

# Mukozitis induciran zračenjem u bolesnika s karcinomom glave i vrata

---

**Burja Vladić, Monika**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:824462>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-02-29**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Monika Burja Vladić

**MUKOZITIS INDUCIRAN ZRAČENJEM U  
BOLESNIKA S KARCINOMOM GLAVE I  
VRATA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za oralnu medicinu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Danica Vidović Juras

Lektor hrvatskog jezika: Ana-Maria Matošević, mag. educ. philol. croat. et litt. comp.

Lektor engleskog jezika: Tomislav Mravunac, mag.philol.ang.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

(za svakog člana Povjerenstva naknadno se rukom na za to predviđeno mjesto upisuju ime i prezime, akademsko zvanje i ustanova)

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_ (upisuje se naknadno rukom)

Rad sadrži: 53 stranice

28 tablica

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvale**

*Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Danici Vidović Juras na mentorstvu i stručnom vodstvu u pisanju ovoga diplomskog rada. Također, zahvaljujem mentorici na svim prilikama, savjetima i utjehama udijeljenima tijekom studiranja!*

*Zahvaljujem doc. dr. sc. Krešimiru Gršiću, specijalistu otorinolaringologije i kirurgu glave i vrata na pomoći u izradi ovoga rada, ali i na brojnim novim vještinama i znanjima koje sam uz njegovu pomoć stekla.*

*Želim se zahvaliti i djelatnicima Zavoda za Oralnu medicinu na divnoj suradnji tijekom svih ovih godina, kao i na ljubavi koju su mi prenijeli prema oralnoj medicini.*

*Ali, bez obitelji ništa – najveći mogući „hvala“ ide njima. Mome Marku, mojoj mami, baki i djedu. Mojim kumovima, prijateljima. Nosili ste me kroz ovaj „križni put“ i vjerovali u mene onda kada ja nisam. Hvala vam i volim vas!*

*Ovaj diplomski rad posvećujem svome jedinom i najdražem tati Josipu. Znam da se neizmjereno raduješ s nama iz nekog drugog, boljeg svijeta.*

*Biram svoje bitke!*

*„Ako sam i vidio dalje od drugih, to je zato što sam stajao na ramenima divova.“*

*Isaac Newton*

# MUKOZITIS INDUCIRAN ZRAČENJEM U BOLESNIKA S KARCINOMOM GLAVE I VRATA

## SAŽETAK

**Uvod i cilj rada:** Oralni mukozitis (OM) upala je koju prate bolne ulceracije u usnoj šupljini narušavajući tako njezinu funkciju i onemogućujući osnovne radnje poput konzumiranja hrane, gutanja i govora. Javlja se u više od 95 % pacijenata zaraženih u području glave i vrata i jedna je od najteže podnošljivih nuspojava. Obično se javlja na kraju prvog tjedna radioterapije (RT) i traje nekoliko tjedana nakon prestanka terapije. Intenzitet OM-a ponekad može dovesti do prekida radioterapije.

Cilj ovog istraživanja jest utvrditi pojavnost i karakteristike OM-a kod pacijenata s karcinomom glave i vrata liječenih zračenjem, kao i uključenost stomatologa/specijalista oralne medicine u liječenju takvih pacijenata.

**Ispitanici i postupci:** Za potrebe ove studije kreiran je anketni upitnik s pitanjima koja se posredno ili neposredno odnose na problematiku OM-a. Upitnik je ispunilo 30 pacijenata s anamnezom karcinoma glave i vrata koji su bili zračeni s ili bez adjuvantne kemoterapije.

**Rezultati:** Oralni mukozitis razvilo je 22 pacijenta. Najveći broj pacijenata razvilo je treći stupanj OM-a, odnosno, mogli su konzumirati samo tekuću hranu. Najviše pacijenata razvilo ga je unutar deset dana od početka radioterapije/kemoradioterapije. Kod najvećeg broja ispitanika OM je trajao dva tjedna nakon prekida kemoterapije/radioterapije. Deset pacijenata liječilo ga je prema uputama specijalista oralne medicine, osmero prema uputama specijalista nadležnog za osnovnu bolest, a četvero ga uopće nije liječilo. Najčešće korišten lijek je gel na bazi polivinil pirolidona (Gelclair).

**Zaključak:** Iako je OM najčešća neželjena nuspojava zračenja i kemoterapije u pacijenata s karcinomom glave i vrata, stomatolozi i specijalisti oralne medicine kao najbolji poznavatelji prevencije i liječenja OM-a i dalje nisu dovoljno zastupljeni u uobičajenu sastavu onkološkog tima.

**Ključne riječi:** karcinom glave i vrata, radioterapija, kemoterapija, oralni mukozitis

# **RADIATION-INDUCED MUCOSITIS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER**

## **ABSTRACT**

**Introduction and aim of the work:** Oral mucositis (OM) occurs in more than 95% of patients irradiated in the head and neck area and is one of the most difficult to tolerate side effects. OM represents inflammation accompanied by painful ulcerations in the oral cavity, disrupting its function and preventing basic functions such as eating, swallowing, and speaking. It occurs at the end of the first week of RT and lasts for several weeks after stopping. The intensity of OM can sometimes lead to the interruption of RT.

The aim of this thesis was to determine the occurrence and characteristics of OM in patients with head and neck cancer, as well as the involvement of dentists/oral medicine specialists in the treatment of such patients.

**Respondents and procedures:** For the purposes of this thesis, a unique survey questionnaire was created with questions that are directly or indirectly related to the issue of OM. The questionnaire was completed by 30 patients with a history of head and neck cancer who were irradiated and/or receiving chemotherapy.

**Results:** 22 patients developed OM. The largest number of patients developed the third degree of OM, that is, they could only consume liquid food. The largest number of patients developed OM up to ten days after the start of radiotherapy/chemoradiotherapy. In the largest number of subjects, OM lasted for two weeks after cessation of radiotherapy/chemotherapy. Ten patients were treated by OM according to the instructions of an oral medicine specialist, eight according to the instructions of a specialist responsible for the underlying disease, and four were not treated by OM at all. The most commonly used agent is a gel based on polyvinyl pyrrolidone (Gelclair).

**Conclusion:** Although OM is the most common unwanted side effect of radiation and chemotherapy in head and neck cancer, dentists and oral medicine specialists, as the best experts in the prevention and treatment of OM, are still not sufficiently involved in the oncology team.

Key words: Head and Neck cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Oral mucositis

# Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. KARCINOMI GLAVE I VRATA</b> .....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Rizični čimbenici .....	3
1.1.3. Dijagnostika i liječenje.....	5
<b>1.2. ORALNI MUKOZITIS</b> .....	8
1.2.1. Definicija oralnog mukozitisa .....	8
1.2.2. Etiopatogeneza oralnog mukozitisa .....	8
1.2.3. Klinička slika .....	9
1.2.4. Pregled preventivnih i terapijskih postupaka .....	10
<b>2. MATERIJALI I METODE</b> .....	12
2.1 Hipoteza i ciljevi rada .....	13
2.2. Ispitanici i način prikupljanja podataka .....	13
2.3. Upitnik .....	13
<b>3. REZULTATI</b> .....	15
<b>4.RASPRAVA</b> .....	26
<b>5. ZAKLJUČAK</b> .....	35
<b>6. LITERATURA</b> .....	37
<b>7. ŽIVOTOPIS</b> .....	45
<b>PRIVITAK 1 – ANKETNI UPITNIK</b> .....	47



Popis kratica

AJCC/UICC = eng. *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*, hrv. Unija za međunarodnu kontrolu karcinoma / Američki zajednički odbor za karcinom

DNA = deoksiribonukleinska kiselina

EBV = Epstein-Barr virus

HNSCC = eng. *head and neck squamous cell cancer*, hrv. karcinom pločastih stanica glave i vrata

HPV = humani papiloma virus

IL = interleukini

IMRT = eng. *intensity modulated radiation therapy*, hrv. Radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta

INHANCE = eng. *International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*, hrv. Internacionalni konzorcij za epidemiologiju karcinoma glave i vrata

Itd. = i tako dalje

KEP = karijes, ekstrakcija, plomba

LoE= eng. *Level of evidence*, hrv. razina dokaza

MASCC/ISOO = eng. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society for Oral Oncology*, hrv. Multinacionalno udruženje za potpurnu skrb kod karcinoma / Međunarodno društvo za oralnu onkologiju

MTD = multidisciplinarni tim

NSAID = eng. *non steroidal antiinflammatory agents*, hrv. nesteroidni protuupalni lijekovi

OM = oralni mukozitis

OPML = oralne potencijalno maligne lezije

ROS = eng. *radical oxygen species*, hrv. slobodni kisikovi radikali

SES= socioekonomski status

TNM = tumor, limfni čvor, metastaze

TNF alfa = eng. *tumor necrosis factor alfa*, hrv. faktor tumorske nekroze alfa

QoL = eng. *quality of life*, hrv. kvaliteta života

## **1. UVOD**

U maligne tumore glave i vrata ubrajaju se tumori gornjeg aerodigestivnog sustava – usna i usna šupljina, orofarinks, nazofarinks, hipofarinks, grkljan, žlijezde slinovnice, nosna šupljina i sinusi (1). Većina karcinoma glave i vrata potječe od epitela sluznice usne šupljine, ždrijela i grkljana i poznati su pod zajedničkim nazivom „karcinom pločastih stanica glave i vrata“ (eng. *head and neck squamous cell carcinoma* – HNSCC). Liječenje uz druge terapijske mogućnosti kao što su kirurško liječenje i adjuvantna kemoterapija često uključuje i zračenje. Zračenje glave i vrata praćeno je neželjenim posljedicama od kojih je OM među najteže podnošljivima. Najkompetentniji za prevenciju i liječenje OM-a su doktori dentalne medicine, naročito specijalisti oralne medicine. Postoje preporučeni protokoli za prevenciju i liječenje OM-a, kao i sastav tima koji bi trebao sudjelovati u zbrinjavanju OM-a. Međutim, postavlja se pitanje kako se zbrinjavanje OM-a zapravo provodi u praksi.

## **1.1. KARCINOMI GLAVE I VRATA**

### **1.1.1. Epidemiologija**

Karcinom glave i vrata spada u šesti najčešći maligni karcinom čovječanstva. Godišnje u svijetu oboli više od 800 000 ljudi, od kojih bolesti podlegne više od 400 000. Najnoviji podaci pokazuju da je u Europi 2020. dijagnosticiran 158 581 slučaj. Godine 2020., u Republici Hrvatskoj dijagnosticirano je oko 1 000 karcinoma glave i vrata, od kojih je broj smrtnih ishoda bio 476. Pojavnost ove skupine karcinoma pokazuje intenzivan rast, stoga se do 2030. godine očekuje porast od čak 30 % (1,08 milijuna godišnje na svjetskoj razini) (3). Muškarci imaju dva do četiri puta veći rizik za razvoj tumora od žena. Srednja dob dijagnoze tumora koji nije povezan s HPV virusom je 66 godina, dok je srednja dob dijagnoze za rak orofarinksa povezanog s HPV-om 53 godine (4). U približno 30 do 40 % bolest se otkrije u ranijim stadijima (stadij I i II) te je u tim slučajevima bolest moguće izliječiti samo operacijom ili samo radioterapijom. Oba modaliteta pružaju dugoročno preživljavanje, odnosno, stopu preživljavanja od 70 – 90 % unutar 5 godina, kao i dobru kvalitetu života. Izbor modaliteta ovisi o anatomskoj dostupnosti. U više od 60 % pacijenata s karcinomom glave i vrata, bolest je dijagnosticirana u kasnijim stadijima (stadij III i IV), karakteriziranima opsežnim tumorom i

lokoregionalnom invazijom u regionalnim limfnim čvorovima i susjednim strukturama. Ovaj stadij nosi i visok rizik od lokalnih recidiva i udaljenih metastaza, kao i lošiji postotak petogodišnjeg preživljavanja (petogodišnje ukupno preživljavanje je <50 %) (5). Osim smrti izravno uzrokovanih HNSCC-om, pacijenti koji su preživjeli ovaj karcinom nalaze se na drugom mjestu po stopi samoubojstava osoba koje su preboljele karcinom (63,4 slučajeva na 100 000 osoba), odmah nakon pacijenata s karcinomom gušterače (86,4 slučajeva na 100 000 osoba), dok je stopa poprilično niža kod pacijenata koji su preživjeli druge karcinome (23,6 slučajeva na 100 000 osoba). Psihološki stres i ugrožena kvaliteta života (QoL) vjerojatno su ključni za tolik broj samoubojstva (2).

