

Post-terapijski oralno kirurški zahvati kod malignih bolesti

Minković, Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:127:731771>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Karla Minković

POST - TERAPIJSKI ORALNO KIRURŠKI ZAHVATI KOD MALIGNIH BOLESTI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren u: Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Vuletić, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Barbara Kružić Jovičić, mag. educ. philol. croat et mag. educ. philol. angl.

Lektor engleskog jezika: Barbara Kružić Jovičić, mag. educ. philol. croat et mag. educ. philol. angl.

Rad sadrži: 39 stranica

1 tablicu

5 slika

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 poslijediplomskog specijalističkog 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 njihova podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Marku Vuletiću na pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada te na razumijevanju prilikom odlaska u Ameriku.

Hvala obitelji na podršci i podnošenju mojeg živciranja tijekom ispitnih rokova.

Neizmjereno hvala svim mojim prijateljima koji su mi pomogli tijekom studiranja i uljepšali ovo razdoblje života. Hvala na pomoći tijekom učenja, objašnjavanju pred ispite, zajedničkom stresiranju, ali i za puno smijeha, zajedničkih kava i mnogobrojnih druženja.

Bez vas ne bi bilo isto!

Post-terapijski oralno kirurški zahvati kod malignih bolesti

Sažetak

Onkološki pacijenti pripadaju u rizičnu skupinu pacijenata za čije je liječenje potreban multidisciplinarni pristup te je uloga stomatologa jedan od važnijih čimbenika u procesu liječenja bolesti. Budući da se pacijentima s malignim bolestima često ordinira radioterapija i/ili kemoterapija, zbog brojnih nuspojava koje se pojavljuju tijekom ili nakon terapije može doći do prekida liječenja i time pogoršanja osnovne bolesti. Stoga je izuzetno bitna prisutnost stomatologa u onkološkom timu te poznavanje osnovne bolesti pacijenta, stadija u trenutku postavljanja dijagnoze i preporučene terapije. Svi stomatološki zahvati trebali bi se završiti najkasnije tri tjedna prije početka terapije kako bi ostalo dovoljno vremena za cijeljenje tkiva. Pravovremenom sanacijom smanjuje se intenzitet akutnih pojava i kroničnih komplikacija te se poboljšava ukupna kvaliteta života pacijenta. Cilj je eliminirati potrebu za ekstrakcijom zuba kako bi se spriječila pojava najteže kronične komplikacije terapije – osteoradionekroze/osteonekroze i time ugrozio život pojedinca. Unatoč preporuci da se svi stomatološki zahvati završe prije početka terapije, ako za njih nije bilo dovoljno vremena ili pacijent nije bio suradljiv, preporuka je zahvate odgoditi nakon završetka terapije uz određene mjere opreza prilikom njihova izvođenja. Naglasak se stavlja na motivaciju pacijenta o pravilnom održavanju oralne higijene, redovitim kontrolama te pridržavanju preporuka tijekom i nakon provedene terapije.

Ključne riječi: maligna bolest, radioterapija, kemoterapija, oralne komplikacije, dentalni zahvati

Post-therapeutic oral surgical interventions in malignant diseases

Summary

Oncology patients belong to the risk group of patients whose treatment requires a multidisciplinary approach, and the role of the dentist is one of the most important factors in the process of treating the disease. Since patients with malignant diseases are often prescribed radiotherapy and/or chemotherapy, the numerous side effects that occur during or after therapy can lead to interruption of treatment and thus to a worsening of the underlying disease. Therefore, the presence of a dentist in the oncology team and knowledge of the patient's underlying disease, the stage at the time of diagnosis and the recommended therapy are extremely important. All dental procedures should be completed no later than three weeks before the start of therapy to allow sufficient time for tissue healing. Timely rehabilitation reduces the intensity of acute complications and the occurrence of chronic complications and improves the patient's overall quality of life. The goal is to eliminate the need for tooth extraction in order to prevent the occurrence of the most severe chronic complication of the therapy – osteoradionecrosis/osteonecrosis, and thus jeopardize the individual's life. Despite the recommendation that all dental procedures should be completed before starting the therapy, if there was not enough time to do so or the patient was uncooperative, it is recommended to postpone the procedures after the end of the therapy, taking certain precautions. Emphasis is placed on the patient's motivation regarding proper oral hygiene, regular controls and compliance with recommendations during and after therapy.

Keywords: malignant disease, radiotherapy, chemotherapy, oral complications, dental procedures

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. DENTALNA SKRB PACIJENATA S MALIGNIM BOLESTIMA	4
2.1. Liječenje onkoloških bolesnika	5
2.1.1. Kirurško liječenje	6
2.1.2. Radioterapija	8
2.1.3. Kemoterapija	9
2.2. Komplikacije radioterapije	10
2.2.1. Akutne komplikacije	11
2.2.1.1. Oralni mukozitis	11
2.2.1.2. Gubitak osjeta okusa	12
2.2.1.3. Smanjenje salivacije	13
2.2.2. Kronične komplikacije	14
2.2.2.1. Radijacijski karijes	14
2.2.2.2. Trizmus	15
2.2.2.3. Osteoradionekroza	16
2.3. Komplikacije kemoterapije	17
2.3.1. Medikamentna osteonekroza čeljusti	18
2.4. Stomatološki pristup onkološkom pacijentu	21
2.4.1. Stomatološki pristup prije terapije	21
2.4.2. Stomatološki pristup tijekom terapije	23
2.4.3. Stomatološki pristup nakon terapije	24
3. RASPRAVA	27
4. ZAKLJUČAK	30
5. LITERATURA	32
6. ŽIVOTOPIS	38

Popis skraćenica

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

Commando – blok resekcija (engl. *combined mandibulectomy and neck dissection operation*)

RNK – ribonukleinska kiselina

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

MRONJ – medikamentna osteonekroza čeljusti (engl. *medication-related osteonecrosis of the jaw*)

1. UVOD

Maligna je bolest, odmah nakon kardiovaskularnih bolesti, vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj pa tako i u svijetu te predstavlja velik zdravstveni problem. Napretkom dijagnostike i antineoplastične terapije produžuje se životni vijek onkološkog pacijenta, čime se povećava incidencija pojave onkološkog bolesnika u ordinaciji dentalne medicine. Upravo zbog toga neizostavno je da stomatolog bude dio tima u procesu liječenja maligne bolesti. Kako bi ispravno prilagodio stomatološke zahvate potrebama pacijenta, stomatolog bi trebao biti upoznat sa stadijem maligne bolesti, planom terapije i pretpostavljenim ishodom. Dobra oralna higijena, pravilna prehrana te eliminacija rizičnih čimbenika kao što su pušenje i konzumacija alkohola izuzetno su važni za smanjenje intenziteta akutnih komplikacija i pojavu kroničnih komplikacija terapije. Komplikacije koje su prisutne tijekom i nakon provedene terapije narušavaju kvalitetu života pojedinca i često mogu dovesti do prekida same terapije, čime se pogoršava ishod bolesti (1).

Maligna bolest, odnosno zloćudna novotvorina odlikuje se nekontroliranim rastom neoplastičnih stanica nastalih mutacijom gena, kromosomskim translokacijama te prekomjernom ili nedovoljnom ekspresijom čimbenika zaduženih za regulaciju sinteze DNK-a i staničnog ciklusa. Posljedično oni dovode do nekontrolirane proliferacije, neovaskularizacije i širenja tumorskih stanica po organizmu (1).

