υποστήριξη με αργινίνη, ω-3 λιπαρά οξέα και RNA, ή με μία καθορισμένη εντερική θρεπτική formula.
- ✓ Αντιφατικά αποτελέσματα σημειώθηκαν σε μία δεύτερη μικρότερη μελέτη 49 ατόμων, οι οποίοι είχαν καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και προεγχειρητική απώλεια βάρους πάνω από το 10% του σωματικού τους βάρους, και οι οποίοι κατηγοριοποιήθηκαν τυχαία στην προκαθορισμένη μετεγχειρητική υποστήριξη με στομία, προ- και μετεγχειρητική υποστήριξη με στομία ή προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά υποστήριξη με συμπληρώματα αργινίνης[385]. Σε σύγκριση μόνο με την μετεγχειρητική υποστήριξη, προεγχειρητική εντερική υποστήριξη με ή χωρίς ενίσχυση αργινίνης, δεν βελτίωσε σημαντικά την θρεπτική κατάσταση, δεν μείωσε την επίπτωση των σημαντικών μετεγχειρητικών επιπλοκών, ούτε άλλαξε τα ποσοστά επιβίωσης.

Από την άλλη πλευρά, τα οφέλη της παρεντερικής διατροφικής υποστήριξης, δεν μπορούν να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα αναφορικά με τη στήριξη της υπόθεσης περί ενδεχόμενης ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων.

5.4 Καρκίνος οισοφάγου

Τα διατροφικά προβλήματα είναι σημαντικά σε ασθενείς με εστιασμένο καρκίνο οισοφάγου. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς, εμφανίζονται σε μία θρεπτική φάση, λίγο πριν την εκτεταμένη δυσφαγία. Κάποιος βαθμός υποθρεψίας υπάρχει σε ένα ποσοστό πάνω από το 80% στους ασθενείς αυτής της έρευνας [386,387].

Ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε συνδυασμό θεραπειών για καρκίνο οισοφάγου ή καρκίνο στην οισοφαγογαστρική εκτομή (EGJ), έχουν συχνά να λάβουν υπόψιν περισσότερες διατροφικές παραμέτρους συγκριτικά με αυτούς που υποβάλλονται μόνο σε χειρουργείο [388]. Οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας, είναι ναυτία, έμετος και διάρροια· η χρήση της ταυτόχρονης ακτινοθεραπείας συχνά προκαλεί πόνο κατά την σίτιση (οδυνοφαγία), η οποία επιδεινώνει περαιτέρω την προϋπάρχουσα δυσφαγία [389,390]. Η ίδια η υποθρεψία, μειώνει την ανοχή των ασθενών στην χημειοθεραπευτική αγωγή [391], και αποτελεί ένα σημαντικό ζήτημα μεταξύ ασθενών που είναι υποψήφιοι για οισοφαγεκτομή ακολουθούμενης από συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας [388,392,393].

Πολλοί ασθενείς οι οποίοι μπορούν να φάνε, τρέφονται κατά την αρχική τους εισαγωγή, θα απαιτήσουν κάποιου είδους θρεπτική ενίσχυση κατά την διάρκεια της θεραπείας [391,394]. Για τον λόγο αυτόν μερικά κέντρα συνηγορούν υπέρ της τοποθέτησης σωλήνων σίτισης σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία [395,396], παρόλο που δεν αποτελεί παγκόσμια πρακτική.

Άμεση αξιολόγηση και παρέμβαση από διατροφολόγο, μπορεί να αναγνωρίσει τους ασθενείς που ενέχουν κίνδυνο υποθρεψίας [397], οι οποίοι μπορούν να επωφεληθούν από την στενή θρεπτική παρακολούθηση και από τις πιθανές θρεπτικές παρεμβάσεις [396,398]. Τα διαιτητικά μέτρα από μόνα τους (τα θρεπτικά συμπληρώματα που χορηγούνται από του στόματος, τα μικρά συχνά γεύματα κατά την διάρκεια των θεραπειών με την αποφυγή, των σκληρών-τραχειών, πικάντικων ή των όξινων φαγητών), μπορεί να επιτρέψουν σε μερικούς από τους ασθενείς να διατηρήσουν την σωστή θρέψη καθ' όλη την διάρκεια της θεραπείας [386]. Ενώ, η χρήση της στοματικής χορήγησης δεν αλλάζει δραματικά τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα [399-402], απλά βελτιώνει την αύξηση βάρους μετεγχειρητικά [403,404].

Ασθενείς οι οποίοι αποτυγχάνουν να ακολουθήσουν τα συντηρητικά μέτρα, μπορεί να χρειαστούν συμπληρωματική θρεπτική υποστήριξη. Παρόλο που τα δεδομένα που υπάρχουν για να υποστηρίξουν το όφελος της συμπληρωματικής σίτισης είναι ελάχιστα, αναδρομικές μελέτες παρουσιάζουν ότι η θρεπτική υποστήριξη, μπορεί να συνδράμει στην μείωση της υψηλής θνησιμότητας που σχετίζεται με την προεγχειρητική διατροφική εξάντληση, των ασθενών που

υποβάλλονται στη νέα βελτιωμένη συνδυασμένη ακτινοθεραπεία με χημειοθεραπεία και να προλάβουν την περαιτέρω διατροφική επιδείνωση [405-407]. Σε μια αναδρομική μελέτη 30 ασθενών, οι οποίοι δεν μπορούσαν να ακολουθήσουν την διατροφή από του στόματος και οι οποίοι λάμβαναν πλήρη παρεντερική σίτιση (TPN) κατά τη διάρκεια της επικουρικής θεραπείας για οισοφαγικούς καρκίνους, οι ασθενείς που τρέφονταν διαμέσου παρεντερικής σίτισης, μπορούσαν να ανεχθούν μεγαλύτερες δόσεις χημειοθεραπείας σε σχέση με τους υπόλοιπους που τρέφονταν κανονικά και τα εγχειρητικά τους αποτελέσματα ήταν παρόμοια με των ασθενών που μπορούσαν να ακολουθήσουν κανονική σίτιση από του στόματος [400]. Τα αποτελέσματα δεν ήταν ξεκάθαρα, είτε είχαν άμεση σχέση με την παρεντερική σίτιση (TPN), ή απλά ήταν μια "αντανάκλαση" της επιλογής των ασθενών.

Παρόλο που τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν είτε βελτιωμένη αύξηση της ανοχής, ή κάποια οφέλη στον τρόπο διαβίωσης από την διατροφική υποστήριξη, δεν είχαν περιοριστεί σε υποσιτισμένους ασθενείς [399-402]. Τα οφέλη αυτά φάνηκαν όταν αυτή η παρέμβαση είχε περιοριστεί σε υποσιτισμένους ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε εκτεταμένο χειρουργείο για τον καρκίνο.

Η χρονική επιλογή για την έναρξη της θρεπτικής υποστήριξης, μπορεί να είναι ένας σχετικός παράγοντας. Πολλές μελέτες, παρείχαν υποστήριξη μόνο μετεγχειρητικά. Άλλες πάλι παρουσίασαν μια τάση προς την μείωση των βασικών μετεγχειρητικών επιπλοκών σε ασθενείς με καρκίνο στον οισοφάγο, οι οποίοι ήταν υποσιτισμένοι και λάμβαναν παρεντερική σίτιση (TPN) πριν το χειρουργείο σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν παρεντερική (TPN) ή τους χορηγήθηκε μόνο μετά το χειρουργείο [408].

5.5 Ειδικά θέματα που σχετίζονται με την εντερική θρεπτική υποστήριξη: Ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται συμπληρωματική θρεπτική υποστήριξη, η εντερική θρεπτική υποστήριξη γενικώς παρουσιάζεται ως ανώτερη της παρεντερικής σίτισης σε ασθενείς με λειτουργικό έντερο. Σε μετεγχειρητικό επίπεδο, σχετίζεται με λιγότερες επιπλοκές και πιο αποτελεσματική αλλαγή της υποθρεψίας.

Υπάρχουν κάποιες ειδικές εκτιμήσεις για την εντερική θρεπτική υποστήριξη των ασθενών οι οποίοι κάνουν θεραπείες για οισοφαγικούς καρκίνους:

- Οι περισσότερες πληροφορίες για την σίτιση μέσω καθετήρων σε ασθενείς με καρκίνο, έρχονται απ'τους ασθενείς που χρησιμοποιούν γαστροστομία. Παρόλα αυτά, οι γαστροστομίες πολλές φορές αποφεύγονται σε εγχειρισμένους ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου, λόγω του κινδύνου που ενέχει για τυχόν τραυματισμό της γαστροεπιπλοϊκής αρτηρίας, κατ'αυτόν τον

οικογένειας [412,413] . Ακόμα και κάτω από αυτές τις συνθήκες, η παρεντερική σίτιση αποτελεί την εξαίρεση και όχι τον κανόνα.

5.6.1 Κατευθυντήριες οδηγίες για την κοινωνία

Σύνδεσμοι από την κοινωνία και κατευθυντήριες οδηγίες από την κυβέρνηση ορισμένων χωρών και περιοχών ανά τον κόσμο παρέχονται ξεχωριστά.