### **1.1.2. Rizični čimbenici**

#### **1.1.2.1. Duhanski dim i cigarete**

Pušenje se smatra jednim od najrizičnijih čimbenika za razvitak karcinoma u području glave i vrata. Prema nekim istraživanjima, gotovo 90 % karcinoma usne šupljine u muškaraca povezuje se s prekomjernom uporabom cigareta, dok se kod žena radi o 60 % slučajeva. Podjednaka je učestalost i karcinoma larinksa koji je također povezan s prekomjernom konzumacijom duhanskih proizvoda (oko 80 %). Do danas je opisano više od 70 poznatih kancerogena koji se nalaze u dimu cigarete. Najviše su proučavani nitrozamini specifični za duhan i policiklički aromatski ugljikovodici s obzirom na izloženost i karcinogenost. Patofiziologija oralnog karcinoma odvija se tako da navedeni kancerogeni prodiru u sluznicu, vežu se za staničnu DNA i posljedično uzrokuju njezino oštećenje. Akumulirano izlaganje kancerogenima s vremenom će dovesti do maligne transformacije i posljedičnog nastanka oralnog karcinoma. Učinak danas sve prisutnijih elektroničkih cigareta na rizik nastanka karcinoma glave i vrata trenutno je nepoznat i bit će vidljiv tek u narednim desetljećima (4, 6).

#### **1.1.2.2. Alkohol**

Alkohol je drugi najčešći uzrok nastanka karcinoma glave i vrata, no mehanizam povezanosti alkohola i nastanka karcinoma nije u potpunosti razjašnjen. Brojne studije pokušale su rasvijetliti

ovu povezanost uz pomoć nekoliko teorija. Acetaldehid sprječava sintezu i popravak DNA, može se direktno vezati za molekulu DNA i u konačnici dovesti do apoptoze. Zanimljiva je i teorija oksidacije etanola u acetaldehid posredovanjem bakterija u usnoj šupljini, a koncentracija acetaldhida je deset do sto puta veća u slini nego u krvi zbog opetovanog izlučivanja putem odvodnih kanala žlijezda slinovnica. Acetaldehid također smanjuje metilaciju DNA, što dovodi do promjena u ekspresiji onkogenih i tumorsupresorskih gena. Etanol je otapalo za kancerogene iz duhanskog dima, što olakšava njihov prolazak u sluznicu usne šupljine. Potonjom teorijom mogao bi se objasniti sinergistički učinak uzimanja alkohola i cigareta (7,8). Međunarodni epidemiološki konzorcij za karcinome glave i vrata (*International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium – INHANCE*) 2004. godine zaključilo je da je sinergistički učinak alkohola i cigareta odgovoran za 64 % karcinoma usne šupljine, 72 % faringealnog karcinoma i 89 % laringalnog karcinoma (4). Velik broj ljudi uz alkoholna pića konzumira i duhanske proizvode. Istraživanja pokazuju kako je kancerogeni učinak zajedničkog djelovanja alkohola i duhana veći od njihova pojedinačna djelovanja (4).

#### 1.1.2.3. Virusni čimbenici

Učestalost karcinoma orofarinksa povezanog s infekcijom humanim papiloma virusom (HPV) raste te je trenutno najčešći zloćudni tumor povezan s HPV-om u Sjedinjenim Američkim Državama. Ovaj tip karcinoma najčešće nije povezan s rizičnim čimbenicima kao što su pušenje i alkohol. Osim HPV-a, postoji i povezanost karcinoma orofarinksa s Epstein-Barr virusom (EBV) (9).

#### 1.1.2.4. Ostali čimbenici

Važan čimbenik za razvitak karcinoma u području glave i vrata jest izloženost kancerogenim zagađivačima zraka, uključujući organske i anorganske kemikalije, kao i čestice zagađenog zraka, osobito u zemljama s izraženijim onečišćenjem zraka poput Indije i Kine (10). Iako su konzumacija

duhana i alkohola čimbenici visokog rizika koji se geografski najviše pojavljuju, u Indiji i Aziji često se upotrebljavaju i betel oraščići koji se povezuju s visokim rizikom od nastanka oralnog karcinoma. Betel oraščić je sredstvo za žvakanje koje se sastoji od ploda palme areka umotanog u lišće betela. Istraživanja pokazuju povezanost konzumacije ove vrste orašastog ploda s karcinomom gingive i obrazne sluznice (11). Upravo je uporaba ove vrste orašastih proizvoda povezana s posebno visokim stopama raka usne šupljine u Indiji (prvi i četvrti najčešći karcinom u Indijaca) (2). *Maté*, piće nalik na čaj koji se često upotrebljava u Južnoj Americi, proizvodi se od biljke *Ilex paraguariensis*. Osim pozitivnog učinka na mineralizaciju kosti, osobito tijekom menopauze, istraživanja pokazuju kako je konzumacija ove vrste pića povezana s karcinomom larinksa i jednjaka. Studija također navodi kako učinak *Ilex paraguariensis* ne pokazuje kancerogenost, no postoji teorija kako ova biljka pomaže pri otapanju kancerogenih tvari (12). Oralne potencijalno maligne lezije (OPML) skupina su oralnih stanja i bolesti koje mogu prethoditi nastanku karcinoma. U tu skupinu spadaju leukoplakija, eritroplakija, submukozna fibroza, *lichen planus*, diskoidni eritematozni lupus, aktinička keratoza (ograničeno samo na usnu), bulozna epidermoliza, kongenitalna diskeratoza, kronična infekcija *Candidom albicans*. No većina se OPML-a ipak neće razviti u karcinom (13).

Ostali čimbenici rizika uključuju lošu oralnu higijenu, prehranu s manjkom vlakana i vitamina te niži socioekonomski status (2). Karcinom usne ponajviše je povezan sa štetnim UVB zrakama. Onkogeni uloga oralnog mikrobioma, upale sluznice te kronične traumatske lezije oralne sluznice uzrokovane oštrim bridovima, ispunima i neadekvatnim protetskim nadomjescima dobili su sve veću pozornost u nekoliko kliničkih i znanstvenih studija. (13).

### **1.1.3. Dijagnostika i liječenje**

#### 1.1.3.1. TNM klasifikacija

Svaki tumor glave i vrata ima svoju zasebnu klasifikaciju. U ovome će se radu radi jednostavnosti prikazati klasifikacija oralnog karcinoma pomoću tablica preuzetih iz 8. izdanja *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* (14).

T= veličina tumora

N= prisutnost regionalnih metastaza u limfnim čvorovima vrata

M= prisutnost udaljenih metastaza

Tablica 1. *TNM klasifikacija oralnog karcinoma*

USNA ŠUPLJINA	
<b>T1</b>	≤ 2 cm i DOI* ≤ 5mm
<b>T2</b>	≤ 2 cm i DOI 5 – 10 mm ili 2-4 cm i DOI ≤ 10 mm
<b>T3</b>	> 4 cm ili DOI > 10 mm
<b>T4</b>	<b>T4a:</b> <u>usna</u> – kortikalis, donji alveolarni živac, dno usne šupljine, koža <u>usna šupljina</u> – kortikalis ili koža <b>T4b:</b> Lubanjaska osnovica, žvačni prostor, pterigoidni nastavci ili unutarnja karotidna arterija
* DOI – depth of invasion = dubina invazije – mjereći od zrnatog sloja stanica normalnog epidermisa do baze tumora.	
površinska erozija kosti ili alveole kod karcinoma gingive nije dovoljna za klasifikaciju u T4a.	

N KLASIFIKACIJA	
(sve lokalizacije osim nazofarinksa i orofarinksa p16+)	
<b>NO</b>	nema metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
<b>N1</b>	ipsilateralni limfni čvor ≤ 3 cm, bez ENE*
<b>N2</b>	<b>N2a</b> – ipsilateralni limfni čvor > 3cm ≤ 6 cm, bez ENE <b>N2b</b> – više ipsilateralnih limfnih čvorova ≤ 6 cm, bez ENE <b>N2c</b> – bilateralni ili kontralateralni limfni čvor ≤ 6cm, bez ENE
<b>N3</b>	<b>N3a</b> – limfni čvor > 6 cm, bez ENE <b>N3b</b> – jedan ili više limfnih čvorova sa ENE
* ENE – ektranodalna ekstenzija bolesti – zahvaćenost kože ili invazija mekog tkiva sa dubokom fiksacijom / zahvaćenost muskulature ili okolnih struktura ili klinički znakovi zahvaćenosti živaca.	



M KLASIFIKACIJA	
<b>MO</b>	Nema udaljenih metastaza
<b>M1</b>	Prisutne su udaljene metastaze

#### 1.1.3.2. Mogućnosti liječenja karcinoma glave i vrata

Terapija zračenjem, kirurško uklanjanje i kemoterapija tri su glavna modaliteta liječenja karcinoma glave i vrata. Kemoterapija se često upotrebljava kao dodatan ili adjuvantni, tj. pomoćni tretman. Optimalna kombinacija triju modaliteta liječenja za bolesnika s određenim karcinomom glave i vrata ovisi o mjestu karcinoma i stadiju bolesti. Općenito, bolesnici s ranim stadijem (stadij I. i II.) liječe se jednom primarnom terapijom, zračenjem ili kirurškim putem. Bolesnici s uznapredovalim karcinomom često se, uz kirurško liječenje, liječe kemoterapijom i terapijom zračenjem. Ako je tumor opsežan, prvo se primjenjuje radioterapija kako bi se tumor pokušao smanjiti, nakon čega može uslijediti i kirurško uklanjanje tumora (1).

3D-konformalna radioterapija upotrebljava trodimenzionalne snimke za zračenje ciljanog tkiva uz poštedu okolnog zdravog tkiva. Jedan od oblika trodimenzionalne konformalne radioterapije je i IMRT (engl. *Intensity Modulated Radiation Therapy*). Ova vrsta zračenja ima dvije prednosti – mogućnost mijenjanja intenziteta doze zračenja tijekom radioterapije te uporaba posebnog računalnog programa koji kreira plan zračenja na osnovi informacija o mogućoj dozi i njezinoj distribuciji. U korištenju IMRT radioterapije prijavljeno je manje akutnih i kroničnih nuspojava u usporedbi s ostalim metodama zračenja (1). Konvencionalna radioterapija sastoji se od zračenja energijom od 2 Gy po frakciji 5 dana u tjednu tijekom 7 tjedana do ukupne količine od 70 Gy. Za vrijeme liječenja javljaju se akutne i kronične nuspojave, a najteže podnošljiva nuspojava je oralni mukozitis (15).

## **1.2. ORALNI MUKOZITIS**

### **1.2.1. Definicija oralnog mukozitisa**

Oralni mukozitis (OM) jest ulcerozna upala sluznice koja se pojavljuje u pacijenata s karcinomom glave i vrata koji se liječe radioterapijom s ili bez adjuvantne kemoterapije, kao i kod pacijenata podvrgnutih transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica. Teži oblici uključuju bolne ulceracije unutar usne šupljine narušavajući njezinu funkciju i onemogućavajući katkad pacijenta u govoru i konzumiranju hrane. Obično se javlja na kraju prvog tjedna terapije, a traje nekoliko tjedana nakon njezina prekida. Intenzitet OM-a ponekad može dovesti do prekida radioterapije. Još uvijek ne postoji lijek za potpunu prevenciju ili jednostavno liječenje OM-a, stoga je liječenje i dalje simptomatsko. Pravovremena intervencija stomatologa prije početka zračenja dokazano smanjuje intenzitet OM-a (15).

### **1.2.2. Etiopatogeneza oralnog mukozitisa**

Zračenje najčešće slijedi nakon operativnog zahvata, a može se primjenjivati samostalno ili zajedno s kemoterapijom. Najveći broj pacijenata prima količinu zračenja između 60 – 70 Gy, raspodijeljenu tijekom 5 tjedana tako da je dnevna doza zračenja 2 Gy (16). Premda mukozitis može zahvatiti cijelu sluznicu gastrointestinalnog trakta, sluznica usne šupljine najpodložnija je učinku zračenja i kemoterapeutika (17). Čimbenici koji pogoduju lakšem razvoju OM-a su visoka mitotska aktivnost stanica oralne sluznice (18), kompleksna oralna mikroflora koja kompromitira cijeljenje rana, kao i svakodnevna mikrotraumatizacija oralne sluznice tijekom žvakanja i govora (16, 19).