Prema statističkim podacima iz 2020. godine, u Hrvatskoj je dijagnosticirano 23 230 osoba s malignom bolesti, od kojih su 12 326 bili muškarci i 10 904 žene. Od ukupnog broja dijagnosticiranih osoba, umrlo ih je 13 138, 7557 muškaraca i 5581 žena. Kod muškaraca najčešće su dijagnosticirani karcinomi prostate (19 %), traheje, bronha i pluća (16 %), kolona i rektuma (16 %), mokraćnog mjehura (5 %) i želuca (4 %). No za razliku od muškaraca, kod žena su najčešće dijagnosticirani karcinomi dojke (26 %), kolona i rektuma (13 %), traheje, bronha i pluća (10 %), tijela maternice (6 %) i štitnjače (5 %). Karcinom usta, ždrijela i grkljana kod muškaraca pronađen je u 6 % slučajeva, dok je kod žena pronađen u 2 % slučajeva. Prema podacima iz 2019. godine, u Hrvatskoj pronađena su 332 nova slučaja oralnog karcinom, od kojih su se 234 dijagnosticirali kod muškaraca, a svega 98 kod žena. Hematološke neoplazme pronađene su u 8 % slučajeva kod muškaraca u 2020. godini, a kod žena u 7 % slučajeva. Kod takvih je bolesnika, zbog specifičnosti njihove terapije i supresije koštane srži, potreban izuzetan oprez tijekom provođenja stomatoloških zahvata uz obveznu kontrolu krvne slike (2, 3).

Svrha je rada prikazati mogućnosti terapije malignih bolesti, najčešće komplikacije vezane za radioterapiju i kemoterapiju te preporučene protokole za izvođenje stomatoloških zahvata prije, tijekom i nakon terapije.

2. DENTALNA SKRB PACIJENATA S MALIGNIM BOLESTIMA

2.1. Liječenje onkoloških bolesnika

Liječenje onkoloških bolesnika zahtijeva multidisciplinarni pristup te ovisi o nizu čimbenika kao što su veličina tumora, njegova lokalizacija i opće medicinsko stanje pacijenta (4). Jedan od glavnih prognostičkih čimbenika koji određuje postotak petogodišnjeg preživljenja pacijenta jest stadij tumora u trenutku postavljanja dijagnoze. Stadij tumora može se definirati pomoću TNM-klasifikacije, u kojoj slovo T označava veličinu tumora, slovo N prisutnost regionalnih metastaza te slovo M prisutnost udaljenih metastaza (tablica 1) (2).

Tablica 1. Internacionalni sustav klasifikacije tumora (5)

	Veličina tumora (T)	Regionalne metastaze (N)	Udaljene metastaze (M)
0	Nije prisutan	Nema	Nema
I	< 2 cm	Solitarni ipsilateralni čvor < 3 cm	Prisutne
II	2 – 4 cm	A – solitarni ipsilateralni čvor 3 – 6 cm B – multipli ipsilateralni čvorovi 3 – 6 cm C – bilateralni i kontralateralni čvorovi 3 – 6 cm	
III	> 4 cm	Ipsilateralni i kontralateralni čvor > 6 cm	
IV	> 4 cm + infiltracija u okolne strukture		

Na temelju navedenih kriterija stadij I označava lokalizirani tumor (T1 N0 M0), dok u stadiju II tumor ima tendenciju zahvaćanja okolnih struktura (T2 N0 M0). Stadij III bolesti naznačuje tumor koji više nije lokaliziran, nego se proširio izvan regionalnog područja (T1 – T3 N1 M0/T3 N0 M0) te stadij IV u kojemu je bolest široko rasprostranjena s udaljenim metastazama (T1 – T4 N0 – N3 M1/T1 – T4 N3 M0/T4 N0 – N1 M0) (1, 6).

Raniji stadiji bolesti (I i II) najčešće se liječe primarno kirurškim postupcima, dok uznapredovali stadiji (III i IV) osim kirurških postupaka zahtijevaju i druge oblike liječenja poput kemoterapije ili radioterapije. Liječenje pacijenta s karcinomom zahtjevan je proces i često iziskuje kombinaciju više oblika terapije (6).

2.1.1. Kirurško liječenje

Liječenje karcinoma može se podijeliti u dvije kategorije: kurativno i palijativno. Napretkom bolesti kurativno liječenje postaje manje učinkovito, dok palijativno dobiva na značaju. Kirurško liječenje primaran je oblik terapije za ranije stadije bolesti imajući u vidu njezinu proširenost, veličinu i lokalizaciju. Cilj je svakog kirurškog zahvata potpuno izlječenje tumora radikalnom ekscizijom uz očuvanje okolnih presudnih struktura i njihove funkcije, kao i kvalitete života pacijenta. Indikacije za provođenje kirurškog zahvata uključuju proširenost tumora na okolnu kost, tumor koji nije radiosenzitivan te tumor na području u kojem je prethodno primijenjena najveća moguća doza zračenja. Ekscizijom je potrebno ukloniti cijelu promjenu uz okolnih 5 mm zdravog tkiva, što se potvrđuje patohistološkim nalazom. Dovoljno široki rubovi ekscizije smanjuju vjerojatnost pojave recidiva, što je ujedno i najčešći razlog neuspjeha navedene terapije (7).

Ovisno o proširenosti tumora kirurško liječenje može uključivati disekciju vrata, resekciju kosti čeljusti ili kombinaciju navedenih terapija, što se naziva *commando* operacija ili blok resekcija.

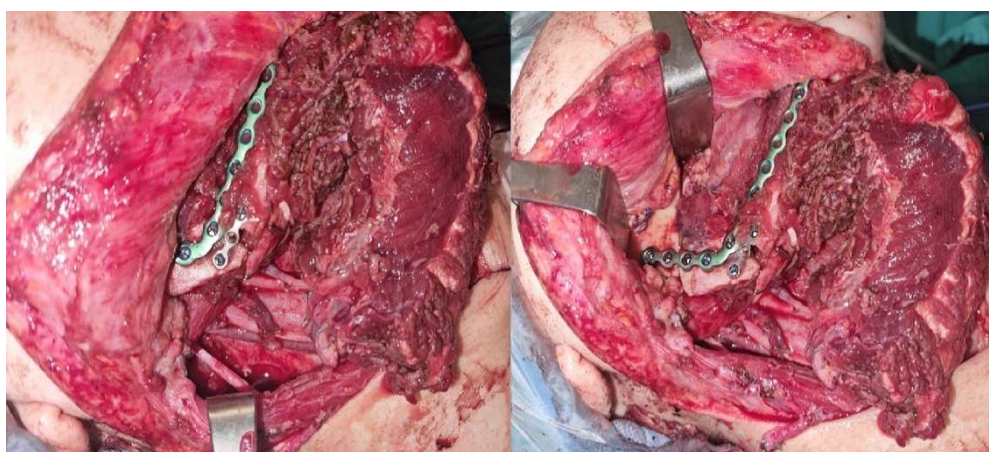
Disekcija vrata kirurški je zahvat odstranjivanja limfnih čvorova i puteva na području vrata te može biti kurativna ili elektivna. Elektivna disekcija vrata podrazumijeva uklanjanje limfnih čvorova koji nisu zahvaćeni tumorskim tkivom, no postoji povećani rizik diseminacije tumora. Nasuprot tome, kurativna disekcija primjenjuje se kod pozitivnog kliničkog nalaza te se može podijeliti na četiri osnovna tipa: radikalnu, modificiranu radikalnu, selektivnu i proširenu disekciju vrata (7, 8).

1. *Radikalna disekcija vrata* – disekcija svih ipsilateralnih čvorova prvih pet limfnih regija vrata u prostoru između tijela mandibule, hioidne kosti, prednjeg trbuha

digastričnog mišića i trapezoidnog mišića te tri nelimfatičke strukture: unutarnja jugularna vena, akcesorni živac i sternokleidomastoidni mišić.

2. *Modificirana radikalna disekcija vrata* – disekcija limfnih čvorova prvih pet limfnih regija vrata uz poštedu jedne ili više nelimfatičkih struktura; najčešće je uklonjen sternokleidomastoidni mišić, dok očuvanje akcesornog živca značajno smanjuje učestalost morbiditeta.
3. *Selektivna disekcija vrata* – disekcija čvorova jedne ili više limfnih regija vrata uz očuvanje svih triju nelimfatičkih struktura.
4. *Proširena disekcija vrata* – najradikalnija vrsta terapije u kojoj se, osim struktura uklonjenih radikalnom disekcijom, dodatno uklanjaju određene limfatičke ili nelimfatičke strukture poput sublingvalnog ili vagusnog živca, karotidne arterije i dr. (9, 10).