5.6.2 Περίληψη και συστάσεις

- Η υποθρεψία συναντάται στο 40 με 80% των ασθενών με καρκίνο και είναι η κύρια αιτία θνητότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με εκτεταμένη νόσο. Είναι ιδιαίτερος συχνό σε ασθενείς με όγκους που βρίσκονται στο πεπτικό και στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Η υποθρεψία συσχετίζεται με φτωχότερη γενικότερη πρόγνωση σε πολλές κακοήθειες, καθώς και με μειωμένα οφέλη απ'τις θεραπείες που υφίστανται, αυξημένη τοξικότητα που οφείλεται στην χημειοθεραπεία και μείωση του βιωτικού επιπέδου.

Σε μερικές περιπτώσεις, η υποθρεψία μπορεί να συσχετισθεί με την αδυναμία του οργανισμού να απορροφήσει ή να προσλάβει θρεπτικά συστατικά λόγω της πρωτοπαθούς βλάβης ή της θεραπείας της, αλλά σε άλλες περιπτώσεις, αποδίδεται στην ανορεξία που σχετίζεται με τον ίδιο τον καρκίνο.

Η χρήση του όρου "υποθρεψία", δεν υποδηλώνει ότι με την κατάλληλη θρέψη θα δοθεί λύση σε όλες τις περιπτώσεις.

- Η θρεπτική υποστήριξη, μπορεί να βελτιώσει την εξέλιξη σε συγκεκριμένους ασθενείς. Παρόλα αυτά, λόγω της έλλειψης στοιχείων που αποδεικνύουν τα οφέλη της θρεπτικής υποστήριξης, η χορήγηση εντερικής και παρεντερικής σίτισης χωρίς διακρίσεις σε ασθενείς που θρέφονται σωστά ή σε ήπια-μεσαία υποσιτισμένους ασθενείς με καρκίνο, πρέπει να αποφεύγεται. Η διατροφική θρεπτική παρέμβαση από του στόματος, μπορεί να βελτιώσει κάποιες παραμέτρους της ποιότητας της ζωής των ασθενών, οι οποίοι είναι υποσιτισμένοι ή είναι οριακά στο να υποσιτιστούν, αλλά όπως φαίνεται δεν παρουσιάζουν καμία βελτίωση στον βαθμό επιβίωσης.
- Η παρεντερική και η εντερική θρεπτική υποστήριξη, μπορεί να είναι η κατάλληλη επιλογή για τους ογκολογικούς ασθενείς που έχουν τα ακόλουθα κριτήρια.
- Οι ασθενείς είτε είναι ιδιαίτερα υποσιτισμένοι ή είναι στο όριο του να γίνουν κατά τη διάρκεια των θεραπειών.
- Έχουν μία πιθανώς ιάσιμη νόσο ή έχουν μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης ελευθέρως νόσου, μετά το πέρας των θεραπειών.

Δωσμένων των αποτελεσμάτων από τις διαθέσιμες τυχαιοποιημένες μελέτες, προτείνουμε να περιορισθεί η θρεπτική υποστήριξη στις ακόλουθες περιπτώσεις (Βαθμού 1B).

- Υποσιτισμένοι ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε μεγάλα χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα.
- Κατά τη διάρκεια μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς που έχουν εκτεταμένη βλεννογονίτιδα ή που έχουν γαστρεντερικές εκδηλώσεις που οφείλονται στην εναντίωση του οργανισμού στο μόσχευμα, όταν μετά από μία μεγάλη χρονική περίοδο ανεπαρκούς στοματικής πρόσληψης προσδοκάτε.
- Κατά τη διάρκεια συνδυασμένων θεραπειών για την αντιμετώπιση των καρκίνων της κεφαλής και του τραχήλου.

Ο ρόλος της θρεπτικής υποστήριξης σε ασθενείς με τοπική εντόπιση οισοφαγικού καρκίνου, οι οποίοι υποβάλλονται σε ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία μετά από χειρουργείο, είναι λιγότερο ξεκάθαρος. Παρόλο που μερικά κέντρα συνηγορούν στην τοποθέτηση καθετήρα σίτισης σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη θεραπεία, αυτό δεν αποτελεί παγκόσμια πρακτική. Η χρήση της θρεπτικής υποστήριξης σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να αποφασίζετε κατά περίπτωση.

- Παρόλο που υπάρχει διαμάχη για το πότε η παρεντερική σίτιση ενδείκνυται, μπορεί να προσδιοριστεί σε έναν υποσιτιζόμενο ασθενή, ο οποίος υποβάλλεται σε χειρουργείο για τον καρκίνο, όπου εκεί η εντερική σίτιση δεν είναι βιώσιμη επιλογή, και όπου εκεί υπάρχει μια μεγάλη πιθανότητα, ο ασθενής να ιαθεί από την κακοήθεια ή να πετύχει να έχει ουσιαστική βελτίωση της επιβίωσής του από την θεραπεία για τον καρκίνο. Ακόμα και κάτω από αυτές τις συνθήκες, τα οφέλη της παρεντερικής σίτισης, πρέπει να ζυγιστούν με τους κινδύνους που σχετίζονται με την χρήση της.
- Υπάρχουν λίγα, εάν όχι ελάχιστα δεδομένα για την χρήση της θρεπτικής υποστήριξης σε ασθενείς με εκτεταμένο καρκίνο, που είναι τελικού σταδίου και έχουν εκτιμώμενο προσδόκιμο επιβίωσης, που υπολογίζεται από μερικές εβδομάδες έως μερικούς μήνες. Είμαστε ενάντια της ολικής παρεντερικής σίτισης σε ασθενείς σταδίου (Grade 1A). Ανάμεσα σε ασθενείς με εκτεταμένους μη-ιάσιμους καρκίνους, η ολική παρεντερική σίτιση, φαίνεται να επιλέγεται μόνο εάν ο ασθενής έχει προβλήματα θρέψης, λόγω μη-λειτουργίας κάποιου οργάνου (π.χ. σύνδρομο βραχέως εντέρου ή μη αναστρέψιμη απόφραξη) ή εάν από την άλλη μεριά έχουν προσδόκιμο επιβίωσης το οποίο προσμετράται σε πολλούς μήνες ή και χρόνια.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of head and neck cancer. In: DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2011.
2. DeVita Jr V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2011.
3. Baxi S, Fury M, Ganly I, et al. Ten years of progress in head and neck cancers. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:806-810. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773796>.
4. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at:http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed July 24,2014.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.
6. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:709-720. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10793107>.
7. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:1801-1810. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18042931>.
8. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007;356:1944- 1956. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494927>.
9. Schlecht NF, Burk RD, Adrien L, et al. Gene expression profiles in HPV- infected head and neck cancer. J Pathol 2007;213:283-293. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893858>.
10. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? Cancer 2007;110:1429-1435. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17724670>.
11. Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. Head Neck 2009;31:1393-1422. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19787782>.

12. Agalliu I, Gapstur S, Chen Z, et al. Associations of oral alpha-, beta-, and gamma-human papillomavirus types with risk of incident head and neck cancer. *JAMA Oncol* 2016. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26794505>.
13. Snow AN, Laudadio J. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2010;17:394-403. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20966645>.
14. Chen X, Gao L, Sturgis EM, et al. HPV16 DNA and integration in normal and malignant epithelium: implications for the etiology of laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28:1105-1110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327951>.
15. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:612-619. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18235120>.
16. D'Souza G, Zhang HH, D'Souza WD, et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16- positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncol* 2010;46:100-104. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20036610>.
17. Lu DJ, Luu M, Mita A, et al. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer among patients aged 70 and older: Dramatically increased prevalence and clinical implications. *Eur J Cancer* 2018;103:195-204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30268920>.
18. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30 Suppl 5:F34-54. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199965>.
19. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16086. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27905473>.
20. Thavaraj S. Human papillomavirus-associated neoplasms of the sinonasal tract and nasopharynx. *Semin Diagn Pathol* 2016;33:104-111. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26482046>.
21. Sritippho T, Chotjumlong P, Iamaroon A. Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:6193-6200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26434816>.
22. Castellsague X, Alemany L, Quer M, et al. HPV involvement in head and neck cancers: comprehensive assessment of biomarkers in 3680 patients. *J Natl Cancer Inst* 2016;108:djv403. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823521>.
23. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36:262-267. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29182497>.

24. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24-35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530316>.
25. Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:261-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18270337>.
26. Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4142-4148. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20697079>.
27. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3365-3373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24958820>.
28. Posner MR, Lorch JH, Goloubeva O, et al. Survival and human papillomavirus in oropharynx cancer in TAX 324: a subset analysis from an international phase III trial. *Ann Oncol* 2011;22:1071-1077. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21317223>.
29. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, et al. Development and validation of nomograms predictive of overall and progression-free survival in patients with oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:4057-4065. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777690>.
30. Lassen P, Eriksen JG, Hamilton-Dutoit S, et al. Effect of HPV-associated p16INK4A expression on response to radiotherapy and survival in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27:1992-1998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289615>.
31. Coordes A, Lenz K, Qian X, et al. Meta-analysis of survival in patients with HNSCC discriminates risk depending on combined HPV and p16 status. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:2157-2169. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26227616>.
32. Chung CH, Zhang Q, Kong CS, et al. p16 protein expression and human papillomavirus status as prognostic biomarkers of nonoropharyngeal head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:3930-3938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267748>.
33. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2017;123:1566-1575. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28241096>.
34. Bryant AK, Sojourner EJ, Vitzthum LK, et al. Prognostic role of p16 in nonoropharyngeal head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1393-1399. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878161>.