Razvoj mukozitisa kompleksan je i dinamičan proces koji se odvija kroz pet faza prema Sonisu: početna faza, odgovor na primarno oštećenje, pojačavanje signala, pojava ulceracija i cijeljenje (20). Početna faza nastupa odmah nakon početka zračenja ili kemoterapije. Obje metode liječenja su neselektivne što znači da, osim što djeluje na zloćudne stanice, uzrokuje izravno oštećenje DNA zdravih stanica i posljedičnu apoptozu bazalnog i suprabazalnog epitelnog sloja. Uslijed toga, formiraju se radioaktivni slobodni radikali i reaktivni kisikovi spojevi (engl. *Reactive Oxygen Species* – ROS) koji uzrokuju ometanje normalne replikacije DNA. Slijedi odgovor na primarno oštećenje, oštećenje DNA i stvaranje ROS-a koje pak dovodi do niza međudjelujućih bioloških događaja aktiviranjem različitih transkripcijskih faktora, među kojima je nuklearni faktor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) najviše istražen. NF- $\kappa$ B će inducirati ekspresiju različitih proupalnih gena, uključujući one koji kodiraju proupalne citokine (npr. IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ ), što dovodi do progresije upale, odnosno, mukozitisa. Nastupa faza amplifikacije, tj. pojačavanja signala aktivacije transkripcijskih faktora, što rezultira stvaranjem većeg broja proupalnih citokina čime destrukcija tkiva dodatno napreduje. Zatim slijedi stadij ulceracije u kojem sluznica gubi integritet i nastaju bolne lezije i kliničke manifestacije OM-a postaju očite (20, 21). Narušava se kontinuitet sluznice zbog čega mikroorganizmi slobodno prolaze u submukozni sloj. Ovakva kolonizacija bakterija dovodi do sekundarnih infekcija i dodatne proizvodnje proupalnih citokina. U ovoj fazi, pacijent osjeća izrazitu bol. Također, postoji i rizik od sustavnih infekcija poput sepse. Nakon prestanka zračenja ili kemoterapije nastupa faza cijeljenja koja rezultira obnovom sluzničnog epitela (20-22).

### 1.2.3. Klinička slika

OM, kao i ostale oralne komplikacije, ovisan je o dozi zračenja i pojavljuje se kada su one veće od 45 Gy. Intenzitet komplikacija najviše ovisi o volumenu ozračenog tkiva i lokalizaciji, ukupnoj dozi zračenja, veličini i broju frakcija zračenja, dobi i općem stanju pacijenta te adjuvantnoj primjeni kemoterapije. Prvi klinički znakovi OM-a uzrokovanog radioterapijom javljaju se već na kraju prvog tjedna zračenja u obliku bijelih mrlja na sluznici. U trećem tjednu zračenja započinje razvoj lokaliziranih ulceracija koje su prekrivene fibrinskim pseudomembranama, a koje su sklone sekundarnim infekcijama. OM svoj vrhunac doživljava na kraju zračenja (oko šestog ili sedmog tjedna) i traje još 2 – 4 tjedna nakon prekida terapije kada postupno dolazi do poboljšanja (15). Stupanj mukozitisa kod liječenja kemoterapijom/kemoradioterapijom ovisi o vrsti antineoplastika, terapijskom postupku, trajanju terapije i prethodnoj izloženosti usne šupljine toksičnim agensima.

OM će se pojaviti ranije u bolesnika na kemoterapiji nego u bolesnika na radioterapiji i češće će zahvaćati nekeratinizirane sluznice. OM doseže vrhunac 7 – 10 dana nakon kemoterapije kada eritem prelazi u ulceracije, što predstavlja i najbolnije razdoblje za pacijenta. OM se postupno povlači unutar 2 – 3 tjedna nakon prestanka kemoterapije (23).

Među mnoštvom ljestvica za procjenu intenziteta OM-a, zbog svoje jednostavnosti i lake primjenjivosti, najčešće se upotrebljava ljestvica Svjetske zdravstvene organizacije. Stupnjevanje mukozitisa prema toj ljestvici temelji se na kliničkom nalazu sluznice i funkcionalnom statusu/mogućnosti konzumiranja hrane. Postoje četiri stupnja mukozitisa: I. (blagi) – eritem i edem sluznice; II. (umjereni) – eritem i ulceracije, pacijent može jesti krutu hranu; III. (izraziti) – ulceracije, pacijent može jesti tekuću, ali ne i krutu hranu; IV. (životno ugrožavajući) – pacijent je na parenteralnoj prehrani (24).

#### **1.2.4. Pregled preventivnih i terapijskih postupaka**

Još uvijek ne postoji lijek ili sredstvo kojim bi se u potpunosti spriječio i/ili lako izliječio OM. Stoga liječenje OM-a ostaje simptomatsko, usmjereno na ublažavanje boli, sprječavanje infekcije oralnih lezija i održavanje normalne funkcije usne šupljine. OM je najteže podnošljiva nuspojava onkološkog liječenja zbog koje mnogi bolesnici odgađaju ili prekidaju liječenje. Stoga ne čudi da OM dobiva mnogo pozornosti u znanstvenim i stručnim krugovima u čijem su centru pozornosti onkološki bolesnici. Jedna od njih je i krovna međunarodna udruga za potpurnu skrb karcinoma (Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) i međunarodno društvo za oralnu onkologiju (International Society of Oral Oncology (ISOO)). MASCC/ISOO prvi su put izdali smjernice za liječenje mukozitisa 2004. godine, a ažurirali ih 2009., 2014. i 2020. godine. Smjernice su sažetak najboljih dostupnih znanstvenih dokaza uobličeni za praktičnu kliničku uporabu. Cilj MASCC/ISOO smjernica jest pružiti kliničarima preporuke za liječenje i prevenciju OM-a temeljene na jakim kliničkim dokazima. MASCC/ISOO preporučuje ili predlaže (ovisno o razini potkrijepljenih dokaza – Level of Evidence (LoE)) intervencije za sprječavanje ili liječenje OM-a kod određene populacije pacijenata (16). Prije početka zračenja, svaki pacijent trebao bi stomatološku pripremu. Stomatolog će pacijenta pripremiti na sve moguće nuspojave uzrokovane

zračenjem, a posebice na OM s obzirom na to da se često pojavljuje i da ga pacijenti najteže podnose. Isto tako, zračenju valja pristupiti s potpuno saniranom usnom šupljinom zbog potencijalnih infekcija koje bi mogle ugroziti liječenje primarne bolesti, ali i zbog komplikacija koje mogu nastati nakon prestanka zračenja i biti prisutne čitavog života (25). Svaki nepravovremeno i nevaljano liječeni zub prije ili kasnije može dovesti do ekstrakcije. Kod pacijenata zračenih u području glave i vrata postoji i znatan rizik (50%) za nastanak osteoradionekroze zbog manipulacije u području alveolarne kosti tijekom ekstrakcije. Rizik je doživotan jer zbog zračenja dolazi do hipoksije i ireverzibilnog propadanja krvnih žila i kosti. Osteoradionekroza spada u kronične komplikacije zračenja u području glave i vrata, a spada i u životno ugrožavajuća stanja jer može dovesti do nastanka sepse sa smrtnim ishodom (15). Kod pacijenata koji su razvili OM najbitnija je svakodnevna higijena usne šupljine i tvrdih zubnih tkiva mekim četkicama te neabrazivnim pastama s fluoridima u koncentraciji od 1000 do 1500 ppm-a (26). Ako pacijent uslijed jačeg intenziteta OM-a ne može upotrebljavati četkice, dovoljno je usta i tvrda zubna tkiva očistiti gazom natopljenom fiziološkom otopinom. Preporučuje se i svakodnevna uporaba interdentalnih četkica i konca, no njih je zbog krvarenja potrebno izbjegavati kod pacijenata čiji je broj trombocita manji od  $40 \times 10^9/L$  (27). Topikalna sredstva poput benzidamin hidroklorida, koji djeluje lokalno na proupalne čimbenike, posjeduje analgetska i anestetička svojstva i danas je u širokoj primjeni kod bolesnika s OM-om (28). Gel na bazi polivinil pirolidona upotrebljava se za zaštitu ogoljelih živčanih vlakana (29). Osim navedenih sredstava, u prevenciji i zbrinjavanju oralnog mukozitisa koriste se i terapije laserima niske razine ili fotobiomodulacija (eng. LLLT – *low level laser therapy*) (30), krioterapija ili terapija hladnoćom (31), opioidni topikalni anestetici (32) te prirodna sredstva na bazi meda i kurkume (16, 33). Djelovanje svakog preparata detaljnije je opisano u raspravi. Nužno je provoditi svakodnevnu topikalnu fluoridaciju nanošenjem gela s 1 % natrij-fluorida u individualno izrađenim udlagama ili nanošenjem gela pomoću vatiće na svaki zub. Važno je i redovito kontrolirati plak otopinama na bazi klorheksidina dva puta dnevno. Ako se razviju sekundarne infekcije, najčešće su povezane s *Candidom albicans* te se tretiraju lokalno antimikoticima poput nistatina ili mikonazola (34).

## **2. MATERIJALI I METODE**

## **2.1 Hipoteza i ciljevi rada**

Hipoteze ovog istraživanja su da se prevenciji mukozitisa pravodobno ne pridaje dovoljno važnosti, da doktori dentalne medicine često nisu dio onkološkog tima koji skrbi o bolesnicima koji se pripremaju za zračenje glave i vrata te da se mukozitis ne liječi u skladu s relevantnim smjernicama.

Cilj ovog istraživanja jest prikupiti i analizirati podatke o iskustvu s mukozitisom bolesnika liječenih zračenjem glave i vrata, njegovoj pojavnosti, karakteristikama, načinu liječenja, popratnoj njezi usne šupljine te uključenosti doktora dentalne medicine u cjelokupnu skrb pacijenata zračenih u području glave i vrata. Nadalje, cilj je dobivene rezultate ove retrospektivne studije usporediti s podacima iz dostupne relevantne literature i ustanoviti ključne točke koje zahtijevaju intervenciju kako bi skrb o mukozitisu bila pravodobna i stručna.

## **2.2. Ispitanici i način prikupljanja podataka**

U ovom pilot istraživanju sudjelovalo je 30 ispitanika/pacijenata zračenih u području glave i vrata zbog planocelularnog karcinoma glave i vrata. Dio uključenih pacijenata osim radioterapijom liječen je i kemoterapijom. Nitko od uključenih nije bio u terminalnom (paliјativnom) stadiju bolesti. Ispitanici su regrutirani na Klinici za stomatologiju te na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb prilikom njihova redovitog dolaska na kontrolni pregled. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod brojem 05-PA-30-V-2/2022.

## **2.3. Upitnik**

Za potrebe ove studije kreiran je upitnik priložen na zadnjim stranicama ovog rada. Upitnik se sastoji od 46 pitanja, od kojih su za potrebe ovog pilot istraživanja za analizu odabrana samo pitanja koja se posredno ili neposredno odnose na OM. Prije početka ispunjavanja upitnika,

ispitaniku se usmeno i pismeno objasnila svrha istraživanja i dao obrazac informiranog pristanka. Potpisivanjem obrasca informiranog pristanka, ispitanik je prihvatio sudjelovanje u istraživanju. Ispunjavanje upitnika bilo je dobrovoljno, a ispitanik je mogao odustati od istraživanja čak i nakon ispunjavanja obrasca.



### **3. REZULTATI**

Statistička obrada napravljena je u programu IBM SPSS 25 (IBM Corp, Armonk, SAD). Napravljena je deskriptivna statistička analiza. Pacijenti su najčešće bili muškarci, stariji od 50 godina, sa završenim srednjim stupnjem obrazovanja. Karcinom jezika i orofarinksa bili su najčešći među našim ispitanicima. Nekoliko pacijenata imalo je pronađenu oralnu potencijalno malignu leziju (OPML) u usnoj šupljini. U 22 slučaja, specijalist otorinolaringologije bio je prvi liječnik koji je otkrio da se radi o malignoj promjeni, u šest slučajeva na malignu promjenu posumnjao je stomatolog, a u dva slučaja liječnik opće prakse. Prije negoli su se javili liječniku, pacijenti su promjene većinom bili svjesni u razdoblju od mjesec dana do nekoliko mjeseci, dok ih je tek osam bilo svjesno manje od mjesec dana. Na prvi specijalistički pregled najčešće su čekali jedan do dva tjedna. Na operativni zahvat uklanjanja karcinoma, najviše pacijenata čekalo je mjesec dana, a na početak radioterapije dva mjeseca. Tek nešto više od polovice ispitanika, točnije, njih 16, nije bilo upućeno stomatologu prije početka zračenja. Od upućenih ispitanika, svi su otišli kod stomatologa nakon preporuke specijalista otorinolaringologije. Najveći broj ispitanika bio je upozoren na moguće nuspojave zračenja. Većina ispitanika upozorena je na sve posljedice koje zračenje može ostaviti na usnu šupljinu. Najveći broj pacijenata zračen je 30 puta. Kirurški i zračenjem liječeno je 24 ispitanika. Uz zračenje 14 ispitanika primalo je i kemoterapiju. Od ukupno 30 pacijenata, 22 ih je razvilo OM. Najveći broj pacijenata razvilo je OM do deset dana od početka radioterapije. Kod najvećeg broja ispitanika OM je trajao još barem dva tjedna nakon prekida radioterapije. Najzastupljeniji stupanj OM-a kod ispitanika koji su zračeni samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijom bio je treći stupanj, kada pacijent može konzumirati samo tekuću hranu. Ispitanici su OM ublažavali prema uputama stomatologa/specijalista oralne medicine i specijalista otorinolaringologije. Najčešće se primjenjivao preparat na bazi polivinil piroločina (*Gelclair*), samostalno ili uz kombinaciju s drugim preparatima. Kao trenutnu i najveću tegobu u ustima većina je pacijenata prijavila kserostomiju. Rezultati su detaljnije prikazani u priloženim tablicama.