Izuzev zahvaćenih limfnih regija vrata, diseminacija tumora ponekad iziskuje i resekciju čeljusne kosti koja može biti marginalna ili segmentalna ovisno o infiltraciji kosti tumorom. Marginalna resekcija podrazumijeva blizak dodir tumorske tvorbe s periostom kosti, no bez istovremene infiltracije, čime se uklanjanjem dijela kosti čuva njezin kontinuitet, dok je kod segmentalne resekcije zbog infiltracije tumorske tvorbe potrebno ukloniti čitavu debljinu kosti, što će rezultirati prekidom njezinog kontinuiteta.



Slika 1. Segmentalna disekcija mandibule sa selektivnom disekcijom vrata. Preuzeto s dopuštenjem autorice: izv. prof. dr. sc. Gabrić

Međutim, zbog opsežne proširenosti tumorske tvorbe često je potrebno provesti resekciju primarnog tumora, disekciju pripadajuće strane vrata te resekciju dijela kosti, što se naziva *commando* ili monoblok operacija. Prije operativnog zahvata nužno je napraviti traheotomiju (11).

2.1.2. Radioterapija

Radioterapija jedna je od metoda liječenja malignih bolesti te se može primjenjivati kao zaseban oblik terapije ili u kombinaciji s kirurškim liječenjem i/ili kemoterapijom. Princip rada temelji se na ionizirajućem zračenju koje stvara slobodne radikale koji ireverzibilno ometaju replikaciju DNK-a, što rezultira poremećajem biokemijskih procesa, gubitkom regulacije staničnog ciklusa te naposljetku dovodi do mitotičke smrti stanica. Glavni nedostatak takve vrste terapije jest neselektivno djelovanje kojim se osim tumorskih stanica uništavaju i zdrave stanice s visokim stupnjem mitotičke aktivnosti (10).

Radioterapija može se primijeniti u obliku teleradioterapije, kada se izvor zračenja postavlja izvan bolesnikovog tijela, te u obliku brahiterapije, kod koje se zračenje postavlja u samu blizinu tumora ili ako je moguće, u sam tumor. Budući da glavni nedostatak radioterapije predstavlja ionizirajuće djelovanje i na okolno zdravo tkivo, kod brahiterapije taj je učinak smanjen, čime se omogućuje primjena većih doza zračenja. Doza primijenjenog zračenja određuje se na temelju lokalizacije i vrste maligne promjene, ali i ovisno o tome upotrebljava li se zračenje kao samostalan oblik liječenja ili u kombinaciji s drugim oblicima terapije. Većina pacijenata s karcinomom glave i vrata tijekom 5 do 7 tjedana primi ukupnu dozu od 50 do 70 Gy. Manje doze neće biti učinkovite jer je većina karcinoma glave i vrata planocelularnog tipa te su time radiorezistentni na doze zračenja ispod 60 – 65 Gy. Standardni način frakcioniranja jest primjena zračenja 5 puta tjedno u dozi od 2 Gy (13).

Najvažniji čimbenik koji ograničava primjenu zračenja jest tolerancija okolnog zdravog tkiva. Ovisno o stadiju i položaju primarnog tumora te prisutnosti metastaza u regionalnim limfnim čvorovima, zračenje u području glave izazvat će kod gotovo svih pacijenata neku od komplikacija u usnoj šupljini. Nastanak komplikacija u usnoj šupljini neizbježno je zbog visoke mitotičke aktivnosti stanica oralne sluznice, kompleksne mikroflore te stalne traumatizacije sluznice tijekom svakodnevnih funkcija. Njihov intenzitet ovisit će o mjestu i volumenu

ozračenog tkiva, ukupnoj dozi zračenja, dobi pacijenta i njegovom općem stanju, veličini i broju primijenjenih frakcija te o dodatnoj primjeni kemoterapije (14).

2.1.3. Kemoterapija

Kemoterapija, kao jedna od učestalih metoda liječenja malignih bolesti temelji se na sistemskoj primjeni citostatika ili antitumorskih lijekova. Citostatici su lijekovi koji neselektivno razaraju stanice s velikom mitotičkom aktivnošću ometajući tako sintezu proteina, DNK-a, RNK-a ili ometajući njihovu staničnu infrastrukturu. Stoga, glavni nedostatak takvog oblika liječenja predstavlja nemogućnost razlikovanja tumorskih od zdravih stanica, što dovodi do razaranja različitih stanica poput stanica probavnog sustava, spolnog sustava, folikula kose ili koštane srži. Također se često primjenjuje istovremeno s radioterapijom kako bi se tumorske stanice senzibilizirale na terapiju zračenjem ili u kombinaciji s biološkom terapijom (12).

Prema mehanizmu djelovanja, citostatici se mogu podijeliti u tri kategorije: alkilirajuća sredstva, antimetaboliti i prirodni spojevi. Najčešće korišteni lijekovi jesu cisplatin, 5-fluorouracil i metotreksat. Osim monokemoterapije u kojoj se primjenjuje samo jedna vrsta lijeka, zbog različitih mehanizama djelovanja lijekova moguće je primijeniti i više lijekova istovremeno, što se naziva polikemoterapija.

Lijekovi se mogu primijeniti intravenski, peroralno, u obliku injekcije u mišić ili potkožno masno tkivo, intraarterijski, intraperitonealno ili topički, no najčešća primjena lijeka jest intravenski i peroralno. Terapija se provodi u ciklusima prema točno određenim protokolima koji ovise o tipu maligne bolesti i njezinom stadiju, ranijoj primjeni kemoterapije te o zdravstvenom i općem stanju bolesnika. Ciklusi omogućavaju tijelu oporavak od popratnih nuspojava te regeneraciju zdravih stanica. Ako bolesnik ima značajne nuspojave ili nezadovoljavajuće krvne nalaze, razdoblje između ciklusa može se produljiti (4).

Ovisno o indikaciji postoji nekoliko oblika liječenja: adjuvantno, neoadjuvantno, palijativno i konkomitantno liječenje.

1. *Adjuvantno liječenje* – primjena kemoterapije nakon kirurškog uklanjanja primarne maligne bolesti s regionalnim metastazama u svrhu uništavanja mogućih zaostalih mikrometastaza koje mogu dovesti do recidiva bolesti. Indikacija za primjenu ovisi

- o stadiju bolesti i procjeni rizika za nastanak recidiva te se najčešće primjenjuje 4 – 8 ciklusa kemoterapije.
2. *Neoadjuvantno liječenje* – primjena kemoterapije s ciljem smanjenja veličine primarne bolesti nakon čega se primjenjuje neki drugi oblik liječenja, kirurški zahvat ili zračenje. Predstavlja početni oblik liječenja koji neoperativne i granično operativne tumore pretvara u operativne. Najčešće se provodi 2 – 4 ciklusa kemoterapije.
 3. *Palijativno liječenje* – kemoterapija se primjenjuje kod uznapredovalog stadija bolesti kada je potpuno izlječenje zbog opsežnosti metastaza rijetkost. Svrha terapije jest smanjenje tumorskih tvorbi te posljedično simptoma bolesti, poboljšanje kvalitete i produljenje života.
 4. *Konkomitantno liječenje* – vrsta terapija koja uključuje kombinaciju sustavne kemoterapije i lokalnog zračenja. Može se provoditi kao adjuvantno ili neoadjuvantno liječenje te se time poboljšava učinkovitost terapije, a istodobno se smanjuje izraženost nuspojava. Također određeni citostatici svojim mehanizmom senzibiliziraju tumorske stanice na terapiju zračenjem, što povećava učinkovitost same terapije (4).