35. Fakhry C, Ferris RL. P16 as a prognostic biomarker for nonoropharyngeal squamous cell cancers: avatar or mirage? *J Natl Cancer Inst* 2018;110:1290-1291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29878233>.
36. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2102-2111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565003>.
37. Sinha P, Lewis JS, Jr., Piccirillo JF, et al. Extracapsular spread and adjuvant therapy in human papillomavirus-related, p16-positive oropharyngeal carcinoma. *Cancer* 2012;118:3519-3530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086669>.
38. Lassen P, Lacas B, Pignon JP, et al. Prognostic impact of HPV- associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV project. *Radiother Oncol* 2018;126:107-115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29100700>.
39. Spector ME, Gallagher KK, Light E, et al. Matted nodes: poor prognostic marker in oropharyngeal squamous cell carcinoma independent of HPV and EGFR status. *Head Neck* 2012;34:1727-1733. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247002>.
40. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol* 2013;31:543-550. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295795>.
41. Vainshtein JM, Spector ME, Ibrahim M, et al. Matted nodes: High distant-metastasis risk and a potential indication for intensification of systemic therapy in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E805-814. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914344>.
42. Amin M, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017.
43. Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:156-164. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488965>.
44. Eskander A, Irish J, Groome PA, et al. Volume-outcomerelationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system. *Laryngoscope* 2014;124:2081-2088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706437>.
45. David JM, Ho AS, Luu M, et al. Treatment at high-volume facilities and academic centers is independently associated with improved survival in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 2017;123:3933-3942. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28640546>.

46. Gourin CG, Stewart CM, Frick KD, et al. Association of hospital volume with laryngectomy outcomes in patients with larynx cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145:62-70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476965>.
47. Nocon CC, Ajmani GS, Bhayani MK. Association of facility volumewith positive margin rate in the surgical treatment of head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347018>.
48. Cohen EE, LaMonte SJ, Erb NL, et al. American Cancer Society Head and Neck Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66:203-239. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002678>.
49. Jabbour J, Milross C, Sundaresan P, et al. Education and support needs in patients with head and neck cancer: A multi-institutionalsurvey. *Cancer* 2017;123:1949-1957. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28081302>.
50. Chaukar DA, Walvekar RR, Das AK, et al. Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross-sectional survey. *Am J Otolaryngol* 2009;30:176-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410123>.
51. So WK, Chan RJ, Chan DN, et al. Quality-of-life among head andneck cancer survivors at one year after treatment--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48:2391-2408. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22579456>.
52. Smith BG, Hutcheson KA, Little LG, et al. Lymphedema outcomesin patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:284-291. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25389318>.
53. Colasanto JM, Prasad P, Nash MA, et al. Nutritional support of patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005;19:371-379. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15828552>.
54. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
55. Schnoll RA, Zhang B, Rue M, et al. Brief physician-initiated quit- smoking strategies for clinical oncology settings: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2003;21:355-365. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12525530>.
56. Gritz ER, Carr CR, Rapkin D, et al. Predictors of long-term smoking cessation in head and neck cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:261-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8318879>.
57. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases* 1970;23:455-468.Available

at:<http://www.sciencedirect.com/science/article/B7GH4-4C11F3X-9S/2/93279d36e5705e1516636407be4c3a2f>.

58. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000;110:593-602. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10764003>.

59. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:1172-1179. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12365889>.

60. Piccirillo JF. Impact of comorbidity and symptoms on the prognosis of patients with oral carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1086-1088. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979121>.

61. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2001;23:566-572. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11400245>.

62. Hall SF, Rochon PA, Streiner DL, et al. Measuring comorbidity in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2002;112:1988-1996. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439168>.

63. Hall SF, Groome PA, Rothwell D. The impact of comorbidity on the survival of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000;22:317-322. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862012>.

64. Ribeiro KC, Kowalski LP, Latorre MR. Impact of comorbidity, symptoms, and patients' characteristics on the prognosis of oral carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1079-1085. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979120>.

65. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, et al. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck* 2000;22:398-407. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10862025>.

66. Funk GF, Karnell LH, Whitehead S, et al. Free tissue transfer versus pedicled flap cost in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:205-212. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12297811>.

67. Farwell DG, Reilly DF, Weymuller EA, et al. Predictors of perioperative complications in head and neck patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:505-511. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12003580>.

68. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716>.

69. Kaplan MH, Feinstein AR. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus. *J Chronic Dis* 1974;27:387-404. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436428>.
70. Bang D, Piccirillo J, Littenberg B, et al. The Adult Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27) test: a new comorbidity index for patients with cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2000. Available at:http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=2&abstractID=367.
71. Piccirillo JF, Costas I, Claybour P, et al. The measurement of comorbidity by cancer registries. *Journal of Registry Management* 2003;30:8-14. Available at:http://oto2.wustl.edu/clinepi/PDF/Measurement_Comorbidity_Cancer_Registries.pdf.
72. Patrick D, Erickson P. Health status and health policy: quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York: Oxford University Press;1993.
73. Yueh B. Measuring and Reporting Quality of Life in Head and Neck Cancer. McLean, Virginia;2002.
74. Rogers SN, Gwanne S, Lowe D, et al. The addition of mood and anxiety domains to the University of Washington quality of life scale. *Head Neck* 2002;24:521-529. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12112548>.
75. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- H&N35. *J Clin Oncol* 1999;17:1008-1019. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10071296>.
76. Cella D. Manual for the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System (version 4). Chicago: Rush Medical Center; 1997.
77. List MA, D'Antonio LL, Cella DF, et al. The Performance Status Scale for Head and Neck Cancer Patients and the Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Scale. A study of utility and validity. *Cancer* 1996;77:2294-2301. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635098>.
78. Adelstein DJ, Ridge JA, Brizel DM, et al. Transoral resection of pharyngeal cancer: summary of a National Cancer Institute Head and Neck Cancer Steering Committee Clinical Trials Planning Meeting, November 6-7, 2011, Arlington, Virginia. *Head Neck* 2012;34:1681-1703. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23015475>.
79. Arens C. Transoral treatment strategies for head and neck tumors. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012;11:Doc05. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320057>.

80. Weinstein GS, O'Malley BW, Jr., Magnuson JS, et al. Transoral robotic surgery: a multicenter study to assess feasibility, safety, and surgical margins. *Laryngoscope* 2012;122:1701-1707. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22752997>.
81. Li RJ, Richmon JD. Transoral endoscopic surgery: new surgical techniques for oropharyngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45:823-844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22793855>.
82. Harrison L, Sessions R, Hong W. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins;2009.
83. DeVita Jr. V, Lawrence T, Rosenberg S, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2008.
84. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:536-538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490577>.
85. Byers RM. Neck dissection: concepts, controversies, and technique. *Semin Surg Oncol* 1991;7:9-13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2003186>.
86. Stringer SP. Current concepts in surgical management of neck metastases from head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)* 1995;9:547-554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8719100>.
87. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:751-758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117328>.
88. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990;12:197-203. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2358329>.
89. Candela FC, Shah J, Jaques DP, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:432-435. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317325>.
90. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer* 1990;66:109-113. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2354399>.
91. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, et al. Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol* 2006;42:14-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15979381>.

92. Schmitz S, Machiels JP, Weynand B, et al. Results of selective neck dissection in the primary management of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:437-443. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648835>.
93. Patel RS, Clark J, Wyten R, et al. Squamous cell carcinoma from an unknown head and neck primary site: a "selective treatment" approach. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1282-1287. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18086973>.
94. Sivanandan R, Kaplan MJ, Lee KJ, et al. Long-term results of 100 consecutive comprehensive neck dissections: implications for selective neck dissections. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1369-1373. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611394>.
95. Liauw SL, Mancuso AA, Amdur RJ, et al. Postradiotherapy neck dissection for lymph node-positive head and neck cancer: the use of computed tomography to manage the neck. *J Clin Oncol* 2006;24:1421-1427. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16549836>.
96. Porceddu SV, Jarmolowski E, Hicks RJ, et al. Utility of positron emission tomography for the detection of disease in residual neck nodes after (chemo)radiotherapy in head and neck cancer. *Head Neck* 2005;27:175-181. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15627258>.
97. Yao M, Smith RB, Hoffman HT, et al. Clinical significance of postradiotherapy [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in management of head-and-neck cancer-a long-term outcome report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:9-14. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930358>.
98. Lango MN, Myers JN, Garden AS. Controversies in surgical management of the node-positive neck after chemoradiation. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:24-28. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028342>.
99. Kutler DI, Patel SG, Shah JP. The role of neck dissection following definitive chemoradiation. *Oncology (Williston Park)* 2004;18:993-998;discussion 999, 1003-1004, 1007. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328894>.
100. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008;33:210-222. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559026>.
101. Sheikhabaei S, Taghipour M, Ahmad R, et al. Diagnostic accuracy of follow-up FDG PET or PET/CT in patients with head and neck cancer after definitive treatment: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:629-639. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26295652>.

102. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2016;374:1444-1454. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27007578>.
103. Mehanna H, McConkey CC, Rahman JK, et al. PET-NECK: a multicentre randomised phase III non-inferiority trial comparing a positron emission tomography-computerised tomography-guided watch-and-wait policy with planned neck dissection in the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with squamous cell head and neck cancer. *Health Technol Assess* 2017;21:1-122. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28409743/>.
104. Van den Wyngaert T, Helsen N, Carp L, et al. Fluorodeoxyglucose- positron emission tomography/computed tomography after concurrent chemoradiotherapy in locally advanced head-and-neck squamous cell cancer: the ECLYPS Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3458-3464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28854069>.
105. Suenaga Y, Kitajima K, Ishihara T, et al. FDG-PET/contrast- enhanced CT as a post-treatment tool in head and neck squamous cell carcinoma: comparison with FDG-PET/non-contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT. *Eur Radiol* 2016;26:1018-1030. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26188656>.
106. Corry J, Peters L, Fisher R, et al. N2-N3 neck nodal control without planned neck dissection for clinical/radiologic complete responders-results of Trans Tasman Radiation Oncology Group Study 98.02. *Head Neck* 2008;30:737-742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18286488>.
107. Lau H, Phan T, Mackinnon J, Matthews TW. Absence of planned neck dissection for the N2-N3 neck after chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:257-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18347249>.
108. Ong SC, Schoder H, Lee NY, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008;49:532-540. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344440>.
109. Nayak JV, Walvekar RR, Andrade RS, et al. Deferring planned neck dissection following chemoradiation for stage IV head and neck cancer: the utility of PET-CT. *Laryngoscope* 2007;117:2129-2134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921898>.
110. Abgral R, Querellou S, Potard G, et al. Does 18F-FDGPET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009;50:24-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091901>.
111. Porceddu SV, Pryor DI, Burmeister E, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck

- cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck* 2011;33:1675-1682. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22076976>.
112. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128894>.
113. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15128893>.
114. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck* 2005;27:843-850. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16161069>.
115. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1198-1205. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22749632>.
116. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1064-1072. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220295>.
117. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:999-1004. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985019>.
118. Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of the oral cavity. factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976;132:504-507. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1015542>.
119. Looser KG, Shah JP, Strong EW. The significance of "positive" margins in surgically resected epidermoid carcinomas. *Head Neck Surg* 1978;1:107-111. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/755803>.
120. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, et al. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol* 1981;107:725-729. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7316852>.
121. Feldman M, Fletcher GH. Analysis of the parameters relating to failures above the clavicles in patients treated by postoperative irradiation for squamous cell carcinomas of the oral cavity or

- oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:27-30. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7061253>.
122. Mirimanoff RO, Wang CC, Doppke KP. Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:499-504. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3972662>.
123. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:3-11. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482629>.
124. Harari PM, Harris J, Kies MS, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* 2014;32:2486-2495. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25002723>.
125. Porceddu SV, Bressel M, Poulsen MG, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: the randomized phase III TROG 05.01 trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1275-1283. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29537906/>.
126. Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, et al. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:42-51. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27265037>.
127. Gregoire V, Evans M, Le QT, et al. Delineation of the primary tumour clinical target volumes (CTV-P) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: AIRO, CACA, DAHANCA, EORTC, GEORCC, GORTEC, HKNPCSG, HNCIG, IAG-KHT, LPRHHT, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology, PHNS, SBRT, SOMERA, SRO, SSHNO, TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 2018;126:3-24. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180076>.
128. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126:25-36. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153464>.
129. Lee NY, Zhang Q, Pfister DG, et al. Addition of bevacizumab to standard chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (RTOG 0615): a phase 2 multi-institutional trial. *Lancet Oncol* 2012;13:172-180. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22178121>.
130. Stevens CM, Huang SH, Fung S, et al. Retrospective study of palliative radiotherapy in newly diagnosed head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:958-963. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950952>.

131. Porceddu SV, Rosser B, Burmeister BH, et al. Hypofractionated radiotherapy for the palliation of advanced head and neck cancer in patients unsuitable for curative treatment--"Hypo Trial". *Radiother Oncol* 2007;85:456-462. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18036689>.
132. Corry J, Peters LJ, Costa ID, et al. The 'QUAD SHOT'--a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-142. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260054>.
133. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:7-16. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10924966>.
134. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: a randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:13-20. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613816>.
135. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933-940. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14511925>.
136. Sher DJ, Adelstein DJ, Bajaj GK, et al. Radiation therapy for oropharyngeal squamous cell carcinoma: Executive summary of an ASTRO Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol* 2017;7:246-253. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428019>.
137. Barkley HT, Fletcher GH. The significance of residual disease after external irradiation of squamous-cell carcinoma of the oropharynx. *Radiology* 1977;124:493-495. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/877290>.
138. ICRU Report 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50). *Journal of the ICRU*. Bethesda, MD: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999. Available at:
139. ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Intensity Modulated Photon Beam Therapy (IMRT). *Journal of the ICRU* 2010;10. Available at:<http://jicru.oxfordjournals.org/content/10/1.toc>.
140. Garden AS, Dong L, Morrison WH, et al. Patterns of disease recurrence following treatment of oropharyngeal cancer with intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:941-947. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975604>.

141. Daly ME, Le QT, Maxim PG, et al. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: clinical outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1339-1346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19540068>.
142. Thames HD, Jr., Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:219-226. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7085377>.
143. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 1988;27:131-146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3390344>.
144. Schwaibold F, Scariato A, Nunno M, et al. The effect of fraction size on control of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:451-454. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3343152>.
145. Kim RY, Marks ME, Salter MM. Early-stage glottic cancer: importance of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 1992;182:273-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727295>.
146. Parson J. Time-dose-volume relationships in radiation therapy. In: Million R, Cassisi N, eds. *Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1994:203-243.
147. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169681>.
148. Yu E, Shenouda G, Beaudet MP, Black MJ. Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:587-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112457>.
149. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-241. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1480768>.
150. Horiot JC. [Controlled clinical trials of hyperfractionated and accelerated radiotherapy in otorhinolaryngologic cancers]. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:1247-1260; discussion 1261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9812410>.
151. Horiot JC, Bontemps P, van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head

and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111-121. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9288839>.

152. Konski AA, Winter K, Cole BF, et al. Quality-adjusted survival analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 90-03: phase III randomized study comparing altered fractionation to standard fractionation radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2009;31:207-212. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19107946>.

153. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368:843-854. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16950362>.

154. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD002026. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154350>.

155. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13:145-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261362>.

156. Haigentz M, Jr., Corry J, Stojan P, Ferlito A. Easing acceleration of head and neck chemoradiotherapy. *Lancet Oncol* 2012;13:113-115. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22261361>.

157. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta- analysis. *Lancet Oncol* 2017;18:1221-1237. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28757375>.

158. Budach W, Hehr T, Budach V, et al. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer* 2006;6:28. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16448551>.

159. Bensadoun R-J, Benezery K, Dassonville O, et al. French multicenter phase III randomized study testing concurrent twice-a-day radiotherapy and cisplatin/5-fluorouracil chemotherapy (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma: Results at 2 years (FNCLCC-GORTEC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:983-994. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16376489>.

160. Budach V, Stromberger C, Poettgen C, et al. Hyperfractionated accelerated radiation therapy (HART) of 70.6 Gy with concurrent 5- FU/Mitomycin C is superior to HART of 77.6 Gy alone in locally advanced head and neck cancer: long-term results of the ARO 95-06 randomized phase III

trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:916-924. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670541>.

161. Ang K, Zhang Q, Wheeler RH, et al. A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 5507. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5507.

162. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32:3858-3866. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366680>.

163. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:69-76. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657228>.

164. Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:93-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12504040>.

165. Bourhis J, Calais G, Lapeyre M, et al. Concomitant radiochemotherapy or accelerated radiotherapy: analysis of two randomized trials of the French Head and Neck Cancer Group (GORTEC). *Semin Oncol* 2004;31:822-826. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599861>.

166. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3582-3589. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18559875>.

167. Hartford AC, Palisca MG, Eichler TJ, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) Practice Guidelines for Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:9-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100920>.

168. Holmes T, Das R, Low D, et al. American Society of Radiation Oncology recommendations for documenting intensity-modulated radiation therapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1311-1318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616738>.

169. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised

- controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-136. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236730>.
170. Tribius S, Bergelt C. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional and 3D conformal radiotherapy in patients with head and neck cancer: is there a worthwhile quality of life gain? *Cancer Treat Rev* 2011;37:511-519. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324605>.
171. Ratko TA, Douglas GW, de Souza JA, et al. *Radiotherapy Treatments for Head and Neck Cancer Update*. Rockville (MD);2014.
172. Hunter KU, Schipper M, Feng FY, et al. Toxicities affecting quality of life after chemo-IMRT of oropharyngeal cancer: prospective study of patient-reported, observer-rated, and objective outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:935-940. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040224>.
173. Lohia S, Rajapurkar M, Nguyen SA, et al. A comparison of outcomes using intensity-modulated radiation therapy and 3-dimensional conformal radiation therapy in treatment of oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:331-337. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24557509>.
174. Kam MKM, Leung S-F, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulated radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2007;25:4873-4879. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971582>.
175. Baxi SS, Sher DJ, Pfister DG. Value considerations in the treatment of head and neck cancer: radiation, chemotherapy, and supportive care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e296-303. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857116>.
176. Schoenfeld JD, Sher DJ, Norris CM, Jr., et al. Salivary gland tumors treated with adjuvant intensity-modulated radiotherapy with or without concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:308-314. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075557>.
177. Gregoire V, Mackie TR. State of the art on dose prescription, reporting and recording in Intensity-Modulated Radiation Therapy (ICRU report No. 83). *Cancer Radiother* 2011;15:555-559. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802333>.
178. Chao KS, Majhail N, Huang CJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy reduces late salivary toxicity without compromising tumor control in patients with oropharyngeal carcinoma: a comparison with conventional techniques. *Radiother Oncol* 2001;61:275-280. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11730997>.
179. Dogan N, King S, Emami B, et al. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal-tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1480-1491. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630288>.

180. Li Y, Taylor JMG, Ten Haken RK, Eisbruch A. The impact of dose on parotid salivary recovery in head and neck cancer patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:660-669. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141973>.
181. Gregoire V, Jeraj R, Lee JA, O'Sullivan B. Radiotherapy for head and neck tumours in 2012 and beyond: conformal, tailored, and adaptive? *Lancet Oncol* 2012;13:e292-300. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748268>.
182. Galvin JM, De Neve W. Intensity modulating and other radiation therapy devices for dose painting. *J Clin Oncol* 2007;25:924-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350940>.
183. Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II--clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:374-387. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380569>.
184. Schoenfeld GO, Amdur RJ, Morris CG, et al. Patterns of failure and toxicity after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:377-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164838>.
185. Wu Q, Mohan R, Morris M, et al. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas. I: dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:573-585. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738335>.
186. Ang KK, Chen A, Curran WJ, Jr., et al. Head and neck carcinoma in the United States: first comprehensive report of the Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck Carcinoma (LORHAN). *Cancer* 2012;118:5783-5792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22569917>.
187. Guadagnolo BA, Liu CC, Cormier JN, Du XL. Evaluation of trends in the use of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer from 2000 through 2005: socioeconomic disparity and geographic variation in a large population-based cohort. *Cancer* 2010;116:3505-3512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564123>.
188. Chi A, Nguyen NP, Tse W, et al. Intensity modulated radiotherapy for sinonasal malignancies with a focus on optic pathway preservation. *J Hematol Oncol* 2013;6:4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23294673>.
189. Lee NY, de Arruda FF, Puri DR, et al. A comparison of intensity-modulated radiation therapy and concomitant boost radiotherapy in the setting of concurrent chemotherapy for locally advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:966-974. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145527>.

190. de Arruda FF, Puri DR, Zhung J, et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:363-373. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925451>.
191. Garden AS, Morrison WH, Wong P-F, et al. Disease-control rates following intensity-modulated radiation therapy for small primary oropharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:438-444. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17141972>.
192. Eisbruch A, Levendag PC, Feng FY, et al. Can IMRT or brachytherapy reduce dysphagia associated with chemoradiotherapy of head and neck cancer? The Michigan and Rotterdam experiences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:S40-42. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17848291>.
193. Wolden SL, Chen WC, Pfister DG, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for nasopharynx cancer: update of the Memorial Sloan-Kettering experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:57-62. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936155>.
194. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:981-991. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145528>.
195. Madani I, Bonte K, Vakaet L, et al. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:424-432. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755554>.
196. Eisbruch A. Reducing xerostomia by IMRT: what may, and maynot, be achieved. *J Clin Oncol* 2007;25:4863-4864. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971579>.
197. Hodge CW, Bentzen SM, Wong G, et al. Are we influencing outcome in oropharynx cancer with intensity-modulated radiotherapy? An inter-era comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1032-1041. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17967300>.
198. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: a systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008;9:367-375. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18374290>.
199. Moon SH, Cho KH, Lee CG, et al. IMRT vs. 2D-radiotherapy or 3D-conformal radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma: Survival outcome in a Korean multi-institutional retrospective study (KROG 11-06). *Strahlenther Onkol* 2016;192:377-385. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26972085>.
200. Turaka A, Li T, Sharma NK, et al. Increased recurrences using intensity-modulated radiation therapy in the postoperative setting. *Am J Clin Oncol* 2010;33:599-603. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063195>.

201. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, et al. Marginal misses after postoperative intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1423-1429. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656416>.
202. Eisbruch A, Marsh LH, Dawson LA, et al. Recurrences near base of skull after IMRT for head-and-neck cancer: implications for target delineation in high neck and for parotid gland sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:28-42. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15093896>.
203. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009;19:29-34. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19028343>.
204. Yao M, Lu M, Savvides PS, et al. Distant metastases in head-and-neck squamous cell carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:684-689. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22169673>.
205. Frank SJ, Rosenthal DI, Petsuksiri J, et al. Intensity-modulated radiotherapy for cervical node squamous cell carcinoma metastases from unknown head-and-neck primary site: M. D. Anderson Cancer Center outcomes and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1005-1010. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20207504>.
206. Traynor AM, Richards GM, Hartig GK, et al. Comprehensive IMRT plus weekly cisplatin for advanced head and neck cancer: the University of Wisconsin experience. *Head Neck* 2010;32:599-606. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19757422>.
207. Sher DJ, Thotakura V, Balboni TA, et al. Treatment of oral cavity squamous cell carcinoma with adjuvant or definitive intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e215-222. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531515>.
208. Geretschlager A, Bojaxhiu B, Crowe S, et al. Outcome and patterns of failure after postoperative intensity modulated radiotherapy for locally advanced or high-risk oral cavity squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 2012;7:175. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23088283>.
209. Gomez DR, Zhung JE, Gomez J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in postoperative treatment of oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1096-1103. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707827>.
210. Lee NY, O'Meara W, Chan K, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:459-468. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493769>.
211. Beadle BM, Liao KP, Giordano SH, et al. Reduced feeding tube duration with intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: a Surveillance, Epidemiology, and End

Results-Medicare analysis. *Cancer* 2017;123:283-293. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27662641>.

212. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:747-755. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18455324>.

213. Kocak-Uzel E, Gunn GB, Colen RR, et al. Beam path toxicity in candidate organs-at-risk: assessment of radiation emetogenesis for patients receiving head and neck intensity modulated radiotherapy. *Radiother Oncol* 2014;111:281-288. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24746582>.

214. Eisbruch A, Schwartz M, Rasch C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head-and-neck cancer: which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1425-1439. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590174>.

215. Brown PD, Foote RL, McLaughlin MP, et al. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1361-1367. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169673>.

216. Citrin D, Mansueti J, Likhacheva A, et al. Long-term outcomes and toxicity of concurrent paclitaxel and radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1040-1046. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19117692>.

217. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845-852. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182993>.

218. Awan MJ, Mohamed AS, Lewin JS, et al. Late radiation-associated dysphagia (late-RAD) with lower cranial neuropathy after oropharyngeal radiotherapy: a preliminary dosimetric comparison. *Oral Oncol* 2014;50:746-752. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24906528>.

219. Sharma J, Dougherty AH. Recurrent syncope in a cancer patient: a case report and review of the literature. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:678237. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559220>.

220. Vergeer MR, Doornaert PA, Rietveld DH, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces radiation-induced morbidity and improves health-related quality of life: results of a nonrandomized prospective study using a standardized follow-up program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1-8. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19111400>.

221. Pfister D, Cassileth B, Deng G, et al. Acupuncture for pain and dysfunction after neck dissection: Results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2565-2570. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20406930>.
222. Scarantino C, LeVeque F, Swann RS, et al. Effect of pilocarpine during radiation therapy: results of RTOG 97-09, a phase III randomized study in head and neck cancer patients. *J Support Oncol* 2006;4:252-258. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16724649>.
223. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjogren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 2002;46:748-754. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920411>.
224. Holliday EB, Frank SJ. Proton radiation therapy for head and neck cancer: a review of the clinical experience to date. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;89:292-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24837890>.
225. Zenda S, Kawashima M, Nishio T, et al. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck: a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:135-139. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20950948>.
226. Fukumitsu N, Okumura T, Mizumoto M, et al. Outcome of T4 (International Union Against Cancer Staging System, 7th edition) or recurrent nasal cavity and paranasal sinus carcinoma treated with proton beam. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:704-711. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22099036>.
227. Demizu Y, Fujii O, Terashima K, et al. Particle therapy for mucosal melanoma of the head and neck. A single-institution retrospective comparison of proton and carbon ion therapy. *Strahlenther Onkol* 2014;190:186-191. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24362502>.
228. Fuji H, Yoshikawa S, Kasami M, et al. High-dose proton beam therapy for sinonasal mucosal malignant melanoma. *Radiat Oncol* 2014;9:162. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056641>.
229. Allen AM, Pawlicki T, Dong L, et al. An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol* 2012;103:8-11. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22405807>.