Tablica 2. *Spolna struktura ispitanika*

Spol	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Muški	19	63,3	63,3
Ženski	11	36,7	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 3. *Obrazovna struktura ispitanika*

Dostignuti stupanj obrazovanja	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
SSS	17	56,7	56,7
VSS	13	43,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 4. *Dobna struktura ispitanika*

Dob	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
30-39	2	6,7	6,7
40-49	1	3,3	10,0
50-59	10	33,3	43,3
60-69	9	30,0	73,3
70-79	7	23,3	96,6
80-89	1	3,3	100
Ukupno	30	100,0	

Tablica 5. *Vrsta karcinoma glave i vrata zbog kojeg su zračeni*

Od kojeg karcinoma bolujete/ste bolovali?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Karcinom orofarinksa	6	20,0	20,0
Karcinom jezika	10	33,3	53,3
Karcinom dna usne šupljine	3	10,0	63,3
Karcinom tonzile	3	10,0	73,3
Karcinom larinksa	3	10	83,3
Karcinom nazofarinksa	3	10	93,3
Karcinom glotisa	1	3,3	96,6
Karcinom maksilarnog sinusa	1	3,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 6. *Pronađena prekancerozna lezija*

Jeste li prije dijagnoze imali pronađenu prekanceroznu leziju u usnoj šupljini?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Da, rana koja ne cijeli	5	30,0	30,0
Da, zadebljanje na jeziku	2		
Ne	23	70,0	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 7. *Liječnik koji je prepoznao da pacijent boluje od karcinoma u području glave i vrata*

Tko je prepoznao da bolujete od karcinoma?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Specijalist otorinolaringologije/ onkologije	22	73,3	73,3
Stomatolog	6	20,0	93,3
Liječnik opće prakse	2	6,7	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 8. *Vremensko razdoblje svjesnosti pacijenta o ispitivanom karcinomu*

Koliko ste dugo bili svjesni promjene / karcinoma prije nego li ste konzultirali liječnika?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Manje od mjesec dana	8	26,7	26,7
Mjesec dana	4	13,3	40,0
Dva mjeseca	8	26,7	66,7
Nekoliko mjeseci	8	26,7	93,3
Godinu dana i duže	2	6,7	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 9. *Vremensko razdoblje čekanja na prvi specijalistički pregled nakon uočavanja promjene*

Koliko ste dugo čekali na prvi specijalistički pregled nakon što ste uočili promjenu?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Manje od 7 dana	5	16,7	16,7
7-14 dana	19	63,3	80,0
Mjesec dana	4	13,3	93,3
Više od mjesec dana	2	6,7	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 10. *Vremensko razdoblje čekanja na kirurški zahvat od dijagnosticiranja promjene*

Ukoliko je liječene bilo kirurško, koliko ste dugo čekali na zahvat?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Nije bilo kirurškog zahvata	6	20,0	20,0
Unutar mjesec dana	5	16,7	36,7
Mjesec dana	11	36,7	73,4
Dva mjeseca	7	23,3	96,7
Više od dva mjeseca	1	3,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 11. *Vremensko razdoblje čekanja na početak radioterapije*

Ukoliko je liječenje bila radioterapija, koliko ste dugo čekali na početak?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Mjesec dana	8	26,7	26,7
Dva mjeseca	15	50,0	76,7
Dulje od dva mjeseca	7	23,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 12. *Upućivanje onkološkog bolesnika na stomatološki pregled*

Jeste li bili upućeni stomatologu prije početka radioterapije glave i vrata?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Da	14	46,7	46,7
Ne	16	53,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 13. *Upućivanje onkološkog bolesnika na stomatološki pregled*

Ako jeste, tko Vas je uputio stomatologu?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Nitko me nije uputio	16	53,3	53,3
Specijalist otorinolaringologije	14	46,7	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 14. *Odlazak onkološkog pacijenta stomatologu nakon upute liječnika*

Jeste li nakon upute otišli stomatologu?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Da	14	46,7	46,7
Ne (nisam otišao/la)	16	53,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 15. *Ukazivanje na moguće nuspojave radioterapije na usnu šupljinu*

Je li Vam liječnik ukazao na posljedice koje radioterapija može imati na usnu šupljinu?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Da	22	73,3	73,3
Ne	8	26,7	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 16. *Ukazivanje na moguće nuspojave radioterapije na usnu šupljinu*

Na koje Vas je nuspojave liječnik upozorio?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Sve	19	63,3	63,3
OM i suhoća usta	1	3,3	66,7
Suhoća usta	1	3,3	70,0
OM, suhoća usta i poremećaj okusne osjetljivosti	1	3,3	73,3
Nije me upozorio	8	26,7	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 17. *Broj ciklusa zračenja*

Koliko ste puta zračeni?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
29	1	3,3	3,3
30	17	56,7	60,0
32	5	16,7	76,7
33	3	10,0	86,7
34	3	10,0	96,7
35	1	3,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 18. *Vrsta liječenja tumora*

Je li vaše onkološko liječenje, uz zračenje, uključivalo i kemoterapiju?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Da	14	46,7	46,7
Ne	16	53,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 19. *Razvitak OM-a*

Jeste li kao posljedicu zračenja razvili OM?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Da	22	73,3	73,3
Ne	8	26,7	100,0
Ukupno	30	100,0	

Tablica 20. *Vremensko razdoblje započinjanja OM-a*

Ukoliko je jedna od posljedica radioterapije bio OM, molimo Vas da navedete kada je započeo	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Unutar 10 dana od početka radioterapije	15	68,2	68,2
Više od 10 dana od početka radioterapije	5	22,7	90,9
Ne znam	2	9,1	100,0
Ukupno	22	100,0	

Tablica 21. *Vremensko razdoblje trajanja OM-a*

Ukoliko je jedna od posljedica radioterapije bio OM, molimo Vas da navedete koliko je trajao	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Odmah po prestanku zračenja	1	4,5	4,5
Tjedan dana	4	18,2	22,7
Dva tjedna	9	40,9	63,6
Više od dva tjedna	4	18,2	81,8
Zračenje u tijeku	2	9,1	90,9
Ne znam	2	9,1	100,0
Ukupno	22	100,0	



Tablica 22. *Stupanj mukozitisa (svi pacijenti)*

Stupanj mukozitisa	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Mogao/la sam jesti samo tekuću hranu	14	63,6	63,6
Mogao/la sam jesti svu hranu (i krutu i tekuću)	4	18,2	81,8
Nisam mogao jesti normalno (parenteralna prehrana)	4	18,2	100,0
Ukupno	22	100,0	

Tablica 23. *Stupanj mukozitisa (pacijenti liječeni radioterapijom)*

Stupanj mukozitisa	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Mogao/la sam jesti samo tekuću hranu	5	62,5	62,5
Mogao/la sam jesti svu hranu (i krutu i tekuću)	1	12,5	75
Nisam mogao jesti normalno (parenteralna prehrana)	2	25	100,0
Ukupno	8	100,0	

Tablica 24. *Stupanj mukozitisa (pacijenti na zračenju uz adjuvantnu kemoterapijom).*

Stupanj mukozitisa	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Mogao/la sam jesti samo tekuću hranu	8	57,2	57,2
Mogao/la sam jesti svu hranu (i krutu i tekuću)	3	21,4	78,6
Nisam mogao jesti normalno (parenteralna prehrana)	3	21,4	100,0
Ukupno	14	100,0	

Tablica 25. Liječenje OM-a

Prema čijoj ste uputi liječili OM?	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Prema uputama stomatologa/spec. oralne medicine	10	45,4	45,4
Prema uputama liječnika nadležnog za osnovnu bolest	8	36,4	81,8
Nisam liječio/la	4	18,2	100,0
Ukupno	22	100,0	

Tablica 26. Preparati za ublažavanje OM-a

Navedite što ste naveli za ublažavanje simptoma OM-a	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Gelclair	7	31,8	31,8
Gelclair, čaj od kadulje	2	9,1	40,9
Čaj od kadulje	2	9,1	50,0
Tekućina za ispiranje usne šuljine	1	4,5	54,5
Kadulja, kamilica	1	4,5	59,0
Gelclair, kokteli kortikosteroida i anestetika	1	4,5	63,5
Gelclair, Anaftin	1	4,5	68
Gelclair, Beloderm, Kadulja, Otopina sode bikarbone, koktel antiseptika, anestetika i kortikosteroida	2	9,1	77,1
Nisam ništa koristio/la	5	22,7	100,0
Ukupno	22	100,0	

Tablica 27. *Trenutne tegobe u ustima*

Tegobe u ustima trenutno	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Kserostomija	8	26,7	26,7
Kserostomija, ageuzija	4	13,3	40,0
Kserostomija, stomatopiroza	1	3,3	43,3
Kserostomija, ageuzija, stomatopiroza	1	3,3	46,6
Kserostomija, hipogeuzija	1	3,3	50,0
Kserostomija, trizmus	1	3,3	53,3
Kserostomija, nemogućnost gutanja	1	3,3	56,6
Ageuzija	1	3,3	60,0
Trizmus	1	3,3	63,3
Mukozitis, kandidijaza	1	3,3	66,6
Nemam tegoba	10	33,3	100,0
Ukupno	30		

Tablica 28. *Najveća tegoba u ustima trenutno*

Najveća tegoba u ustima trenutno:	Apsolutne frekvencije	%	Kumulativ %
Kserostomija	12	40,0	40,0
Kserostomija, ageuzija	1	3,3	43,3
Kserostomija, stomatopiroza	1	3,3	46,6
Kserostomija, trizmus	1	3,3	50,0
Trizmus	1	3,3	53,3
Mukozitis	1	3,3	56,6
Kserostomija, nemogućnost gutanja	1	3,3	60,0
Ageuzija	1	3,3	63,3
Disfagija	1	3,3	66,6
Nemam tegoba	10	33,3	100,0
Ukupno	30	100,0	

#### **4.RASPRAVA**

Najveći broj naših ispitanika su muškarci, srednje do starije životne dobi sa završenom srednjom stručnom spremom (Tablice 2, 3, 4). Premda u našoj studiji nismo uspoređivali korelaciju stupnja obrazovanja kao jedne od stavki socioekonomskog statusa, istraživanje Maier i suradnika (35) i Greenberg i suradnika (36) pokazuje kako postoji povećan rizik za razvitak karcinoma glave i vrata kod slabije obrazovanih osoba i onih s nižim socioekonomskim statusom.

U ovoj studiji najveći broj ispitanika, njih 13, imalo je sijelo karcinoma u usnoj šupljini u užem smislu te riječi (Tablica 5). S obzirom na mali broj ispitanika, rezultati se ne mogu relevantno uspoređivati te je potrebna studija s većim brojem ispitanika. U Republici Hrvatskoj je, prema zadnjim podacima iz 2020. godine, najveći broj oboljelih od karcinoma glave i vrata sijelo imalo u usnoj šupljini – njih 339 (37).

Sedmero pacijenata koji su bolovali od oralnog karcinoma prijavili su pronađenu leziju u usnoj šupljini prije nego što je utvrđeno da se radilo o karcinomu (Tablica 6). Petero pacijenata prijavilo je ranu koja nije cijelila duže vrijeme, dvoje pacijenata prijavilo je zadebljanje na jeziku, što mogu biti znakovi malignih promjena (38).

U ovoj studiji, specijalist otorinolaringologije u većini je slučajeva (22) prvi prepoznao da pacijent boluje od karcinoma glave i vrata, a u šest slučajeva bolest je prepoznao stomatolog (Tablica 7). U studiji Ligier i suradnika (39) s uzorkom od 342 pacijenta u 21 % slučajeva stomatolog je prepoznao da se radi o karcinomu. Ovakav nalaz ne čudi s obzirom na to da je većina ispitanika regrutirana na klinici za ORL KBC-a Zagreb, a manji dio na Klinici na stomatologiju KBC-a Zagreb. Ovakav način regrutacije ispitanika zasigurno utječe na rezultate te se ovi zaključci odnose samo na involvirane bolesnike. Potrebna su daljnja istraživanja s većim brojem ispitanika i drugačijim načinom regrutacije ispitanika kako bi se dobili reprezentativniji rezultati.