2.2. Komplikacije radioterapije

Gotovo dvije trećine pacijenata s karcinomom glave i vrata u uznapredovalom stadiju liječe se kombinacijom kirurškog zahvata i radioterapije ili kemoterapije te većina pacijenata razvija neku od komplikacija u usnoj šupljini i orofarinksu. Već malo povećanje doze zračenja značajno povišuje incidenciju mogućih nuspojava. Ovisno o vremenu nastanka, komplikacije radioterapije mogu se podijeliti na akutne i kronične. Akutne komplikacije javljaju se na početku zračenja te traju 2 – 3 tjedna nakon završetka terapije, dok se kronične komplikacije pojavljuju od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci ili godina nakon završetka terapije (15).

2.2.1. Akutne komplikacije

Akutne komplikacije najčešće su reverzibilne, pojavljuju se početkom terapije te uključuju oralni mukozitis, poremećaj salivacije te gubitak osjeta okusa.

2.2.1.1. Oralni mukozitis

Oralni mukozitis induciran zračenjem jedna je od najčešćih akutnih nuspojava radioterapije glave i vrata. Nastaje kao posljedica mitotičke smrti bazalnih keratinocita, što dovodi do oštećenja stanica pločastog epitela. Očituje se kao ulcerozna eritematozna upala sluznice usne šupljine uz izraženu bolnu kliničku sliku, disfagiju, otežano hranjenje i poteškoće u govoru te češće zahvaća nekeratiniziranu sluznicu i sluznicu pored metalnih restauracija. Rani klinički znak mukozitisa predstavlja bjelkasti, zamučeni izgled sluznice već na kraju prvog tjedna terapije, dok se u trećem tjednu terapije pojavljuju ulcerozne promjene prekrivene fibrinskim pseudomembranama koje mogu sekundarno inficirati. Navedeni simptomi pojavljuju se kod gotovo svih bolesnika koji su primili dozu zračenja veću od 50 Gy, perzistiraju tijekom terapije te su najintenzivniji pri kraju terapije, što znatno narušava funkciju usne šupljine i kvalitetu života bolesnika (14).

Kod određenih bolesnika intenzitet ulcerozne upale može dovesti do prekida terapije ili uvođenja parenteralne prehrane te on ovisi o ukupno primijenjenoj dozi zračenja, broju i veličini frakcija te veličini polja zračenja. Prekidom terapije produljuje se razdoblje liječenja i smanjuje se njegova učinkovitost, stoga su ciljevi liječenja usmjereni prema kontroli bola, smanjenu upale, sprječavanju razvoja sekundarnih infekcija i održavanju normalne oralne higijene. Češće i veće doze zračenja, kombinacija kemoterapije i radioterapije, loše prehrane i higijenske navike, pušenje i konzumacija alkoholnih pića te kserostomija dovode do teže kliničke slike mukozitisa. Nakon završetka radioterapije, simptomi perzistiraju još 1 – 3 tjedna, a onda postupno dolazi do regeneracije stanica i obnove sluznice usne šupljine (14).

Najčešće primjenjivanu klasifikaciju za određivanje stadija mukozitisa odredila je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) na temelju kliničke slike i funkcijskih sposobnosti bolesnika. Mukozitis se stoga može klasificirati u četiri stupnja:

- stupanj 0 – bez promjena

- stupanj 1 – prisutan eritem uz izraženu osjetljivost usne šupljine
- stupanj 2 – prisutan eritem s ulceracijama, no pacijent još uvijek može konzumirati krutu hranu
- stupanj 3 – prisutan eritem s ulceracijama, no pacijent ne može konzumirati krutu hranu, već samo tekuću
- stupanj 4 – ulcerozna upala s intenzivnim simptomima koji zahtijevaju parenteralnu prehranu (16).

Terapija oralnog mukozitisa primarno je simptomatska jer preparat za prevenciju njegovog nastanka ne postoji. Konzervativnim liječenjem izbjegava se daljnja iritacija tkiva i oštećenje preostalih epitelnih stanica. Intenzitet simptoma može se olakšati pravilnim održavanjem oralne higijene i upotrebnom preparata za kontrolu upale i bola te time spriječiti mogući prekid terapije. Upravo zato iznimno je bitno terapiju započeti s potpuno saniranom usnom šupljinom (17).

2.2.1.2. Gubitak osjeta okusa

Gubitak osjeta okusa javlja se kao akutna komplikacija zračenja glave i vrata te često prethodi mukozitisu. Gubitak može biti djelomičan ili potpun, a ovisi o ukupno primijenjenoj dozi zračenja te su pritom zahvaćena sva četiri osjeta okusa. Doza od 10 Gy utjecat će na degeneraciju okusnih pupoljaka, no ako se primijeni više od 60 Gy, može doći do trajnog gubitka osjeta okusa (18).

Nastaje kao posljedica izravnog ionizacijskog djelovanja zračenja na radiosenzitivne okusne pupoljke, ali i zbog promjena u sekreciji i sastavu sline. Povećanje viskoznosti i biokemijske promjene sastava sline dovode do stvaranja mehaničke barijere otežavajući pritom kontakt između okusnih pupoljaka i sline. Budući da su simptomi reverzibilni, liječenje nije potrebno te se povratak osjeta okusa javlja 2 – 6 mjeseci nakon završetka radioterapije, no kod nekih pacijenata oporavak može trajati i godinama. Duljina oporavka i stupanj povratka osjeta okusa ovisi o ukupnoj dozi zračenja. Također, poremećaj osjeta okusa često dovodi do gubitka težine uslijed smanjenja apetita i promjena u obrascima uzimanja hrane (14, 18).

2.2.1.3. Smanjenje salivacije

Kserostomija se javlja u 94 do 100 % pacijenata zračenih na području glave i vrata i time pripada u najčešću nuspojavu radioterapije. Za razliku od drugih akutnih komplikacija koje su reverzibilne, suhoća usta koja se javlja kao posljedica oštećenja žlijezda slinovnica jest ireverzibilno stanje (19).

Ionizacijski učinak radioterapije uzrokuje atrofiju i nekrozu žljezdanih acinusa djelujući izravno na sekretorne i duktalne stanice, no oštećenje se može javiti i sekundarno kao posljedica vaskularnih promjena, povećane kapilarne permeabilnosti i kronične upale. Pri nižim dozama zračenja < 30 Gy promjene su još uvijek reverzibilne, no akumulacijom većih doza iznad 75 Gy dolazi do upalnih promjena, degeneracije žljezdanih acinusa i intersticijske fibroze te su tada učinci ireverzibilni. Budući da su serozni acinusi radiosenzitivniji od mukoznih, brže dolazi do njihove degeneracije, što uzrokuje promjenu u količini i sastavu sline. Slina postaje viskozna i ljepljiva, dolazi do pada bikarbonatnih iona i time pada pH sline, što dovodi do promjena u njezinoj mikroflori i porastu broja acidogenih bakterija. Navedene promjene povećavaju incidenciju nastanka karijesnih lezija i pojavu sekundarnih infekcija poput infekcije *Candidom*. Također je veći rizik za nastanak parodontnih bolesti zbog smanjenog uklanjanja mikroorganizama te su pacijentima otežane uobičajene funkcije usne šupljine poput govora i hranjenja (14, 20).

Za postavljanje dijagnoze kserostomije potrebno je uzeti anamnezu, provesti klinički pregled i pretrage poput određivanja kvantuma salivacije, vitroadhezije, sijalografije, scintigrafije i ultrazvuka.

Terapija suhoće usta ovisi prvenstveno o stupnju oštećenja žlijezda slinovnica te je potpuna sanacija usne šupljine 2 – 3 tjedna prije početka zračenja neophodna za reduciranje budućih nuspojava. Ako je oštećenje žljezdanih acinusa minimalno te se lučenje sline još uvijek može potaknuti, preporuka je koristiti preparate za stimulaciju lučenja sline poput bombona ili žvakaćih guma bez šećera. U istu svrhu sluznica usne šupljine može se ispirati čajem korijena bijelog sljeza koji se pripravi tako da se jedna žlica čaja prelije čašom hladne vode, ostavi da stoji četiri sata te se ispiru po potrebi. No ako je žljezdano tkivo uništeno te se ne može stimulirati, preporuka je koristiti preparate umjetne sline s ciljem vlaženja usne šupljine i smanjenja neugode. Budući da je u stanju hiposalivacije rizik za nastanak karijesnih lezija

povećan, preporučuje se koristiti preparate s fluoridima te u slučaju pojave gljivične infekcije uključiti i antimikotike (19).