230. Bhattasali O, Holliday E, Kies MS, et al. Definitive proton radiation therapy and concurrent cisplatin for unresectable head and neck adenoid cystic carcinoma: A series of 9 cases and a critical review of the literature. *Head Neck* 2016;38 Suppl 1:E1472-1480. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561041>.
231. Gunn GB, Blanchard P, Garden AS, et al. Clinical outcomes and patterns of disease recurrence after intensity modulated proton therapy for oropharyngeal squamous carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:360-367. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084653>.
232. Sio TT, Lin HK, Shi Q, et al. Intensity modulated proton therapy versus intensity modulated photon radiation therapy for oropharyngeal cancer: first comparative results of patient-reported outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:1107-1114. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27354125>.
233. Holliday EB, Kocak-Uzel E, Feng L, et al. Dosimetric advantages of intensity-modulated proton therapy for oropharyngeal cancer compared with intensity-modulated radiation: A case-matched control analysis. *Med Dosim* 2016;41:189-194. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27158021>.
234. Patel S, Kostaras X, Parliament M, et al. Recommendations for the referral of patients for proton-beam therapy, an Alberta Health Services report: a model for Canada? *Curr Oncol* 2014;21:251-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302033>.
235. Patel SH, Wang Z, Wong WW, et al. Charged particle therapy versus photon therapy for paranasal sinus and nasal cavity malignant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2014;15:1027-1038. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24980873>.
236. Romesser PB, Cahlon O, Scher E, et al. Proton beam radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol* 2016;118:286-292. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867969>.
237. Russo AL, Adams JA, Weyman EA, et al. Long-term outcomes after proton beam therapy for sinonasal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:368-376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084654>.

238. Dagan R, Bryant C, Li Z, et al. Outcomes of sinonasal cancer treated with proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:377-385. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27084655>.
239. Blanchard P, Garden AS, Gunn GB, et al. Intensity-modulated proton beam therapy (IMPT) versus intensity-modulated photon therapy (IMRT) for patients with oropharynx cancer - A case matched analysis. *Radiother Oncol* 2016;120:48-55. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27342249>.
240. Zenda S, Kohno R, Kawashima M, et al. Proton beam therapy for unresectable malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1473-1478. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961697>.
241. Santoni R, Liebsch N, Finkelstein DM, et al. Temporal lobe (TL) damage following surgery and high-dose photon and proton irradiation in 96 patients affected by chordomas and chondrosarcomas of the base of the skull. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:59-68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9588918>.
242. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 2:57-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10394399>.
243. Karam I, Poon I, Lee J, et al. Stereotactic body radiotherapy for head and neck cancer: an addition to the armamentarium against head and neck cancer. *Future Oncol* 2015;11:2937-2947. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26414213>.
244. Khan L, Tjong M, Raziee H, et al. Role of stereotactic body radiotherapy for symptom control in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2015;23:1099-1103. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294656>.
245. Ling DC, Vargo JA, Heron DE. Stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Cancer J* 2016;22:302-306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27441751>.
246. Colevas AD, Read R, Thornhill J, et al. Hypothyroidism incidence after multimodality treatment for stage III and IV squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:599-604. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597798>.

247. Tell R, Lundell G, Nilsson B, et al. Long-term incidence of hypothyroidism after radiotherapy in patients with head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:395-400. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15380571>.
248. Posner MR, Ervin TJ, Miller D, et al. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1984;94:451-454. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6708688>.
249. Cousins N, MacAulay F, Lang H, et al. A systematic review of interventions for eating and drinking problems following treatment for head and neck cancer suggests a need to look beyond swallowing and trismus. *Oral Oncol* 2013;49:387-400. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23291294>.
250. Locher JL, Bonner JA, Carroll WR, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in treatment of head and neck cancer: a comprehensive review and call for evidence-based medicine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011;35:365-374. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21527598>.
251. Langius JA, van Dijk AM, Doornaert P, et al. More than 10% weight loss in head and neck cancer patients during radiotherapy is independently associated with deterioration in quality of life. *Nutr Cancer* 2013;65:76-83. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368916>.
252. August DA, Huhmann MB, American Society for P, Enteral Nutrition Board of D. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33:472-500. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19713551>.
253. Garg S, Yoo J, Winquist E. Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a systematic review. *Support Care Cancer* 2010;18:667-677. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19582484>.
254. Rabeneck L, McCullough LB, Wray NP. Ethically justified, clinically comprehensive guidelines for percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement. *Lancet* 1997;349:496-498. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9040591>.
255. Alshadwi A, Nadershah M, Carlson ER, et al. Nutritional considerations for head and neck cancer patients: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71:1853-1860. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23845698>.

256. Dysphagia Section OCSGMAoSCiCISoOO, Raber-Durlacher JE, Brennan MT, et al. Swallowing dysfunction in cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20:433-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205548>.
257. Wilson JA, Carding PN, Patterson JM. Dysphagia after nonsurgical head and neck cancer treatment: patients' perspectives. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:767-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21746839>.
258. Tschiesner U. Preservation of organ function in head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2012;11:Doc07. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23320059>.
259. Bressan V, Bagnasco A, Aleo G, et al. The life experience of nutrition impact symptoms during treatment for head and neck cancer patients: a systematic review and meta-synthesis. *Support Care Cancer* 2017;25:1699-1712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28204992>.
260. Roe JW, Carding PN, Rhys-Evans PH, et al. Assessment and management of dysphagia in patients with head and neck cancer who receive radiotherapy in the United Kingdom - a web-based survey. *Oral Oncol* 2012;48:343-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22130454>.
261. Russi EG, Corvo R, Merlotti A, et al. Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology. *Cancer Treat Rev* 2012;38:1033-1049. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542950>.
262. Cnossen IC, de Bree R, Rinkel RN, et al. Computerized monitoring of patient-reported speech and swallowing problems in head and neck cancer patients in clinical practice. *Support Care Cancer* 2012;20:2925-2931. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22395211>.
263. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, et al. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin* 2012;62:400-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972543>.
264. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:329-336. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342066>.

265. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, Garden AS. Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head- and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1110-1120. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17398022>.
266. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 2003;66:253-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12742264>.
267. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain syndrome related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2010;116:4206-4213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564146>.
268. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med* 2017;6:2918- 2931. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29071801>.
269. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014;120:1453-1461. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24615748>.
270. Leenstra JL, Miller RC, Qin R, et al. Doxepin rinse versus placebo in the treatment of acute oral mucositis pain in patients receiving head and neck radiotherapy with or without chemotherapy: a phase III, randomized, double-blind trial (NCCTG-N09C6 [Alliance]). *J Clin Oncol* 2014;32:1571- 1577. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733799>.
271. Bar Ad V, Weinstein G, Dutta PR, et al. Gabapentin for the treatment of pain related to radiation-induced mucositis in patients with head and neck tumors treated with intensity-modulated radiation therapy. *Head Neck* 2010;32:173-177. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19572284>.
272. Langendijk JA, Doornaert P, Verdonck-de Leeuw IM, et al. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:3770- 3776. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669465>.

273. Walker MP, Wichman B, Cheng AL, et al. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. *Pract Radiat Oncol* 2011;1:142-148. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21857887>.
274. Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039-1060. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237805>.
275. Deng J, Jackson L, Epstein JB, et al. Dental demineralization and caries in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015;51:824- 831. Available at:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26198979>.
276. Duarte VM, Liu YF, Rafizadeh S, et al. Comparison of dental health of patients with head and neck cancer receiving IMRT vs conventional radiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:81-86. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145147>.
277. Murdoch-Kinch CA, Kim HM, Vineberg KA, et al. Dose-effect relationships for the submandibular salivary glands and implications for their sparing by intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:373-382. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337023>.
278. Little M, Schipper M, Feng FY, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1007-1014. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056067>.
279. Chao KS. Protection of salivary function by intensity-modulated radiation therapy in patients with head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:20-25. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917280>.
280. Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc* 2011;93:28-37. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21888251>.
281. Studer G, Glanzmann C, Studer SP, et al. Risk-adapted dental care prior to intensity-modulated radiotherapy (IMRT). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2011;121:216-229. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21534021>.
282. Ben-David MA, Diamante M, Radawski JD, et al. Lack of osteoradionecrosis of the mandible after intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer: likely

contributions of both dental care and improved dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:396-402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17321069>.

283. Schiodt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. *Support Care Cancer* 2002;10:40-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777187>.

284. Thariat J, Ramus L, Darcourt V, et al. Compliance with fluoride custom trays in irradiated head and neck cancer patients. *Support Care Cancer* 2012;20:1811-1814. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21947441>.

285. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: a retrospective analysis of Memorial Sloan-Kettering Cancer Center protocols, criteria, and end results. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1123-1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14586845>.

286. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck* 2007;29:528-536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230555>.

287. Gomez DR, Estilo CL, Wolden SL, et al. Correlation of osteoradionecrosis and dental events with dosimetric parameters in intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e207-213. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570202>.

288. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, et al. Risk factors and dose-effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1084-1091. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327914>.

289. O'Dell K, Sinha U. Osteoradionecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011;23:455-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21798443>.

290. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: a case series at a single institution. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24025531>.

291. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol* 2010;46:795-801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20843728>.

292. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1378-1386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531406>.
293. Rhodus NL, Bereuter J. Clinical evaluation of a commercially available oral moisturizer in relieving signs and symptoms of xerostomia in postirradiation head and neck cancer patients and patients with Sjogren's syndrome. *J Otolaryngol* 2000;29:28-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709169>.
294. Singh ML, Papas AS. Long-term clinical observation of dental caries in salivary hypofunction patients using a supersaturated calcium- phosphate remineralizing rinse. *J Clin Dent* 2009;20:87-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711609>.
295. Epstein JB, Schubert MM. Synergistic effect of sialagogues in management of xerostomia after radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:179-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306552>.
296. Gorsky M, Epstein JB, Parry J, et al. The efficacy of pilocarpine and bethanechol upon saliva production in cancer patients with hyposalivation following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97:190-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14970777>.
297. Johnson JT, Ferretti GA, Nethery WJ, et al. Oral pilocarpine for post- irradiation xerostomia in patients with head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;329:390-395. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326972>.
298. Dholam KP, Somani PP, Prabhu SD, Ambre SR. Effectiveness of fluoride varnish application as cariostatic and desensitizing agent in irradiated head and neck cancer patients. *Int J Dent* 2013;2013:824982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23843793>.
299. Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, Stevenson-Moore P. Effect of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:268-275. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8884824>.
300. Horiot JC, Schraub S, Bone MC, et al. Dental preservation in patients irradiated for head and neck tumours: A 10-year experience with topical fluoride and a randomized

- trial between two fluoridation methods. *Radiother Oncol* 1983;1:77-82. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6680214>.
301. Fleming TJ. Use of topical fluoride by patients receiving cancer therapy. *Curr Probl Cancer* 1983;7:37-41. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6851628>.
302. Beumer J, 3rd, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M. Postradiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes. *Head Neck Surg* 1983;6:581-586. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6629794>.
303. Shulman DH, Shipman B, Willis FB. Treating trismus with dynamic splinting: a case report. *J Oral Sci* 2009;51:141-144. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325212>.
304. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, et al. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of mastication apparatus. *Head Neck* 2008;30:622-630. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18213726>.
305. Brunello DL, Mandikos MN. The use of a dynamic opening device in the treatment of radiation induced trismus. *Aust Prosthodont J* 1995;9:45-48. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9063134>.
306. Epstein JB, Emerton S, Le ND, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* 1999;35:132-137. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10435146>.
307. Papas A, Russell D, Singh M, et al. Caries clinical trial of a remineralising toothpaste in radiation patients. *Gerodontology* 2008;25:76-88. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18485139>.
308. Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer* 2002;94:2623-2634. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173330>.
309. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al. Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:412.

310. Koretz RL, Lipman TO, Klein S, American Gastroenterological Association. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121:970.
311. Howard L. Home parenteral nutrition: survival, cost, and quality of life. *Gastroenterology* 2006; 130:S52.
312. Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34:137.
313. Lees J. Incidence of weight loss in head and neck cancer patients on commencing radiotherapy treatment at a regional oncology centre. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999; 8:133.
314. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 1980; 69:491.
315. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998; 34:503.
316. Senesse P, Assenat E, Schneider S, et al. Nutritional support during oncologic treatment of patients with gastrointestinal cancer: who could benefit? *Cancer Treat Rev* 2008; 34:568.
317. Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:936.
318. Rey-Ferro M, Castaño R, Orozco O, et al. Nutritional and immunologic evaluation of patients with gastric cancer before and after surgery. *Nutrition* 1997; 13:878.
319. Barret M, Malka D, Aparicio T, et al. Nutritional status affects treatment tolerability and survival in metastatic colorectal cancer patients: results of an AGEO prospective multicenter study. *Oncology* 2011; 81:395.
320. Salas S, Deville JL, Giorgi R, et al. Nutritional factors as predictors of response to radio-chemotherapy and survival in unresectable squamous head and neck carcinoma. *Radiother Oncol* 2008; 87:195.
321. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, et al. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer* 2000; 88:796.

322. van Eys J. Effect of nutritional status on responses to therapy. *Cancer Res* 1982; 42:747s.
323. Hammerlid E, Wirblad B, Sandin C, et al. Malnutrition and food intake in relation to quality of life in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1998; 20:540.
324. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Vidal PM, Camilo ME. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients' quality of life. *Support Care Cancer* 2004; 12:246.
325. Tian J, Chen JS. Nutritional status and quality of life of the gastric cancer patients in Changle County of China. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1582.
326. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1991; 325:525.
327. Ryu SW, Kim IH. Comparison of different nutritional assessments in detecting malnutrition among gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16:3310.
328. Kim JY, Wie GA, Cho YA, et al. Development and validation of a nutrition screening tool for hospitalized cancer patients. *Clin Nutr* 2011; 30:724.
329. August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33:472.
330. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2006; 25:245.
331. Bauer JD, Ash S, Davidson WL, et al.. Evidence-based guidelines for the nutritional management of cancer cachexia and chronic kidney disease. *Nutr Dietetics* 2006; 63:S1.
332. Robien K, Levin R, Pritchett E, et al. American Dietetic Association: standards of practice and standards of professional performance for registered dietitians (generalist, specialty, and advanced) in oncology nutrition care. *J Am Diet Assoc* 2006; 106:946.
333. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:371.

334. Elia M, Van Bokhorst-de van der Schueren MA, Garvey J, et al. Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: a systematic review. *Int J Oncol* 2006; 28:5.
335. Halfdanarson TR, Thordardottir E, West CP, Jatoi A. Does dietary counseling improve quality of life in cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *J Support Oncol* 2008; 6:234.
336. Gregg JR, Cookson MS, Phillips S, et al. Effect of preoperative nutritional deficiency on mortality after radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2011; 185:90.
337. Kathiresan AS, Brookfield KF, Schuman SI, Lucci JA 3rd. Malnutrition as a predictor of poor postoperative outcomes in gynecologic cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 284:445.
338. Garth AK, Newsome CM, Simmance N, Crowe TC. Nutritional status, nutrition practices and post-operative complications in patients with gastrointestinal cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23:393.
339. Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, et al. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 2004; 23:227.
340. Brennan MF, Pisters PW, Posner M, et al. A prospective randomized trial of total parenteral nutrition after major pancreatic resection for malignancy. *Ann Surg* 1994; 220:436.
341. Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, Goel V. Perioperative parenteral nutrition: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1987; 107:195.
342. Smith RC, Hartemink RJ, Hollinshead JW, Gillett DJ. Fine bore jejunostomy feeding following major abdominal surgery: a controlled randomized clinical trial. *Br J Surg* 1985; 72:458.
343. Müller JM, Keller HW, Brenner U, et al. Indications and effects of preoperative parenteral nutrition. *World J Surg* 1986; 10:53.
344. Müller JM, Brenner U, Dienst C, Pichlmaier H. Preoperative parenteral feeding in patients with gastrointestinal carcinoma. *Lancet* 1982; 1:68.
345. Fan ST, Lo CM, Lai EC, et al. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 331:1547.

346. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:7.
347. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 43:833.
348. Szeluga DJ, Stuart RK, Brookmeyer R, et al. Nutritional support of bone marrow transplant recipients: a prospective, randomized clinical trial comparing total parenteral nutrition to an enteral feeding program. *Cancer Res* 1987; 47:3309.
349. Charuhas PM, Fosberg KL, Bruemmer B, et al. A double-blind randomized trial comparing outpatient parenteral nutrition with intravenous hydration: effect on resumption of oral intake after marrow transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21:157.
350. Klimberg VS, Souba WW, Dolson DJ, et al. Prophylactic glutamine protects the intestinal mucosa from radiation injury. *Cancer* 1990; 66:62.
351. Buchman AL. Glutamine: commercially essential or conditionally essential? A critical appraisal of the human data. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:25.
352. Pironi L, Paganelli GM, Miglioli M, et al. Morphologic and cytoproliferative patterns of duodenal mucosa in two patients after long-term total parenteral nutrition: changes with oral refeeding and relation to intestinal resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18:351.
353. O'Dwyer ST, Smith RJ, Hwang TL, Wilmore DW. Maintenance of small bowel mucosa with glutamine-enriched parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1989; 13:579.
354. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116:821.
355. Schloerb PR, Amare M. Total parenteral nutrition with glutamine in bone marrow transplantation and other clinical applications (a randomized, double-blind study). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993; 17:407.

356. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:339.
357. Schloerb PR, Skikne BS. Oral and parenteral glutamine in bone marrow transplantation: a randomized, double-blind study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23:117.
358. Pajak TF, Laramore GE, Marcial VA, et al. Elapsed treatment days--a critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials: RTOG report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:13.
359. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998; 338:179.
360. Brockstein B, Haraf DJ, Stenson K, et al. Phase I study of concomitant chemoradiotherapy with paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea with granulocyte colony-stimulating factor support for patients with poor-prognosis cancer of the head and neck. *J Clin Oncol* 1998; 16:735.
361. Lee JH, Machtay M, Unger LD, et al. Prophylactic gastrostomy tubes in patients undergoing intensive irradiation for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:871.
362. Daly JM, Hearne B, Dunaj J, et al. Nutritional rehabilitation in patients with advanced head and neck cancer receiving radiation therapy. *Am J Surg* 1984; 148:514.
363. Hardy S, Haas K, Vanston VJ, Angelo M. Prophylactic Feeding Tubes in Head and Neck Cancers #318. *J Palliat Med* 2016; 19:1343.
364. Salas S, Baumstarck-Barrau K, Alfonsi M, et al. Impact of the prophylactic gastrostomy for unresectable squamous cell head and neck carcinomas treated with radio-chemotherapy on quality of life: Prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 2009; 93:503.
365. Nugent B, Parker MJ, McIntyre IA. Nasogastric tube feeding and percutaneous endoscopic gastrostomy tube feeding in patients with head and neck cancer. *J Hum Nutr Diet* 2010; 23:277.

366. Lewis SL, Brody R, Touger-Decker R, et al. Feeding tube use in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2014; 36:1789.
367. Chen AM, Li BQ, Lau DH, et al. Evaluating the role of prophylactic gastrostomy tube placement prior to definitive chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:1026.
368. Silander E, Nyman J, Bove M, et al. Impact of prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer: a randomized study. *Head Neck* 2012; 34:1.
369. Williams GF, Teo MT, Sen M, et al. Enteral feeding outcomes after chemoradiotherapy for oropharynx cancer: a role for a prophylactic gastrostomy? *Oral Oncol* 2012; 48:434.
370. Olson R, Karam I, Wilson G, et al. Population-based comparison of two feeding tube approaches for head and neck cancer patients receiving concurrent systemic-radiation therapy: is a prophylactic feeding tube approach harmful or helpful? *Support Care Cancer* 2013; 21:3433.
371. Kramer S, Newcomb M, Hessler J, Siddiqui F. Prophylactic versus reactive PEG tube placement in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150:407.
372. Rogers SN, Thomson R, O'Toole P, Lowe D. Patients experience with long-term percutaneous endoscopic gastrostomy feeding following primary surgery for oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2007; 43:499.
373. Marcy PY, Magné N, Bensadoun RJ, et al. Systematic percutaneous fluoroscopic gastrostomy for concomitant radiochemotherapy of advanced head and neck cancer: optimization of therapy. *Support Care Cancer* 2000; 8:410.
374. Magné N, Marcy PY, Foa C, et al. Comparison between nasogastric tube feeding and percutaneous fluoroscopic gastrostomy in advanced head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258:89.
375. Mekhail TM, Adelstein DJ, Rybicki LA, et al. Enteral nutrition during the treatment of head and neck carcinoma: is a percutaneous endoscopic gastrostomy tube preferable to a nasogastric tube? *Cancer* 2001; 91:1785.

376. Assenat E, Thezenas S, Flori N, et al. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with advanced head and neck tumors treated by combined chemoradiotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42:548.
377. Beer KT, Krause KB, Zuercher T, Stanga Z. Early percutaneous endoscopic gastrostomy insertion maintains nutritional state in patients with aerodigestive tract cancer. *Nutr Cancer* 2005; 52:29.
378. Nugent B, Lewis S, O'Sullivan JM. Enteral feeding methods for nutritional management in patients with head and neck cancers being treated with radiotherapy and/or chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD007904.
379. Corry J, Poon W, McPhee N, et al. Randomized study of percutaneous endoscopic gastrostomy versus nasogastric tubes for enteral feeding in head and neck cancer patients treated with (chemo)radiation. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008; 52:503.
380. Wanklyn P, Cox N, Belfield P. Outcome in patients who require a gastrostomy after stroke. *Age Ageing* 1995; 24:510.
381. Nayel H, el-Ghoneimy E, el-Haddad S. Impact of nutritional supplementation on treatment delay and morbidity in patients with head and neck tumors treated with irradiation. *Nutrition* 1992; 8:13.
382. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck* 2005; 27:659.
383. Schweinfurth JM, Boger GN, Feustel PJ. Preoperative risk assessment for gastrostomy tube placement in head and neck cancer patients. *Head Neck* 2001; 23:376.
384. Snyderman CH, Kachman K, Moleseed L, et al. Reduced postoperative infections with an immune-enhancing nutritional supplement. *Laryngoscope* 1999; 109:915.
385. van Bokhorst-De Van Der Schueren MA, Quak JJ, von Blomberg-van der Flier BM, et al. Effect of perioperative nutrition, with and without arginine supplementation, on nutritional status, immune function, postoperative morbidity, and survival in severely malnourished head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:323.
386. Riccardi D, Allen K. Nutritional Management of Patients With Esophageal and Esophagogastric Junction Cancer. *Cancer Control* 1999; 6:64.

387. Larrea J, Vega S, Martínez T, et al. [The nutritional status and immunological situation of cancer patients]. *Nutr Hosp* 1992; 7:178.
388. Han-Geurts IJ, Hop WC, Tran TC, Tilanus HW. Nutritional status as a risk factor in esophageal surgery. *Dig Surg* 2006; 23:159.
389. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281:1623.
390. Kassam Z, Wong RK, Ringash J, et al. A phase I/II study to evaluate the toxicity and efficacy of accelerated fractionation radiotherapy for the palliation of dysphagia from carcinoma of the oesophagus. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20:53.
391. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, et al. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995; 221:327.
392. Windsor A, Braga M, Martindale R, et al. Fit for surgery: an expert panel review on optimising patients prior to surgery, with a particular focus on nutrition. *Surgeon* 2004; 2:315.
393. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg* 1999; 134:36.
394. Stockeld D, Tennvall J, Wagenius G, et al. A Swedish study of chemoradiation in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Acta Oncol* 2001; 40:566.
395. Jenkinson AD, Lim J, Agrawal N, Menzies D. Laparoscopic feeding jejunostomy in esophagogastric cancer. *Surg Endosc* 2007; 21:299.
396. Margolis M, Alexander P, Trachiotis GD, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy before multimodality therapy in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:169.
397. Murphy PM, Modi P, Rahamim J, et al. An investigation into the current peri-operative nutritional management of oesophageal carcinoma patients in major carcinoma centres in England. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88:358.

398. Odelli C, Burgess D, Bateman L, et al. Nutrition support improves patient outcomes, treatment tolerance and admission characteristics in oesophageal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17:639.
399. Bozzetti F, Cozzaglio L, Gavazzi C, et al. Nutritional support in patients with cancer of the esophagus: impact on nutritional status, patient compliance to therapy, and survival. *Tumori* 1998; 84:681.
400. Sikora SS, Ribeiro U, Kane JM 3rd, et al. Role of nutrition support during induction chemoradiation therapy in esophageal cancer. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22:18.
401. Heslin MJ, Latkany L, Leung D, et al. A prospective, randomized trial of early enteral feeding after resection of upper gastrointestinal malignancy. *Ann Surg* 1997; 226:567.
402. Reynolds JV, Kanwar S, Welsh FK, et al. 1997 Harry M. Vars Research Award. Does the route of feeding modify gut barrier function and clinical outcome in patients after major upper gastrointestinal surgery? *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997; 21:196.
403. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements postoperatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000; 46:813.
404. Smedley F, Bowling T, James M, et al. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 2004; 91:983.
405. Takagi K, Yamamori H, Morishima Y, et al. Preoperative immunosuppression: its relationship with high morbidity and mortality in patients receiving thoracic esophagectomy. *Nutrition* 2001; 17:13.
406. Takagi K, Yamamori H, Toyoda Y, et al. Modulating effects of the feeding route on stress response and endotoxin translocation in severely stressed patients receiving thoracic esophagectomy. *Nutrition* 2000; 16:355.
407. Bower MR, Martin RC 2nd. Nutritional management during neoadjuvant therapy for esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2009; 100:82.
408. Daly JM, Massar E, Giacco G, et al. Parenteral nutrition in esophageal cancer patients. *Ann Surg* 1982; 196:203.

409. Ellrichmann M, Sergeev P, Bethge J, et al. Prospective evaluation of malignant cell seeding after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with oropharyngeal/esophageal cancers. *Endoscopy* 2013; 45:526.
410. Arends J, Zuercher G, Dossett A, et al. Non-surgical oncology - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 19. *Ger Med Sci* 2009; 7:Doc09.
411. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr* 2009; 28:445.
412. Hoda D, Jatoi A, Burnes J, et al. Should patients with advanced, incurable cancers ever be sent home with total parenteral nutrition? A single institution's 20-year experience. *Cancer* 2005; 103:863.
413. Brard L, Weitzen S, Strubel-Lagan SL, et al. The effect of total parenteral nutrition on the survival of terminally ill ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2006; 103:176.