U ovoj su studiji pacijenti većinom već bili svjesni promjene mjesec dana do nekoliko mjeseci prije nego što su se odlučili javiti liječniku (Tablica 8). Prema dosadašnjim saznanjima, manji broj istraživanja govori o tzv. prvom izgubljenom vremenu, odnosno, vremenu koje je potrebno da se pacijent javi svom liječniku. U istraživanju Kassirian i suradnika (40) najveći broj pacijenata oboljelih od karcinoma glave i vrata bio je svjestan promjene gotovo četiri mjeseca prije javljanja liječniku, dok su u istraživanju Joshi i suradnika pacijenti promjene bili svjesni gotovo sedam mjeseci (41).

Kirurško liječenje i radioterapija, uz adjuvantnu kemoterapiju ili bez nje, standardni su modaliteti liječenja pacijenata oboljelih od karcinoma glave i vrata (1). Najveći broj pacijenata u našoj studiji na prvi specijalistički pregled čekalo je između 7 i 14 dana (Tablica 9). U ovoj je studiji najveći broj pacijenata na operaciju čekalo jedan do dva mjeseca, a na radioterapiju dva mjeseca (Tablice 10, 11). Studija koju su proveli Tsai i suradnici (42) pokazala je da su pacijenti koji su na liječenje čekali dulje od 30 dana od početka dijagnoze imali 1,18 do 1,32 puta veći rizik od smrti u odnosu na pacijente liječene unutar 30 dana od dijagnoze. Studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama daje slične rezultate. Pacijenti koji su na liječenje čekali od 61 do 90 dana od početka dijagnoze imali su veći rizik od smrti u usporedbi s pacijentima koji su liječeni unutar 30 dana (43). Studija provedena u Nizozemskoj također potvrđuje kako je dulje vrijeme čekanja povezano sa značajno višom stopom smrtnosti (44). U Brazilu je 2012. godine donesen zakon koji propisuje maksimalno razdoblje od 60 dana od postavljanja dijagnoze do liječenja pacijenata s rakom (45). Navedena istraživanja potvrđuju kako prolongirani period od postavljanja dijagnoze do početka liječenja može dovesti do progresije tumora, otežanog liječenja, težih oporavaka te lošije kvalitete života.

U ovome je istraživanju 14 pacijenata uz zračenje primalo i konkomitantnu kemoterapiju (Tablica 18). Svi pacijenti na kemoradioterapiji razvili su OM. U istraživanju Berić Jozić i suradnika (46), kao i u ovom istraživanju najveći broj pacijenata razvilo je OM trećeg stupnja, što znači da su mogli konzumirati samo tekuću hranu. Pojava OM-a prisutna je kod 80 % onih pacijenata koji uz zračenje primaju i kemoterapiju (47).

U ovom istraživanju, 14 pacijenata bilo je upućeno stomatologu prije početka radioterapije, a uputio ih je otorinolaringolog (Tablice 12, 13). Svi upućeni pacijenti otišli su kod stomatologa (Tablica 14). Poznato je kako pacijenti s karcinomom glave i vrata zahtijevaju specijaliziranu skrb i multidisciplinarni pristup tijekom cijelog liječenja. Glavna uloga multidisciplinarnog tima (MDT) jest okupiti grupu specijaliziranih zdravstvenih radnika iz različitih područja kako bi se osmislio plan liječenja pacijenata. Karcinom glave i vrata vrlo često kompromitira relevantne strukture gornjeg aerodigestivnog trakta odgovorne za funkcije govora, gutanja i disanja. Stoga, uz specijaliste otorinolaringologije, maksilofacijalne kirurgije i radiologije, MDT čine stomatolozi, logopedi, onkološke sestre, psihijatri, nutricionisti i socijalni radnici. Uloga stomatologa jest kreirati individualni plan terapije prije, za vrijeme i nakon zračenja i/ili

kemoterapije te pratiti i savjetovati pacijente o oralnoj higijeni i mogućim akutnim i kroničnim nuspojavama zračenja. Pravovremenim upućivanjem pacijenta o nuspojavama i oralnoj higijeni stomatolozi mogu spriječiti prekid radioterapije koji se može dogoditi uslijed nepodnošenja nuspojava zračenja (48, 15).

Svaki pacijent koji je u pripremi za zračenje u području glave i vrata trebao bi biti upućen stomatologu. Zračenju valja pristupiti s potpuno saniranom usnom šupljinom i to barem tri tjedna prije početka liječenja kako bi se osiguralo dovoljno vremena za sve zahvate te normalno cijeljenje tkiva. Osim toga, od stomatologa će dobiti sve upute za održavanje oralne higijene tijekom zračenja, upute o mogućim akutnim i kroničnim nuspojavama i savjete o tome kako se s njima suočiti. Važno je napomenuti razlog zašto je zračenju potrebno pristupiti s potpuno saniranom usnom šupljinom. Kod kroničnih infekcija koje nisu prepoznate i sanirane na vrijeme može nastupiti akutna egzacerbacija s izraženim općim simptomima poput temperature, slabosti, malaksalosti, a koja u tom slučaju zahtijeva imedijatan prekid radioterapije. Svaki dan proveden bez radioterapije smanjuje postotak izlječenja osnovne bolesti za 1 %. Stoga je osnovni cilj stomatološkog liječenja omogućiti kontinuirano zračenje (15). Berrone i suradnici također (49) ističu kako je prije i nakon dijagnoze karcinoma u području glave i vrata, kao i prije bilo kakvog onkološkog liječenja ključno da se pacijenti podvrgnu potpunoj stomatološkoj procjeni kako bi se optimiziralo liječenje i smanjile komplikacije ili nuspojave. Vrijedi i obrnuto – čim stomatolozi dijagnosticiraju potencijalno maligni poremećaj, pacijenti bi trebali proći cjelokupan otorinolaringološki pregled iz dvaju razloga – prvi je zbog otkrivanja mogućih dodatnih lezija skupa s onom u usnoj šupljini lociranoj u bilo kojem dijelu gornjeg aerodigestivnog trakta, uz dogovor o kirurškom uklanjanju lezije, što je drugi razlog slanja pacijenta otorinolaringologu (50).

Pacijenti koje u ovom istraživanju specijalist nadležan za osnovnu bolest nije uputio stomatologu nisu obavili stomatološki pregled i pripremu za onkološko liječenje. Ovaj podatak ne iznenađuje s obzirom na to da je KEP indeks u Hrvatskoj vrlo visok u odnosu na ostatak Europe. Opsežno retrospektivno istraživanje koje je provedeno u razdoblju od 1985. do 2015. godine u gradu Zagrebu pokazalo je kako je kod odraslih u dobi od 35 do 44 godine KEP indeks bio 16,2, a u najstarijoj dobnoj skupini (više od 64 godine) iznosio je 20 (51). Osim toga, pretpostavka ovog istraživanja je kako su pacijenti okupirani svojom primarnom bolesti te da neće otići kod stomatologa osim u akutnim i hitnim situacijama. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se otkrio

stvarni uzrok slabijeg odaziva i odlaska stomatologu, ali i podigla svijest među stanovnicima Republike Hrvatske o važnosti stomatološkog pregleda za vrijeme onkološkog liječenja.

Istraživanje je pokazalo da su 22 pacijenta bila upozorena na posljedice koje zračenje može imati na usnu šupljinu (Tablica 15) te ih je većina (19 pacijenata) bila upućena u sve posljedice (OM, suhoća, poremećaj okusa, radijacijski karijes, trizmus, osteoradionekroza) (Tablica 16). Pregledom literature nije pronađena studija u kojoj se ispituje koliko su i na što pacijenti bili upozoreni vezano za posljedice zračenja. Kako je u ovoj studiji sudjelovalo svega 30 pacijenata, podatak da ih je 21 bilo upućeno u posljedice djeluje ohrabrujuće. Ipak, postoji vjerojatnost da je na ovaj preliminarni poželjni rezultat utjecala regrutacija ispitanika, stoga je neophodno provesti daljnja istraživanja kako bi se utvrdila stvarna upućenost pacijenata. Nadalje, nisu pronađena istraživanja koja bi povezala znanje specijalista otorinolaringologije o OM-u kao najčešćoj nuspojavi zračenja u području glave i vrata. Rezultati ovog istraživanja pokazuju da je osmero pacijenata liječilo OM prema preporuci specijalista otorinolaringologije, a deset pacijenata liječilo je OM prema preporuci specijalista oralne medicine (Tablica 25). Prema našim saznanjima, nema radova koji bi povezivali liječenje OM-a prema preporukama određenih specijalista. Osim dodatnih istraživanja u tom području, sinergističko oplemenjivanje znanja između dviju struka dodatnim usavršavanjem poput kongresa, simpozija i pisanja edukativnih stručno-znanstvenih članaka, moglo bi doprinijeti boljem shvaćanju nužnosti stomatološkog liječenja onkoloških bolesnika.

Prema anketnom upitniku ovog istraživanja 22 bolesnika razvilo je OM kao akutnu posljedicu zračenja u području glave i vrata (Tablica 19), što je u skladu s istraživanjima koji potvrđuju da je OM najčešća nuspojava kod pacijenata oboljelih od karcinoma u području glave i vrata koji se liječe radioterapijom i/ili kemoterapijom (15). U najvećem broju slučajeva OM se javlja unutar 10 dana od početka radioterapije i traje dva do tri tjedna nakon njezina prekida (15), a s time su u skladu i rezultati ovog istraživanja (Tablice 20, 21). Najveći broj pacijenata razvilo je treći stupanj OM-a, odnosno, mogli su jesti samo tekuću hranu (Tablice 22, 23, 24). Za vrednovanje OM-a postoji niz skala, a u ovom istraživanju korištena je skala Svjetske zdravstvene organizacije koja se temelji na kliničkom nalazu i mogućnosti uzimanja hrane. S obzirom na to da se radilo o retrospektivnoj studiji, pacijenti su mogli procijeniti samo mogućnost uzimanja hrane. Intenzitet mukozitisa uvelike ovisi o ukupnoj dozi, veličini frakcije, veličini polja zračenja, broju i učestalosti isporuke frakcija i vrsti ionizirajućeg zračenja. Pacijenti s karcinomom glave i vrata obično



primaju ukupnu dozu od 60 – 70 Gy podijeljenu u 2 Gy dnevne frakcije (5 dana u tjednu) tijekom 6 – 7 tjedana, odnosno između 30 i 35 ciklusa zračenja, što je također u skladu s podacima ovog istraživanja (Tablica 17). Većina komplikacija u usnoj šupljini javlja se kada se primijene doze veće od 45 Gy (15).

Najviše ispitanika koji su razvili OM upotrebljavali su Gelclair kao sredstvo za ublažavanje (Tablica 26). Po kemijskom sastavu radi se o polivinil pirolidonu i hijarulonskoj kiselini. Gel tvori zaštitni premaz na ogoljelim živčanim okončinama i tvori tanak zaštitni sloj, čime se ublažava osjet boli uzrokovan ekspaniranim živčanim vlaknima (29). Osim Gelclaira, dvoje pacijenata prijavilo je korištenje ostalih sredstava za ublažavanje OM-a po preporuci specijalista oralne medicine – kortikosteroidne masti (Beloderm), otopinu sode bikarbone te „koktel“ antiseptika, anestetika i kortikosteroida. Kortikosteroidne masti na bazi betametazona, koji spada u skupinu glukokortikosteroida, koriste se u liječenju OM-a zbog protuupalnog djelovanja (52). Uobičajena fiziološka otopina ili otopina natrijevog bikarbonata (soda bikarbona) mogu pružiti olakšanje od blage do umjerene boli kod OM-a, a osim toga su i sigurne, jeftine i učinkovite u liječenju oralnog mukozitisa (16). Takozvane „magic mouthwash“, odnosno otopine na bazi antiseptika, anestetika i kortikosteroida istovremeno olakšavaju bol i pružaju zaštitu od sekundarne infekcije oportunističkim mikroorganizmima. Kod korištenja takvih preparata za ispiranje treba upozoriti pacijenta na utrnutost usne šupljine i na moguću opasnost od dodatne traume sluznice prilikom žvakanja (53). Za ublažavanje OM-a ne postoji univerzalno sredstvo. Osim polivinil-pirolidona (Gelclair) i ostalih spomenutih preparata, u praksi se koristi i bezidamin hidroklorid, (N,N-dimetil-3-[(1-benzil-1H-indazol-3-il)ossi]-1-propanamin), lokalni protuupalni lijek s analgetskim i anestetičkim svojstvima. Njegovo djelovanje je slično nesteroidnim protuupalnim lijekovima, no za razliku od NSAID-a, benzidamin djeluje isključivo na lokalne upalne čimbenike suzbijanjem proizvodnje proupalnih citokina (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i prostaglandina), a također i kao antioksidans (uklanja ROS) (28). U najnovijim smjericama, MASCC/ISOO preporučuje benzidamin za prevenciju OM-a u bolesnika podvrgnutih radioterapiji glave i vrata umjerenim dozama zračenja (>50 Gy) (LoE I), a također i za prevenciju OM-a u bolesnika glave i vrata koji su podvrgnuti radioterapiji uz istodobnu primjenu kemoterapije (LoE II) (16). U istraživanju Rastogi i suradnika, benzidamin primijenjen na pacijentima koji su primali doze veće od 50 Gy značajno je smanjio stopu OM-a trećeg stupnja. Sve potonje činjenice mogu potvrditi da bi benzidamin mogao biti jedno od najznačajnijih sredstava u liječenju i prevenciji (54). Rezultati ovog istraživanja ne

objašnjavaju razlog izbora terapije koju su pacijenti upotrebljavali, kao ni razlog zbog kojeg ispitanici s OM-om nisu koristili benzidamin hidroklorid.