2.2.2. Kronične komplikacije

Ireverzibilne promjene kroničnog su tijeka, pojavljuju se nekoliko tjedana, mjeseci, pa i nekoliko godina nakon završetka terapije te njima pripadaju radijacijski karijes, trizmus i osteoradionekroza.

2.2.2.1. Radijacijski karijes

Radijacijski karijes pripada kroničnim komplikacijama radioterapije glave i vrata te se javlja kao posljedica izravnog i neizravnog djelovanja zračenja. Neizravnim djelovanjem zračenje uzrokuje oštećenje žljezdanih acinusa, što dovodi do kvalitativnih i kvantitativnih promjena sline, pH sline pada i raste broj acidogenih bakterija poput *Streptococcus mutans* i *Lactobacillus sp.* te *Candidae sp.* Uz navedene promjene, zračenje ima i izravan utjecaj na zubna tkiva smanjujući tvrdoću cakline i dentina. Niže doze od 30 Gy imat će minimalan utjecaj na tvrda zubna tkiva, no povećanjem doze iznad 60 Gy, rizik za nastanak oštećenja povećat će se 10 puta (21).

Proces demineralizacije očituje se unutar 3 mjeseca od početka zračenja te u težim slučajevima može dovesti do potpunog gubitka prethodno zdrave denticije unutar godinu dana. Klinički, tri su vrste karijesnih lezija koje se mogu uočiti u usnoj šupljini nakon radioterapije. Prvi tip karijesne lezije prvotno se uočava na labijalnim stijenkama cervikalnog područja sjekutića i očnjaka, no napredovanjem lezije postupno dolazi do amputacije krune zuba. Međutim u stražnjoj regiji amputacija krune nije učestala, već su demineralizacijskim procesom zahvaćene sve plohe zuba, što rezultira promjenom boje i translucencije zuba. Drugi tip lezija očituje se generaliziranim površinskim defektima bukalnih, a kasnije i palatinalnih ili lingvalnih ploha krune zuba, dok su aproksimalne plohe rijetko zahvaćene. Lezije često započinju u obliku točkastih površinskih defekata koji postupno napreduju i dovode do generalizirane erozije

denticije. Treći tip najrjeđe se uočava, a očituje se destruiranim okluzalnim i incizalnim plohama te tamnim smeđe-crnim diskoloracijama koje prekrivaju čitavu krunu zuba (14).

Defekti se najčešće uočavaju na plohama zuba koje su rijetko zahvaćene karijesnim lezijama, poput cervikalnih glatkih ploha ili vrhova kvržica, dok su područja ispod aproksimalnih ploha obično pošteđena, a najčešće zahvaćeni zubi jesu donji sjekutići (14).

Unatoč brzom napredovanju demineralizacije i dramatičnoj kliničkoj slici, radijacijski karijes rijetko se povezuje s akutnim bolom. Također, iako je salivacija smanjena te je provođenje oralne higijene otežano, učestalost parodontnih bolesti jednaka je kao i u općoj populaciji. Rizik za nastanak radijacijskog karijesa kod pacijenata zračenih na području glave i vrata doživotan je te je zbog toga izuzetno bitna prevencija u vidu učestalih kontrolnih pregleda, održavanja dobre oralne higijene, kemijske kontrole plaka klorheksidinom i korištenja preparata s fluorom. Fluor ima zaštitnu ulogu u nastanku karijesa ugrađujući se u kristalnu rešetku hidroksiapatita i tvoreći stabilni spoj fluorapatit koji je otporniji na demineralizacijske procese. Postoje različiti načini primjene fluora pomoću lakova, vodica za usta, pasti s visokim udjelom fluora i gelova, dok se najučinkovitijim načinom smatra svakodnevna primjena fluora pomoću udlaga. Navedene mjere prevencije, osim što smanjuju rizik za pojavu karijesnih lezija, posljedično eliminiraju potrebu za multiplim ekstrakcijama zuba koje mogu dovesti do osteoradionekroze (22).

2.2.2.2. Trismus

Trismus ili ograničeno otvaranje usta pripada kroničnim komplikacijama zračenja te se pojavljuje 3 – 6 mjeseci nakon završetka terapije. Može se javiti kao posljedica infiltracije žvačnih mišića tumorskim stanicama, no češće je uzrokovan fibrozom žvačnih mišića i/ili ligamenata temporomandibularnog zgloba (19). No prevalencija pojave trizmusa kod pacijenata zračenih na području glave i vrata iznosi svega 5 – 38 % (23). Stanje je ireverzibilno te je intenzitet trizmusa ovisan o ukupno primijenjenoj dozi zračenja, zahvaćenosti žvačnih mišića, poglavito medijalnog krilastog mišića te o opsegu zračenja. Klinički je prisutno ograničeno otvaranje usta s interincizalnim razmakom manjim od 35 mm, što rezultira otežanim hranjenjem i održavanjem oralne higijene i time smanjuje ukupnu kvalitetu života pacijenta. Smanjenje interincizalnog razmaka uočljivo je već nakon 9 tjedana od završetka zračenja te je

pacijentima koji su djelomično ili potpuno bezubi dodatno otežano stavljanje proteza u usta, kao i izrada novih proteza.

Međutim, trizmus se može usporiti ili u potpunosti prevenirati redovitim provođenjem vježbi za otvaranje usta. Vježbe bi se trebale započeti paralelno s početkom terapije i nastaviti najkraće još 6 mjeseci nakon završetka zračenja. Za pravilno izvođenje vježbi potrebno je kažiprst staviti na incizalni brid donjih sjekutića, a palac na incizalni brid gornjih sjekutića te forsirano otvarati usta do osjećaja neugode (24).

2.2.2.3. Osteoradionekroza

Najozbiljniju, ali ujedno i najrjeđu kroničnu komplikaciju zračenja na području glave i vrata predstavlja osteoradionekroza. Klinički se očituje kao ekspanirano područje nekrotične kosti u ozračenom području koje ne cijeli dulje od 3 mjeseca. Nastaje kao posljedica zračenja uslijed nakupljanja slobodnih radikala i oštećenja endotelnih stanica, što postupno dovodi do obliteracije krvnih žila i posljedično hipovaskularizacije, hipoksije, hipocelularnosti i progresivne fibroze kosti. Osteoblasti su radiosenzitivniji od osteoklasta, što rezultira poremećenom remodelacijom kosti u korist osteolize. Javlja se u 7,1 % pacijenata zračenih na području glave i vrata te može nastati spontano u oko 30 % slučajeva, dok se u čak dvije trećine slučajeva javlja kao posljedica traume. Trauma je najčešće uzrokovana ekstrakcijom zuba uslijed radijacijskog karijesa, neodgovarajuće prilagođenim protetskim radom, biopsijom ili paradontnim bolestima. Rizik za nastanak osteoradionekroze doživotan je, a dodatno ga povećavaju čimbenici poput konzumacije alkohola, pušenja, nekontrolirane šećerne bolesti u kombinaciji s neodgovarajućom prehranom i nezadovoljavajućom oralnom higijenom (18).

Među ostalim rizičnim čimbenicima nalaze se doze zračenja veće od 65 Gy, veći volumen ozračene kosti te kombinirana primjena kemoterapije i radioterapije, a najčešće područje zahvaćeno nekrotičnim procesom jest stražnji dio mandibule. Mandibula češće nekrotizira uslijed smanjenje vaskularizacije i veće kompaktnosti kosti. Nerijetko su prvi simptomi osteoradionekroze pojava neugodnog zadaha iz usta s popratnim bolovima, a nekrotična kost može sekundarno inficirati (18).