Fotobiomodulacija (Photobiomodulation – PBM), poznata i kao laserska terapija niske razine, još je jedan primjer moguće terapije u prevenciji oralnog mukozitisa. Ta se terapija služi laserima ili nekoherentnim izvorima svjetlosti kao što su LED diode (Light Emitting Diode) koji povoljno djeluju na stanični metabolizam. Princip rada je prijenos energije fotona do određene organele unutar stanice, što će posljedično dovesti do promjena u metabolizmu. Jedna od primarnih staničnih meta ovog oblika terapije su mitohondriji koji reagiraju na apsorpciju crvenog u infracrveno svjetlo povećanjem aktivnosti respiratornog lanca za prijenos elektrona, što rezultira povećanom proizvodnjom ATP-a i manjom staničnom osjetljivošću na apoptozu izazvanu stresom (55). Osim toga, inhibira aktivnost enzima COX-2 odgovornog za pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine (56), povećava proizvodnju pro-kolagena i faktora rasta te ubrzava diobu stanica, što pridonosi bržem zacjeljivanju (57). Ispitanici ovog istraživanja nisu liječeni navedenom terapijom iz nepoznatih razloga.

MASCC/ISOO preporučuje PBM terapiju u prevenciji OM-a kod pacijenata koji liječe samo RT (LoE I) ili RT i CT (LoE II). Važno je precizno slijediti kliničke protokole liječenja PBM-om kako bi se optimizirala klinička učinkovitost. Svaki protokol individualan je za svaki modalitet liječenja. Premda se sadašnje smjernice temelje se na snažnijim dokazima, potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se standardizirali laserski parametri potrebni za optimalnu izvedbu i kliničku efikasnost (16).

Kod OM-a uzrokovanog kemoterapijom, autori preporučuju i krioterapiju, odnosno terapiju hladnoćom, koja dovodi do vazokonstrikcije površinskih krvnih žila i time ograničava distribuciju kemoterapeutika. Tako se smanjuje štetan učinak na oralnu sluznicu. Budući da je hlađenje privremen proces, MASCC/ISOO smjernice preporučuju tridesetominutnu oralnu krioterapiju za prevenciju OM-a kod pacijenata koji primaju bolus 5-fluorouracila (5-FU). U tim slučajevima radi se o citotoksičnom protokolu koji se provodi u kratkom vremenu ili o citotoksičnim sredstvima s kratkim poluvijekom (16). Učinkovitost krioterapije u OM-u može biti ograničena na kemoterapijske agense i nema dokaza da bi ovaj protokol bio učinkovit u prevenciji OM-a

izazvanog radioterapijom (31). Naši ispitanici nisu upotrebljavali krioterapiju, a o razlozima se može samo spekulirati.

Istraživanja također govore u prilog lokalne primjene morfija u liječenju i ublažavanju boli uzrokovane OM-om (32). Korisni učinci lokalnog morfija možda nisu ograničeni na njegove analgetske učinke. Smatra se da su delta-opioidni receptori eksprimirani na epitelnim stanicama usne šupljine, a morfin, djelujući na te receptore, ubrzava migraciju stanica, što zauzvrat može pomoći u procesu zacjeljivanja rana. Osim ublažavanja boli, lokalna terapija morfinom ima svoje prednosti kao što su jednostavnost, niska cijena, minimalne sistemske nuspojave i bolja suradljivost bolesnika (58). Smjernice MASCC/ISOO predlažu upotrebu 0,2 % lokalnog morfija kao tekućine za ispiranje usta za ublažavanje boli uzrokovanog OM-om kod pacijenata koji su podvrgnuti radioterapiji s adjuvantnom kemoterapijom zbog oralnog karcinoma (LoE III) (16). OM može nepovoljno utjecati na apsorpciju analgetika i time uzrokovati nedovoljnu učinkovitost. Stoga je potrebno istražiti alternativne načine primjene analgetika za učinkovito uklanjanje i kontrolu boli. U studiji koju su proveli Mazzola i suradnici, transmukozni pripravci fentanila (fentanil pektin sprej za nos) pokazali su izvrsne rezultate u borbi protiv prolazne egzacerbacije boli uzrokovane OM-om omogućujući pacijentima da normalno konzumiraju hranu i završe planirani program radioterapije. Pripravci na bazi fentanila su 50 do 100 puta potentniji od morfija i stoga zahtijevaju dodatan oprez pri uporabi (59).

Novi dokazi za nekoliko prirodnih lijekova i biljaka identificirani su u smjernicama MASCC/ISOO, ali još uvijek nema dovoljno dokaza za izradu smjernica za njihovu uporabu. U prevenciji OM-a u pacijenata na RT ili kemo-radioterapiji, topikalna ili sistemska primjena meda predložena je kao prirodno sredstvo (16). Osim toga, lokalno primijenjeni gel na bazi kurkume ili tekućina za ispiranje usta na bazi kurkume pokazali su obećavajuće rezultate. Istraživanja Dharmana i suradnika govore u prilog smanjenju upale uzrokovane OM kod pacijenata liječenih pripravcima na bazi kurkume. Kurkuma ima antioksidativna, analgetska, protuupalna i antimikrobna svojstva koja pomažu u bržem zacjeljivanju rana i djeluje protiv proupalnih citokina, ciklooksigenaze, prostaglandina (33). Međutim, nije bilo dovoljno dokaza za formiranje konačnih kliničkih smjernica (16). Iako su svi navedeni preparati i postupci temeljeni na snažnim dokazima i uokvireni u praktični klinički kontekst, odabir pojedinog preparata ili postupka uvelike ovisi o

moogućnostima ustanove u kojoj se pacijent liječi, kao i o željama i mogućnostima pacijenta (16). Naši ispitanici nisu koristili prirodne lijekove i biljke za zbrinjavanje OM-a.

Osam pacijenata prijavilo je kserostomiju kao trenutnu i najveću tegobu u ustima nakon posljedice zračenja (Tablice 26), stoga su rezultati ovog istraživanja u skladu s rezultatima Memtsa i suradnika (60). Kserostomija se javlja kod više od 90 % pacijenata te se smatra najčešćom dugotrajnom posljedicom zračenja. Što je veća doza zračenja, intenzitet kserostomije je veći. Također, intenzitet suhoće je veći ako polje zračenja direktno obuhvaća žlijezde slinovnice. Zračenje djeluje nepovoljno na žljezdano tkivo uzrokujući atrofiju i propadanje žljezdanih acinusa, kao i obliteraciju krvnih žila zbog promjena u njihovu vezivu, što posljedično dovodi do atrofije krvnih žila. Serozni acinusi su radiosenzitivniji od mukoznih tubulusa zbog čega dolazi do stvaranja guste i ljepljive sline. Takva slina onemogućava normalnu konzumaciju hrane, gutanje i govor. Osim toga, slina je promijenjena sastava, a zbog smanjene koncentracije bikarbonatnih iona pH je niži, što doprinosi većem riziku za nastanak karijesa i infekcija sluznice. Oštećenja žljezdanog tkiva nakon zračenja su ireverzibilna, stoga nastala kserostomija može trajati i doživotno.

Uz kserostomiju, pacijenti su kao trenutnu i najveću tegobu prijavljivali i hipogeuziju (smanjene okusa), ageuziju (izostanak okusa), stomatopiroza (pečenje usta), trizmus, kandidijazu, disfagiju (otežano gutanje) (Tablice 27, 28), što je u skladu s podacima iz literature (61-4).

Ograničenje ove studije odnosi se na modalitete liječenja pacijenata. Zbog manjeg broja pacijenata koji su bolovali od karcinoma glave i vrata, nije se radila distinkcija između pacijenata koji su zračeni i pacijenata koji su uz zračenje primali i kemoterapiju. Ako će se provesti daljnja istraživanja na većem broju pacijenata s različitim modalitetima liječenja i posljedičnim OM-om, valjali bi opisati iskustva s OM-om u pojedinim terapijskim skupinama.

## **5. ZAKLJUČAK**

Iz ovog istraživanja proizlazi nekoliko zaključaka:

Od 30 pacijenata uključenih u ovu studiju, 22 ih je razvilo OM.

Veći broj pacijenata (njih 16) nije bilo upućeno stomatologu prije početka zračenja (s ili bez adjuvantne kemoterapije), čak i unatoč općepoznatoj činjenici da intervencija stomatologa, naročito specijalista oralne medicine, može biti ključna za ublažavanje OM i sprječavanje daljnjih mogućih komplikacija OM-a.

Najveći broj pacijenata moglo je konzumirati samo tekuću hranu, odnosno, razvili su treći stupanj OM-a u razdoblju do deset dana od početka zračenja/kemoterapije. Najveći broj pacijenata nije pravovremeno upućen u problematiku OM-a, a intervencija specijalista oralne medicine ključna je za ublažavanje OM i sprječavanje daljnjih mogućih komplikacija.

Deset pacijenata liječilo je OM prema uputama stomatologa/specijalista oralne medicine, osmero ih je liječilo prema uputama specijalista nadležnog za osnovnu bolest, a četvero ih uopće nije liječilo OM. Prema tome, većina pacijenata nije dobila odgovarajuću skrb i preporuke za liječenje/ublažavanje OM-a od stomatologa/specijalista oralne medicine.

Najveći broj pacijenata liječilo je OM samo s jednim sredstvom a to je polivinil-pirolidon (Gelclair) samostalno ili u kombinaciji s drugim sredstvima. Liječenje OM-a polivinil-pirolidonom u skladu je sa smjernicama na svjetskoj razini. Razlozi za izostanak ostalih terapijskih pristupa OM-u (sukladno relevantnim smjernicama) u većine ispitanika nisu jasni. Primjena ostalih sredstava i postupaka spomenutih u raspravi ovog rada mogla bi ovisiti o mogućnostima pacijenata i ustanove u kojoj se pacijent liječi, ali i znanju terapeuta.

Ovi preliminarni rezultati daju naslutiti kako se prevenciji OM-a ne pridaje dovoljno pažnje te kako stomatolog nije u odgovarajućoj mjeri uključen u multidisciplinarni tim za liječenje pacijenata s karcinomom glave i vrata. Ovim preliminarnim istraživanjem stvorena je podloga za daljnja ispitivanja na većem broju pacijenata, kao i za dosad još neistražena pitanja.

## **6. LITERATURA**

1. Prgomet, D. Karcinom glave i vrata – trenutne mogućnosti i perspektive u liječenju. *Liječnički vjesnik*. 2021;143(7-8), 284-93.
2. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;26;6(1):92.
3. Estimates of cancer incidence and mortality in 2020. European Commission: ECIS-European Cancer Information System. [Internet]. [cited 2022 Feb 26]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
4. Botica I. Epidemiologija i etiologija tumora glave i vrata. In: Prgomet D. i suradnici. *Tumori glave i vrata*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. 1-7.
5. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2020;2;382(1):60-72.
6. Jethwa AR, Khariwala SS. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(3):411-23.
7. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncol*. 2010; 46(10):720-6.
8. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol*. 2013;48(1):107-18.
9. Timbang MR, Sim MW, Bewley AF, Farwell DG, Mantravadi A, Moore MG. HPV-related oropharyngeal cancer: a review on burden of the disease and opportunities for prevention and early detection. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(7-8):1920-28.
10. Wong, I C, Ng, Y,K, Lui, VW. Cancers of the lung, head and neck on the rise: perspectives on the genotoxicity of air pollution. *Chin. J. Cancer*. 2014;33: 476–80.
11. Wu JH. A comprehensive analysis on the Association between Tobacco-Free Betel Quid and Risk of Head and Neck Cancer in Taiwanese man. *PLoS One*. 2016;11(10).