Biopsijom i patohistološkom analizom potrebno je isključiti mogućnost postojanja tumora, a prilikom postavljanja dijagnoze naglasak se stavlja na anamnestičke podatke o

provedenoj terapiji te na kliničku sliku eksponirane kosti unutar ozračenog područja. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju MSCT-a uz prikaz mekog tkiva, što diferencijalno dijagnostički odvaja osteoradionekrozu od malignih tumora.

Prema kliničkom nalazu razlikuju se tri stadija nekroze kosti. Prvi stadij odlikuje se plitkim koštanim ulceracijama s eksponiranim kortikalisom, dok je u drugom stadiju zahvaćena i medula mandibule. Treći, odnosno uznapredovali stadij obilježen je zahvaćenošću cijele debljine kosti s mogućom pojavom kožnih fistula, nekroze okolne kosti i patološke frakture mandibule (25).

Liječenje osteoradionekroze ovisi o stadiju bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Niži stadiji liječe se konzervativno primjenom antiseptičkih otopina te u slučaju superinfekcije dodatkom antibiotika širokog spektra. Uz navedene tretmane, u uznapredovalom stadiju bolesti uvodi se i kirurški zahvat s kombinacijom hiperbarične oksigenacije. Upravo zbog kompleksnosti i dugotrajnosti liječenja osteoradionekroze veliki naglasak stavlja se na prevenciju nastanka navedenog stanja (26).

2.3. Komplikacije kemoterapije

Kemoterapija primjenom citostatika neselektivno razara stanice s visokom mitotičkom aktivnošću i time dovodi do niza posljedica kao što su alopecija, mučnina i povraćanje, mukozitis duž cijelog probavnog sustava te supresija koštane srži. Supresija koštane srži rezultirat će manjkom svih krvnih stanica (eritrociti, leukociti i trombociti) dovodeći prvotno do leukopenije i trombocitopenije te naknadno i do anemije zbog duljeg životnog vijeka eritrocita. Navedeni nedostatak krvnih stanica uzrokovat će komplikacije u vidu produljenog krvarenja koje se očituje petehijama i ekhimozama na koži i sluznici te otežanog zarastanja rana. Također zbog imunodeficijencije pacijenta uslijed poremećene leukopoeze, ali i izravnog djelovanja citostatika, veća je vjerojatnost pojave oportunističkih infekcija. Međutim, kao najteža komplikacija kemoterapije navodi se medikamentna osteonekroza čeljusti uzrokovana lijekovima (MRONJ) koji se primjenjuju za liječenje malignih bolesti i osteoporoze. Navedene komplikacije javljaju se kao posljedica kemoterapije, no prestankom terapije dolazi do oporavka (1).

2.3.1. Medikamentna osteonekroza čeljusti

Medikamentna osteonekroza čeljusti (MRONJ) označava avaskularnu nekrozu kosti u maksilofacijalnom području uzrokovanu primjenom anti-resorptivnih i antiangiogenih lijekova, odnosno bisfosfonata. Bisfosfonati grupa su lijekova koji inhibiraju osteoklastičnu aktivnost dovodeći do onemogućene resorpcije i remodelacije kosti, smanjuju aktivnost fibroblasta i osteoblasta te inhibiraju angiogenezu, što posljedično dovodi do ishemije i time do nekroze kosti. Koriste se u liječenju osteoporoze, *osteogenesis imperfecte*, Pagetove bolesti, fibrozne displazije te kod liječenja primarnih lezija kosti ili koštanih metastaza (27).

Ovisno o prisutnoj bolesti te razini apsorpcije lijeka koja se želi postići, bisfosfonati se mogu primijeniti oralno ili intravenozno. Oralni bisfosfonati manje su potentni od intravenoznih te je njihova apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta svega 1 %, dok su intravenozni bisfosfonati znatno potentniji te se može apsorirati čak 50 % primijenjenog lijeka. Upravo zbog toga veći je rizik pojave osteonekroze intravenoznom primjenom lijeka, no osim navedenog povećanom riziku pridonosi i trajanje terapije, ukupna doza primijenjenog lijeka, prisutnost komorbiditeta te izvođenje invazivnih stomatoloških zahvata. Na pojavu bolesti utječu i pušenje i konzumacija alkohola te se zbog anatomije kosti dva puta češće javlja u mandibuli nego u maksili i u područjima s tankom mukozom (28).

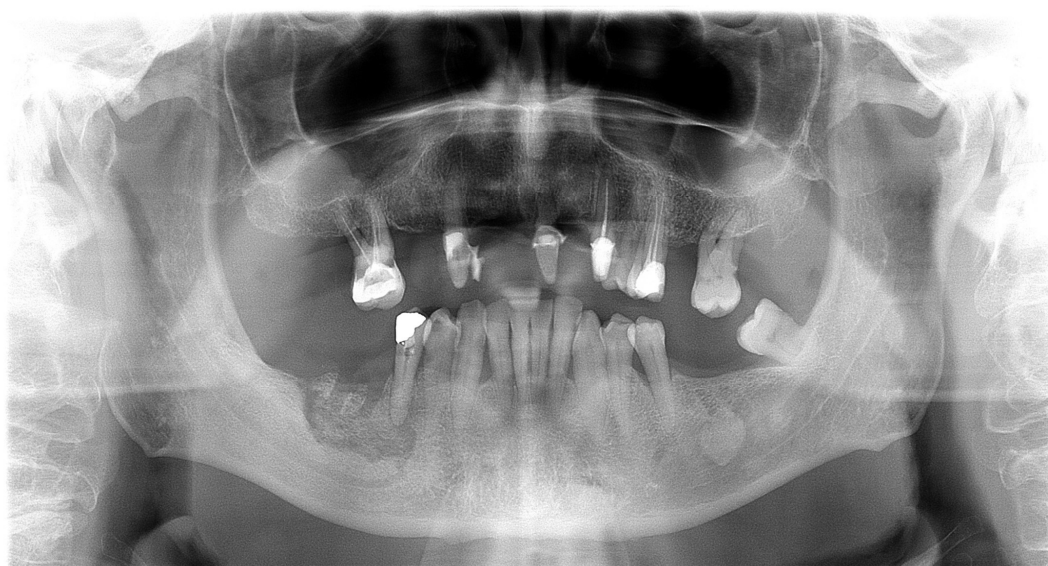
Za postavljanje konačne dijagnoze MRONJ-a potrebno je zadovoljiti tri navedena kriterija:

1. područje eksponirane kosti u maksilofacijalnom području dulje od 8 tjedana
2. prijašnja ili trenutačna primjena bisfosfonatnih lijekova
3. nije provedena radioterapija u području glave i vrata (29).

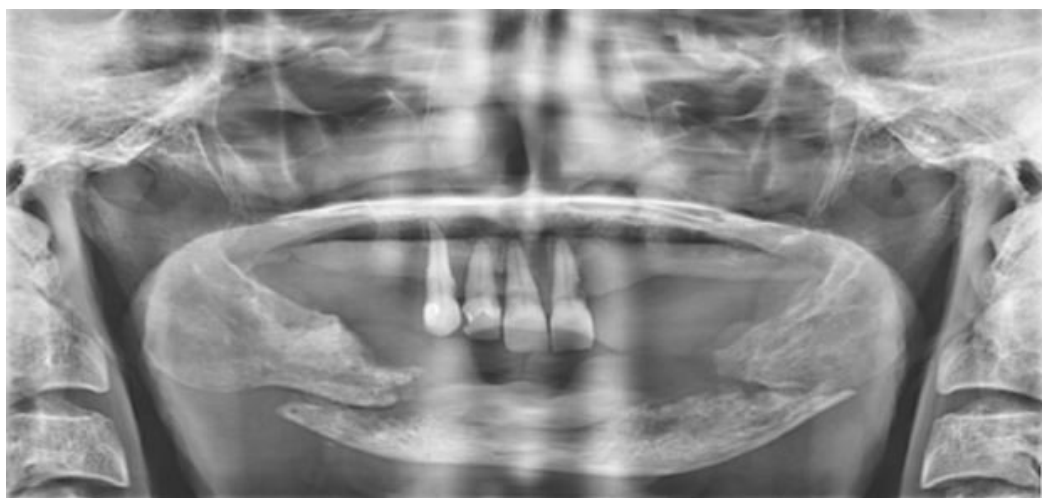
Glavni klinički znak MRONJ-a predstavlja eksponirana nekrotična kost uz upalu okolnog mekog tkiva, pojava pomičnosti zubi te u uznapredovalim slučajevima dolazi do gubitka inervacije zahvaćenog područja, pojave fistula i patoloških fraktura kosti. Također su otežane normalne funkcije poput govora, gutanja i žvakanja. Dijagnostički se uz anamnezu i kliničku sliku primjenjuju i radiološke metode pomoću kojih se promjene mogu uočiti tek u kasnijem stadiju razvoja bolesti.



Slika 2. Klinički vidljiva osteonekroza mandibule. Preuzeto s dopuštenjem autorice: izv. prof. dr. sc. Gabrić



Slika 3. Radiološki vidljiva osteonekroza mandibule. Preuzeto s dopuštenjem autorice: izv. prof. dr. sc. Gabrić



Slika 4. Patološka fraktura uslijed osteonekroze. Preuzeto s dopuštenjem autorice: izv.prof.dr.sc.Gabrić.

Liječenje u ranijim stadijima bolesti uključuje primjenu antiseptika te se s pojavom simptoma uvodi i antibiotska terapija. Uz navedene oblike terapije, kasniji stadiji zahtijevaju i odgovarajući debridman, resekciju kosti uz odgovarajuću rekonstrukciju te primjenu hiperbarične oksigenacije. Liječenje MRONJ-a otežano je i često dovodi do neuspjeha, stoga se veliki naglasak stavlja na njegovu prevenciju (29).



Slika 5. Cijeljenje mandibule nakon kirurškog zahvata i ekstrakcije zuba. Preuzeto s dopuštenjem autorice: izv. prof. dr. sc. Gabrić

2.4. Stomatološki pristup onkološkom pacijentu

Pacijenti s malignim bolestima pripadaju u rizičnu skupinu pacijenata te zahtijevaju oprezniji pristup tijekom terapije kako se ona ne bi morala prekinuti. Pravovremenom stomatološkom sanacijom i učestalim kontrolama tijekom radioterapije i/ili kemoterapije značajno se smanjuje intenzitet akutnih nuspojava, ali i pojava kroničnih nuspojava. Upravo zbog velike važnosti uključenja stomatologa u proces liječenja malignih bolesti, postoje određene smjernice kojima se nastoji očuvati oralno zdravlje i poboljšati kvaliteta života pacijenta te se one mogu podijeliti na pristup pacijentu prije, tijekom i nakon završene terapije.

2.4.1. Stomatološki pristup prije terapije

U trenutku postavljanja onkološke dijagnoze, preporuka je pacijenta uputiti na kompletan stomatološki pregled kako bi terapiju započeo sa saniranom usnom šupljinom. Cilj je stomatološkog pregleda pravovremeno uočiti sumnjive promjene te sanirati prisutna stanja i time izbjeći potencijalni prekid osnovne terapije. Potrebno je uzeti opsežnu anamnezu, provesti detaljan ekstraoralni i intraoralni klinički pregled, napraviti radiološku dijagnostiku te prvotno pristupiti rješavanju hitnih stanja. S kompletnom sanacijom usne šupljine trebalo bi započeti najkasnije 3 tjedna prije početka terapije kako bi ostalo dovoljno vremena za izvođenje svih potrebnih zahvata i time posljedično cijeljenje tkiva (1).

Sve suspektne lezije koje cijele dulje od 2 tjedna te crvene ili crveno-bijele lezije baršunaste površine zahtijevaju dodatan pregled specijalista oralne medicine te po potrebi izvođenje biopsije. Stomatolog treba biti upoznat sa stadijem bolesti pacijenta i ordiniranoj terapiji te tome prilagoditi stomatološke postupke (1).

Najteža komplikacija koja se može pojaviti kod onkološkog bolesnika jest osteoradionekroza/osteonekroza nakon izvršene terapije, stoga je izuzetno bitno prevenirati je. Prevencija se temelji na ekstrakciji svih zuba s upitnom prognozom, što će eliminirati potrebu za naknadnim ekstrakcijama i mogućom pojavom nekroze kosti.

Indikacije za ekstrakciju prije početka terapije:

- zubi s uznapredovalom karijesnom lezijom koja se ne može restaurirati ili je dovelo do upitnog statusa pulpnog tkiva

- uznapredovala parodontna bolest (džepovi dublji od 5 mm)
- prisutnost periapikalne lezije
- značajni gubitak kosti i zubi s povećanom mobilnošću te izloženim furkacijama
- impaktirani zubi ili zaostali korjenovi kod kojih postoji komunikacija s usnom šupljinom
- te zubi u blizini tumora (30).

Potrebne ekstrakcije trebalo bi završiti najkasnije 2 tjedna prije početka terapije, a rizik se smanjuje ako se one izvedu i ranije. Svaki zahvat trebao bi biti atraumatski, a pacijentu se ordinira antibiotska profilaksa u slučaju infekcije; amoksicilin u kombinaciji s metronidazolom s kojim se započinje 24 sata prije zahvata te se nastavlja njihovo uzimanje tjedan dana nakon izvršenog zahvata. Ako postoji alergija na penicilinski antibiotik, pacijentu se ordinira klindamicin prema istim uputama za uzimanje terapije. Ranu je potrebno zašiti, a oštre rubove alveola zagladiti kako bi se spriječio nastanak koštanih izbočina koji bi posljedično mogle dovesti do iritacije sluznice. Ako je do početka terapije preostalo premalo vremena, sigurnije je ekstrakciju odgoditi nakon završetka terapije (21, 30).

Nakon saniranih hitnih stanja nužno je ukloniti sve supragingivne i subgingivne naslage te, ako je potrebno, provesti struganje i poliranje korijena, isto završiti najkasnije 2 tjedna prije početka terapije kako bi se ostavilo dovoljno vremena za cijeljenje tkiva. Uklanjanju se sve karijesne lezije te se nezadovoljavajući i odstojeći ispuni zamjenjuju kompozitnim materijalima, no ako nije preostalo dovoljno vremena do početka terapije, izrađuju se privremeni ispuni od staklenoionomernog cementa, a upotreba amalgama kontraindicirana je. Oštre rubove ispuna i fiksnoprotetskih nadomjestaka potrebno je ispolirati te mobilne nadomjeske korigirati ubrušavanjem ili podlaganjem kako bi se eliminirala moguća iritacija sluznice. Simptomatske zube potrebno je sanirati endodontskim liječenjem ili ekstrakcijom.

Dva su važna kriterija prema kojima se određuje način sanacije zuba, a to su vrijeme do početka terapije i kooperativnost pacijenta. Nekooperativan pacijent ili nedovoljno preostalog vremena za odgovarajuće liječenje zahtijevat će ekstrakciju odgovarajućeg zuba. Nakon kompletne sanacije usne šupljine preporuka je izraditi udlagu za aplikaciju preparata fluora koja treba pokriti sve zubne krune i pritom ne iritirati sluznicu. Također se pacijentu predlaže započeti sa stimulacijom žlijezda slinovnica kiselim napicima ili žvakaćim gumama bez šećera u svrhu smanjenja simptoma kserostomije i posljedično pojave karijesa. Izuzetno je bitno

naglasiti važnost pravilnog provođenja oralne higijene upotrebom četkice za zube, paste s fluoridima, zubnog konca te korištenje vodica za ispiranje usta (1, 30, 31).