12. Mello FW, Scotti FM, Melo G, Warnakulasuriya S, Guerra ENS, Rivero ERC. Maté consumption association with upper aerodigestive tract cancers: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2018;82:37-47.
13. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 8;17(24):9160.
14. Zanoni DK, Patel SG. New AJCC: How does it impact oral cancers? *Oral Oncol.* 2020;104.
15. Brailo, V, Boras, VV, Juras, DV, Rogulj, A, Brzak, BL, Alajbeg, I. Oral Side Effects of Head and Neck Irradiation. *Diagnosis and Management of Head and Neck Cancer.* Intech open. [Internet]. 2017 [cited 2022 Jun 24]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/55403> doi: 10.5772/intechopen.68961]
16. Elad S, Fong Cheng KK, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126:4423-31.
17. Lalla RV, Brennan MT, Gordon SM, Sonis ST, Rosenthal DI, Keefe DM. Oral Mucositis Due to High-Dose Chemotherapy and/or Head and Neck Radiation Therapy. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019;1(53)
18. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis--complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 2004;6(5):423-31.
19. Vanlancker E, Vanhoecke B, Sieprath T, Bourgeois J, Beterams A, De Moerloose B et al. Oral microbiota reduce wound healing capacity of epithelial monolayers, irrespective of the presence of 5-fluorouracil. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(4):350-60.
20. Sonis ST. The pathobiology of mucositis. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:277–84.
21. Pulito, C, Cristaudo, A, Porta, CL, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(210)

22. Gruber S, Bozsaky E, Roitinger E, Schwarz K, Schmidt M, Dörr W. Early inflammatory changes in radiation-induced oral mucositis: Effect of pentoxifylline in a mouse model. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(6):499-507.
23. Cidon EU. Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(1):6.
24. Bolton L. Managing Oral Mucositis in Patients With Cancer. *Wounds.* 2021;33(5):136-38.
25. Harding, J. Dental care of cancer patients before, during and after treatment. *BDJ Team 4 (1).* 2017.
26. Oral cancer foundation [Internet]. New Port Beach: Mucositis; 2022 [cited Aug 2022]. Available from: <https://oralcancerfoundation.org/complications/mucositis/>
27. [wsbhospices.co.uk](https://www.wsbhospices.co.uk) [Internet]. United Kingdom: European Oral Care in Cancer Group – Oral Care Guidance and Support; 2017 [cited Aug 2022]. Available from: <https://www.wsbhospices.co.uk/wp-content/uploads/2017/12/EOCC-Guidelines-online-version-v8.pdf>
28. Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, Bensadoun RJ. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer* 2021;29:5701–9.
29. Buchsel PC. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4(11):1449-54.
30. Brandão TB, Morais-Faria K, Ribeiro ACP, Rivera C, Salvajoli JV, Lopes MA, et al. Locally advanced oral squamous cell carcinoma patients treated with photobiomodulation for prevention of oral mucositis: retrospective outcomes and safety analyses. *Support Care Cancer.* 2018;26:2417-42.
31. Al-Rudayni AHM, Gopinath D, Maharajan MK, Veettil SK, Menon RK. Efficacy of Oral Cryotherapy in the Prevention of Oral Mucositis Associated with Cancer Chemotherapy: Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Curr Oncol.* 2021;28:2852-67.

32. Cerchietti LC, Navigante AH, Bonomi MR, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2002;95:2230-6.
33. Dharman S, G M, Shanmugasundaram K, Sampath RK. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Efficacy of Curcumin/Turmeric for the Prevention and Amelioration of Radiotherapy/Radiochemotherapy Induced Oral Mucositis in Head and Neck Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2021;22:1671-84.
34. Quindós G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;1;24 (2).
35. Maier H, Zoller J, Herrmann A, Kreiss M, Heller WD. Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;108:655-61.
36. Greenberg RS, Haber MJ, Clark WS. The relation of socioeconomic status to oral and pharyngeal cancer. *Epidemiology*. 1991;2;194-200.
37. Globocan [Internet]. International Agency on Research On Cancer. [cited 2022 Jun 20]. Available from: 191-croatia-fact-sheets.pdf (iarc.fr)
38. Wong T, Yap T, Wiesenfeld D. Common benign and malignant oral mucosal disease. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(9):568-73.
39. Ligier K, Dejardin O, Launay L, Benoit E, Babin E, Bara S, et al. Health professionals and the early detection of head and neck cancers: a population-based study in a high incidence area. *BMC Cancer*. 201;16:456.
40. Kassirian S, Dzioba A, Hamel S, Patel K, Sahovaler A, Palma DA, et al. Delay in diagnosis of patients with head-and-neck cancer in Canada: impact of patient and provider delay. *Curr Oncol*. 2020;27(5):467-77.
41. Joshi P, Nair S, Chaturvedi P, Nair D, Agarwal JP, D'Cruz AK. Delay in seeking specialized care for oral cancers: experience from a tertiary cancer center. *Indian J Cancer*. 2014;51(2):95-7.

42. Tsai WC, Kung PT, Wang YH, Huang KH, Liu SA. Influence of time interval from diagnosis to treatment on survival for oral cavity cancer: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2017;12(4)
43. Murphy CT, Galloway TJ, Handorf EA, Egleston BL, Wang LS, Mehra R, et al. Survival Impact of Increasing Time to Treatment Initiation for Patients With Head and Neck Cancer in the United States. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):169-78.
44. van Harten MC, Hoebbers FJP, Kross KW, van Werkhoven ED, van den Brekel MWM, et al. Determinants of treatment waiting times for head and neck cancer in the Netherlands and their relation to survival. *Oral Oncology*. 2015;51(3): 272-78.
45. Xavier FD, Levy D, Pereira J. Time-to-treatment of diffuse large B-cell lymphoma in São Paulo. *Clinics*. 2014;69(5):367–71.
46. Berić Jozić, G, Tica Sedlar, I, Tomić, K. Antimikrobno liječenje orofaringealnog mukozitisa tijekom radio-(kemo)terapijskog liječenja bolesnika s karcinomom glave i vrata. *Infektološki glasnik*. 2018;38(3);74-80. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/226999>
47. Abhishek S, Shubham R, Menal B, Rath GK, Biswas AS, et al. Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(8):2019-26.
48. Taberna M, Gil Moncayo F, Jané-Salas E, Antonio M, Arribas L, Vilajosana E, Peralvez Torres E, Mesía R. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Front Oncol*. 2020;20;10:85.
49. Berrone M, Lajolo C, De Corso E, Settimi S, Rupe C, Crosetti E, et al. Cooperation between ENT surgeon and dentist in head and neck oncology. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021;4;124-37.
50. Chung CS, Liao -J, Wu CY, Lo WC, Hsieh CH, Lee TH, et al. Endoscopic Screening for Second Primary Tumors of the Esophagus Among Head and Neck Cancer Patients. *Front. Oncol*. 2022;12:906125.
51. Radić M, Benjak T, Dečković Vukres V, Rotim Ž, Filipović Zore I. Prikaz kretanja KEP indeksa u Hrvatskoj i Europi. *Acta stomatologica Croatica*. 2015;49(4):275-84.

52. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information; 2004. [cited 2022 June 24]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betamethasone-dipropionate>
53. Bensinger W, Schubert M, Ang KK, Brizel D, Brown E, Eilers JG et al. 3rd NCCN Task Force Report. Prevention and management of mucositis in cancer care. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6:1-21
54. Rastogi M, Khurana R, Revannasiddaiah S, Jaiswal I, Nanda SS, Gupta P et al. Role of benzydamine hydrochloride in the prevention of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy (>50 Gy) with or without chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2017;25:1439-43.
55. Cronshaw M, Parker S, Anagnostaki E, Mylona V, Lynch E, Grootveld M. Photobiomodulation and Oral Mucositis: A Systematic Review. *Dent J*. 2020;8:87.
56. Mizutani K, Musya Y, Wakae K, Kobayashi T, Tobe M, Taira K, Harada T. A clinical study on serum prostaglandin E2 with low-level laser therapy. *Photomed Laser Surg*. 2004 Dec;22(6):537-9.
57. Lopes NN, Plapler H, Lalla RV, Chavantes MC, Yoshimura EM, Bastos da Silva MA, et al. Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Lasers Surg Med*. 2010;42:546-52.
58. Charbaji N, Schäfer-Korting M, Küchler S. Morphine stimulates cell migration of oral epithelial cells by delta-opioid receptor activation. *PLoS One* [Internet]. 2012;7. [cited Aug 2022]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042616>
59. Mazzola R, Ricchetti F, Fiorentino A, Giaj-Levra N, Fersino S, Tebano U et al. Fentanyl pectin nasal spray for painful mucositis in head and neck cancers during intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy. *Clin Transl Oncol* 2017;19:593–98.
60. Memtsa PT, Tolia M, Tzitzikas I, Bizakis J, Pistevou-Gombaki K, Charalambidou M, et al. Assessment of xerostomia and its impact on quality of life in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy. *Mol Clin Oncol*. 201;6(5):789-93.

61. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J.* 2020 Jun;38(2):84-92.
62. Asif, M, Moore, A, Yarom, N. The effect of radiotherapy on taste sensation in head and neck cancer patients – a prospective study. *Radiat.Oncol.* 2020;15:144
63. Kawashita Y, Funahara M, Yoshimatsu M, Nakao N, Soutome S, Saito T, et al. A retrospective study of factors associated with the development of oral candidiasis in patients receiving radiotherapy for head and neck cancer: Is topical steroid therapy a risk factor for oral candidiasis? *Medicine (Baltimore).* 2018;97(44)
64. Chiu YH, Tseng WH, Ko JY, Wang TG. Radiation-induced swallowing dysfunction in patients with head and neck cancer: A literature review. *J Formos Med Assoc.* 2022;121:3-13.

## **7. ŽIVOTOPIS**

Monika Burja Vladić rođena je u Zagrebu 1994. godine. Nakon završetka Gimnazije Karlovac prvotno upisuje Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a zatim 2016. godine Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od 2017. do 2020. godine demonstratorica je na Zavodu za histologiju i embriologiju Stomatološkog fakulteta. Voditeljica je studentske sekcije za oralnu medicinu. Suorganizatorica je 3., 4. i 5. Simpozija studenata dentalne medicine na kojima sudjeluje i kao predavač. Glavna je i idejna začetnica Prvog i Drugog studentskog kongresa: *Priča o oralnom karcinomu – upoznaj i prepoznaj!* koji se odvijao u proljeće 2021. i 2022. godine. Od 2021. godine glavna je urednica studentskog časopisa Sonda. Glavna je urednica Zbornika radova Drugog studentskog kongresa – *Priča o oralnom karcinomu: upoznaj i prepoznaj!*. Suradnica je na projektu HUHIV-a: STEM za zdravlje. Autorica je i koautorica preglednih i znanstvenih radova. Sudjelovala je na brojnim simpozijima i kongresima, gdje je promovirala važnost oralnog zdravlja i oralnog karcinoma (CROSS 2018., 2019., 2022., Kamp za oboljele od hemofilije 2019., Karlovački bioetički susreti 2021., Svibanjski zdravstveni dani 2022.). Dobitnica je Rektorove nagrade i posebne Dekanove nagrade. Služi se engleskim i francuskim jezikom.



## PRIVITAK 1 – ANKETNI UPITNIK

### MUKOZITIS INDUCIRAN ZRAČENJEM U BOLESNIKA S KARCINOMOM GLAVE I VRATA

- 1) Spol:      a) Muško      b) Žensko
  
- 2) Dob: \_\_\_\_\_
  
- 3) Stupanj obrazovanja
  - a) Srednja stručna sprema (SSS)
  - b) Visoka stručna sprema (VSS)
  - c) Drugo \_\_\_\_\_
  
- 4) Od kojeg karcinoma bolujete / ste bolovali? *Prepisati dijagnozu (šifra)*  
\_\_\_\_\_
  
- 5) Jeste li prije dijagnoze imali pronađenu prekanceroznu leziju u usnoj šupljini/oralnu potencijalno malignu leziju?
  - a) NE
  - b) DA;
    - Upisati koju \_\_\_\_\_
    - jeste li i koliko dugo ste bili svjesni promjene u usnoj šupljini? (*npr. bio/la sam svjestan promjene nekoliko mjeseci, godinu dana, nekoliko godina...*)  
\_\_\_\_\_
  
- 6) Tko je prepoznao da bolujete od karcinoma?
  - a) Liječnik opće prakse
  - b) Specijalist otorinolaringologije / onkologije
  - c) Stomatolog
  - d) Netko drugi (napišite tko) \_\_\_\_\_
  
- 7) Molimo Vas da navedete koliko ste dugo bili svjesni promjene/karcinoma prije nego li ste konzultirali liječnika (*npr. mjesec dana, nekoliko mjeseci, godinu itd...*) \_\_\_\_\_

- 8) Koliko ste dugo čekali na prvi specijalistički pregled nakon što ste uočili promjenu/karcinom u ustima (*npr. 2 tjedna, mjesec dana, dva mjeseca itd...*) \_\_\_\_\_
- 9) Ukoliko je liječene bilo kirurško, koliko ste dugo čekali na zahvat? \_\_\_\_\_
- 10) Ukoliko je liječenje bila radioterapija, koliko ste dugo čekali na početak? \_\_\_\_\_
- 11) Ukoliko ste zračeni u području glave i vrata, jeste li bili upućeni stomatologu prije početka radioterapije glave i vrata?  
a) DA      b) NE
- 12) Ako jeste, tko Vas je uputio stomatologu?  
a) Liječnik opće medicine  
b) Specijalist otorinolaringologije / onkologije  
c) Netko drugi (molimo navedite) \_\_\_\_\_
- 13) Jeste li nakon upute liječnika otišli stomatologu prije početka zračenja glave i vrata?  
a) DA. Koliko puta od dijagnoze karcinoma do zračenja \_\_\_\_\_. Što Vam je rađeno?  
  - Ortopantomogram
  - Uklanjanje kamenca
  - Vađenje zubi
  - Popravak zubi
  - Dobio sam upute o mogućim nuspojavama zračenja i kako se s njima nositi
  - Ostalo \_\_\_\_\_  
b) NE  
  - *navedite razlog zbog kojeg niste:*
    - Nisam smatrao/la uputu liječnika o odlasku stomatologu važnom
    - Smatrao/la sam svoju primarnu bolest puno važnijom od odlaska stomatologu
    - Nisam imao/la vremena
    - Javio sam se stomatologu, ali nisam uspio dobiti termin. Razlog \_\_\_\_\_
    - Ostalo: \_\_\_\_\_
- 14) Je li Vam liječnik ukazao na posljedice koje radioterapija može imati na usnu šupljinu?  
a) NE  
b) DA. Zaokružiti na koje.

- Oralni mukozitis/upala sluznice usta zbog zračenja
- Poremećaj okusne osjetljivosti
- Suhoća usta
- Osteoradionekroza tj. nemogućnost cijeljenja kosti nakon vađenja zuba ili sl. zahvata nakon zračenja
- Sklonost brzom razvoj karijesa nakon zračenja/Radijacijski karijes
- Trizmus/ograničeno otvaranje usta

15) Koliko je vremena prošlo od završetka zračenja? \_\_\_\_\_

16) Koliko ste puta zračeni? \_\_\_\_\_

17) Je li zračenje prekidano ili nije do kraja izvedeno?

- NE
- DA. Zašto? \_\_\_\_\_

18) Što je uključivalo Vaše onkološko liječenje? Označite redoslijed brojevima 1-3

- \_\_\_\_\_ Operativno uklanjanje karcinoma.  
Koja bolnica? \_\_\_\_\_ Specijalist koje specijalnosti? \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_ Zračenje glave i vrata. Koja bolnica? \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_ Kemoterapiju. Koju? \_\_\_\_\_ Prema uputama spec. iz koje bolnice \_\_\_\_\_

19) Jeste li za vrijeme ili nakon završetka zračenja razvili jednu od posljedica zračenja (zaokružite sve koje ste imali). Podcrtajte onu koja Vam je bila najteže podnošljiva.

- a) Oralni mukozitis
- b) Poremećaj okusne osjetljivosti
- c) Suhoća usta
- d) Osteoradionekroza
- e) Pojačana sklonost karijesu/radijacijski karijes
- f) Trizmus/ograničeno otvaranje usta

20) Ukoliko je jedna od posljedica radioterapije bio mukozitis, molimo Vas da navedete

- koliko dugo je trajao. Započeo je nakon \_\_\_\_\_ zračenja i trajao \_\_\_\_\_ tjedana.
- stupanj mukozitisa, ovisno o prehrani koju ste mogli konzumirati:
  - a) Mogao/la sam jesti svu hranu (i krutu i tekuću)
  - b) Mogao sam jesti samo tekuću hranu
  - c) Nisam mogao/la jesti normalno (parenteralna prehrana)
  - d) Nisam imao/la mukozitis
- Prema čijoj uputi ste liječili oralni mukozitis?

- a) Nisam liječio mukozitis
- b) Prema uputama stomatologa / specijalista oralne medicine
- c) Prema uputama liječnika nadležnog za osnovnu bolest. Spec? \_\_\_\_\_

21) Navedite što ste koristili u ublažavanju simptoma oralnog mukozitisa (npr. Gelclair...)

\_\_\_\_\_

22) Koliko ste redovito odlazili stomatologu PRIJE dijagnoze primarne bolesti?

- a) Redovito, dva puta godišnje
- b) Jednom godišnje
- c) Samo po potrebi
- d) Rijetko, čak ni po potrebi

23) Unutar 5 godina PRIJE postavljanja dijagnoze karcinoma kod stomatologa sam bio/bila \_\_\_\_\_puta i to zbog \_\_\_\_\_

24) Koliko ste puta bili kod stomatologa ZA VRIJEME zračenja i što vam je rađeno? \_\_\_\_\_puta.

- Ortopantomogram
- Uklanjanje kamenca
- Vađenje zubi
- Popravak zubi
- Dobio sam upute o mogućim nuspojavama zračenja i kako se s njima nositi
- Ostalo \_\_\_\_\_

25) Koliko ste puta bili kod stomatologa NAKON zračenja i što vam je rađeno? \_\_\_\_\_puta.

- Ortopantomogram
- Uklanjanje kamenca
- Vađenje zubi
- Popravak zubi
- Dobio sam upute o mogućim nuspojavama zračenja i kako se s njima nositi
- Ostalo \_\_\_\_\_

26) Osim preventivnih pregleda, jeste li imali nekih drugih razloga za odlazak stomatologu PRIJE zračenja poput:

- a) zubobolje
- b) vađenje jednog ili više zuba; Koliko? \_\_\_\_\_

- c) otekline
- d) problema sa zubnim mesom (krvarenje, neugodan zadah, klimanje zubi...)
- e) nešto drugo: \_\_\_\_\_

27) Osim preventivnih pregleda, jeste li imali nekih drugih razloga za odlazak stomatologu ZA VRIJEME zračenja poput:

- a) zubobolje
- b) vađenje jednog ili više zuba
- c) otekline
- d) problema sa zubnim mesom (krvarenje, neugodan zadah, klimanje zubi...)
- e) nešto drugo: \_\_\_\_\_

28) Osim preventivnih pregleda, jeste li imali nekih drugih razloga za odlazak stomatologu NAKON zračenja poput:

- a) zubobolje
- b) vađenje jednog ili više zuba
- c) otekline
- d) problema sa zubnim mesom (krvarenje, neugodan zadah, klimanje zubi...)
- e) nešto drugo: \_\_\_\_\_

29) Ukoliko ste NAKON zračenja izvadili jedan ili više zuba, u kojem vremenskom periodu Vam je izvršen taj zahvat?

- a) Unutar šest mjeseci od prekida radioterapije (\_\_\_\_\_ mjeseci od završetka radioterapije) izvađeno mi je \_\_\_\_\_ zubi
- b) Nakon šest mjeseci od prekida radioterapije (\_\_\_\_\_ mjeseci od završetka radioterapije) izvađeno mi je \_\_\_\_\_ zubi

30) Jeste li neposredno prije vađenja zuba u razdoblju NAKON zračenja uzeli antibiotik i ako da, koji?

- DA.  
Koji? \_\_\_\_\_  
Koliko prije vađenja ste počeli uzimati? \_\_\_\_\_  
Koliko nakon vađenja ste nastavili uzimati? \_\_\_\_\_
- NE

31) Jeste li prije dijagnoze čuli za rak usta?                      a) DA                      b) NE

32) Prema Vašem mišljenju, koji su rizični čimbenici za nastanak oralnog karcinoma?

- a) Pušenje i alkohol
- b) Loša oralna higijena

- c) Loša prehrana (siromašna svježim voćem i povrćem
  - d) Neredoviti odlasci kod stomatologa
  - e) Prekancerozne lezije (eritroplakija, leukoplakija, lichen planus i dr.)
  - f) HPV – humani papilloma virus
  - g) Sve navedeno je točno
  - h) nešto drugo \_\_\_\_\_
- 33) Jeste li znali da zajedničko uzimanje alkohola i cigareta povećava rizik za oralni karcinom i do 15 puta?                      a) DA                      b) NE
- 34) Jeste li PRIJE dijagnoze konzumirali VIŠE od 3 standardna pića dnevno? (*Standardno piće = 1 boca pive 0.33 ml ILI 1 čaša vina 2 dcl ILI 1 čašica žestokog pića*)                      a) DA  
b) NE
- 35) Jeste li ZA VRIJEME zračenja konzumirali više od 3 VIŠE od 3 standardna pića dnevno? (*Standardno piće = 1 boca pive 0.33 ml ILI 1 čaša vina 2 dcl ILI 1 čašica žestokog pića*)  
a) DA                      b) NE
- 36) Jeste li NAKON završetka zračenja konzumirali više od 3 VIŠE od 3 standardna pića dnevno? (*Standardno piće = 1 boca pive 0.33 ml ILI 1 čaša vina 2 dcl ILI 1 čašica žestokog pića*)  
a) DA                      b) NE
- 37) Jeste li PRIJE dijagnoze i zračenja konzumirali duhanske proizvode i ako da, navedite količinu?  
a) DA, Što? \_\_\_\_\_ Izračun koliko godina/kutija? \_\_\_\_\_  
b) NE
- 38) Jeste li ZA VRIJEME zračenja konzumirali duhanske proizvode i ako da, navedite količinu?  
a) DA, Što? \_\_\_\_\_ Koliko? \_\_\_\_\_  
b) NE
- 39) Jeste li NAKON završetka zračenja konzumirali duhanske proizvode i ako da, navedite količinu?  
a) DA, Što? \_\_\_\_\_ Izračun koliko godina/kutija? \_\_\_\_\_  
b) NE
- 40) Jesu li Vas upozorili o štetnosti uzimanja duhanskih i alkoholnih proizvoda na sluznicu usne šupljine za vrijeme zračenja?  
a) DA Tko? \_\_\_\_\_

b) NE

41) Provodite li redovito preventivne vježbe za ublažavanje trizmusa/ograničenog otvaranja usta?

- a) Da, više puta dnevno. Koliko? \_\_\_\_\_
- b) Jednom dnevno
- c) Jednom tjedno
- d) Ne provodim vježbe za ublažavanje trizmusa
- e) Ranije jesam. \_\_\_\_\_ puta dnevno. Kada? \_\_\_\_\_ Koliko puta, koliko dugo? \_\_\_\_\_

42) Koristite li redovito preparate na bazi fluora poput Mirafluora, Aminfluorid gela i sl.?

- a) NE
- b) DA, Što? \_\_\_\_\_ Koliko često? \_\_\_\_\_ Koliko minuta izloženost prije ispiranja ili konzumacija? \_\_\_\_\_ Pomoću udlage? DA NE

43) Zaokružite što od navedenoga koristite u svojoj SVAKODNEVNOJ oralnoj higijeni i njezi usne šupljine te navedite koliko često?

- a) Obična (manualna) četkica za usta \_\_\_\_\_
- b) Električna četkica za usta \_\_\_\_\_ Sonična? \_\_\_\_\_ Rotirajuća? \_\_\_\_\_
- c) Konac \_\_\_\_\_
- d) Međuzubne četkice \_\_\_\_\_
- d) Vodeni tuš \_\_\_\_\_
- e) Otopine za ispiranje. Što? \_\_\_\_\_ Dnevno \_\_\_\_\_ puta.
- f) Drugi preparati. Što? \_\_\_\_\_ Dnevno \_\_\_\_\_ puta.

44) Posjećujete li redovito svog onkologa? a) DA b) NE

45) Jeste li razvili sekundarni karcinom?

- a) NE
- b) DA Opisati (koji, gdje, kada... \_\_\_\_\_)

46) Tegobe u ustima sada \_\_\_\_\_  
Najveća je: \_\_\_\_\_

47) Potrebno ukloniti kamenac? DA NE

48) KLINIČKI ORALNI NALAZ:

- a) volumen nestimulirane sline  $Q_s =$  \_\_\_\_\_ ml/5 min; volumen stimulirne sline  $Q_{ss} =$  \_\_\_\_\_ ml/5 min
- b) KEP indeks \_\_\_\_\_

- Kariozni zubi: \_\_\_\_\_
- Abradirani zubi koji trebaju sanaciju: \_\_\_\_\_
- Ekstrahirani zubi: \_\_\_\_\_
- Zubi sa ispunima: \_\_\_\_\_
- Zubi opskrbljeni fiksnoprotetskim radovima: \_\_\_\_\_

c) Silness-Löe plak indeks:

16 \_\_\_\_\_ 12 \_\_\_\_\_ 24 \_\_\_\_\_  
44 \_\_\_\_\_ 32 \_\_\_\_\_ 36 \_\_\_\_\_

d) Greene-Vermillion indeks oralne higijene

16 \_\_\_\_\_ 11 \_\_\_\_\_ 26 \_\_\_\_\_  
46 \_\_\_\_\_ 31 \_\_\_\_\_ 36 \_\_\_\_\_

e) BPE score \_\_\_\_\_

f) RTG nalaz (ne stariji od 6 mjeseci)