2.4.2. Stomatološki pristup tijekom terapije

Tijekom onkološke terapije pacijent bi trebao dolaziti na kontrolu svakih 7 – 14 dana kako bi se pravovremeno sanirala postojeća stanja te ublažili bol i upala. Početkom terapije javljaju se akutne komplikacije u vidu poremećaja okusa i smanjenja salivacije, no najizraženiji su simptomi mukozitisa. Upravo su zato preporuke tijekom terapije usmjerene prema kontroli upale i bola, poboljšanju kvalitete života pacijenta kako terapija ne bi bila prekinuta. Cilj je također spriječiti sekundarne infekcije, a redovni stomatološki zahvati odgađaju se nakon završetka terapije (32).

U tom stadiju izuzetno je bitna motivacija pacijenta te pravilno provođenje oralne higijene i vježbi za sprječavanje nastanka trizmusa te pravilna prehrana. Preporuka je koristiti meku četkicu nakon svakog obroka uz korištenje zubnog konca svakodnevno, a za ublažavanje bola prije pranja zubi koristiti otopinu ili gel anestetika lidokaina. U slučajevima izraženog bola kada lidokain ne pomaže, oralnu šupljinu potrebno je očistiti gazom natopljenom otopinom kuhinjske soli i sode bikarbone. Uz pastu za zube koja sadrži fluoride preporuka je koristiti i udlage za topikalnu fluoridaciju ili nanositi 1 % gel natrijevog fluorida pomoću vaticice u slučaju nemogućnosti korištenja udlage. Kemijska kontrola plaka postiže se ispiranjem usne šupljine dvaput dnevno otopinom klorheksidina. Suhoća usta može se reducirati korištenjem žvakaćih guma ili bombona bez šećera, preparatima umjetne sline, ispiranjem otopinom sode bikarbone i kuhinjske soli ili čajem korijena bijelog sljeza (32, 33).

Terapija mukozitisa simptomatska je te se njegova pojava ne može prevenirati, međutim znatno se mogu smanjiti prisutni simptomi, kao i rizik pojave sekundarnih infekcija. Za kontrolu bola koristi se otopina benzidamin hidroklorida, no moguća je primjena diklofenaka ili amitriptilina. U slučaju pojave sekundarne infekcije, kao najčešća se navodi kandidijaza, za čije se liječenje koriste topikalni antimikotici nistatin ili mikonazol, uz povećan oprez kod pacijenata na kemoterapiji zbog povećanog rizika od krvarenja. Mobilne proteze mogu uzrokovati iritaciju sluznice te ih je potrebno izvaditi tijekom terapije te intenzivno izvoditi vježbe za sprječavanje nastanka trizmusa (32, 33).

Za pacijente koji su na kemoterapiji, uz navedene komplikacije potrebno je veću pozornost posvetiti i pojavi neurotoksičnosti te povećanoj sklonosti krvarenju uslijed supresije koštane srži. Veliki broj citostatika koji se koriste u terapiji malignih bolesti ima neurotoksično djelovanje koje se obično pojavljuje tjedan dana nakon početka terapije. Pacijenti se žale na pojavu jakog i pulsirajućeg bola najčešće lokaliziranog u mandibuli, no bez prisutnih kliničkih znakova u usnoj šupljini, što isključuje odontogeni uzrok bola.

Svi zahvati koji nisu hitni odgađaju se nakon završetka kemoterapije ili se provode između ciklusa same terapije. Prije hitnog invazivnog zahvata, uz konzultaciju stomatologa s nadležnim onkologom, potrebno je napraviti krvnu sliku jer su pacijenti na kemoterapiji podložniji većem krvarenju. Krvna slika ne smije biti starija od 24 sata, a broj trombocita mora biti veći od $50\,000/\text{mm}^3$ kako bi se zahvat mogao nastaviti uz lokalne mjere hemostaze. Ako je broj trombocita manji od $50\,000/\text{mm}^3$, a zahvat se hitno mora izvesti, nužna je transfuzija trombocita i provođenje lokalnih mjera hemostaze. Pacijenti kojima je vrijednost hemoglobina iznad 11 g/dl bez prisutnih simptoma mogu biti podvrgnuti zahvatu, no ako je vrijednost hemoglobina manja od 11 g/dl te se pojavljuju simptomi hiperkinetskog krvotoka (tahikardija, tahipneja, povećani minutni volumen) zahvat treba biti odgođen. Također vrijednosti leukocita i neutrofila odredit će potrebu za propisivanje antibiotske profilakse. Pacijentu dobrog općeg stanja te s brojem leukocita većim od $20\,000/\text{mm}^3$ i neutrofila većim od $10\,000/\text{mm}^3$ moguće je izvesti invazivni zahvat bez primjene profilakse, međutim ako su vrijednosti leukocita manje od $20\,000/\text{mm}^3$ i neutrofila manje od $10\,000/\text{mm}^3$, potrebno je prije specifičnog zahvata ordinirati antibiotsku profilaksu (1).

2.4.3. Stomatološki pristup nakon terapije

Nakon završetka terapije bitno je da pacijent i dalje redovno dolazi na kontrole kako bi se pravovremeno mogle uočiti nove neoplastične lezije ili metastaze, ali i dijagnosticirati te liječiti kasne komplikacije terapije. Tijekom prve dvije godine od završetka terapije pacijent bi trebao dolaziti na kontrole svaka 2 mjeseca, dok se one kasnije prorjeđuju na svakih 3 do 6 mjeseci. Budući da se komplikacije mogu pojaviti i nekoliko mjeseci ili godina nakon završetka terapije, bitno je da je pacijent i dalje motiviran za pravilno provođenje oralne higijene, da se

pridržava plana prehrane, izbjegava alkohol i pušenje te izvodi vježbe za sprječavanje nastanka trizmusa (1).

Pravilno provođenje oralne higijene, topikalna aplikacija fluorida i kemijska kontrola plaka eliminirat će pojavu radijacijskog karijesa i time posljedični nastanak osteoradionekroze. Budući da je rizik za pojavu osteoradionekroze doživotan, ekstrakcija zubi izbjegava se te se prednost daje endodontskom liječenju. Međutim, ako je ekstrakcija zubi neizbježna, zahvat treba biti izveden atraumatski te se pacijentu empirijski ordiniraju antibiotici. Ekstrakciju je najsigurnije izvesti u „razdoblju prozora“ 5 – 6 mjeseci od završetka radioterapije jer obliteracija krvnih žila koja posljedično dovodi do hipovaskularizacije nije kratkoročan proces. Ako postoji potreba za ekstrakcijom zuba nakon završetka „razdoblja prozora“, pacijentu se ordinira amoksisilin s metronidazolom, s čijom se upotrebom započinje dan prije zahvata te se nastavlja 7 dana nakon ekstrakcije. Predlaže se ispiranje usne šupljine 0,12 % otopinom klorheksidina 3 puta dnevno 7 dana prije zahvata te se nastavlja još sljedećih 6 dana. Ekstrakcijska rana nakon završetka zahvata zašije se te se oštri rubovi alveola zaglade. Također je preporuka tijekom zahvata koristiti anestetik bez vazokonstriktora kako bi se izbjeglo dodatno smanjenje protoka krvi, ishemija i posljedično nekroza. Oštre rubove ispuna i protetskih radova potrebno je zagladiti, a izrada novih nadomjestaka moguća je 3 – 6 mjeseci nakon završetka terapije.

Ako postoji potreba za ugradnjom dentalnih implantata, to je moguće 12 – 18 mjeseci nakon završetka terapije, a rizik od razvoja nekroze kosti bit će manji ako se zahvat odvija u maksili ili u prednjoj regiji mandibule (1, 21, 34).

Za razliku od radioterapije, kada je invazivne stomatološke zahvate najsigurnije izvesti u prvih 5 do 6 mjeseci nakon završetka terapije, u slučaju kemoterapije potrebno je s nadležnim onkologom raspraviti o primijenjenoj terapiji te proteklom vremenu od početka terapije. Bisfosfonati koji se koriste u terapiji akumuliraju se na područjima aktivne remodelacije kosti te se u organizmu mogu zadržati godinama nakon primijene (1).

Budući da tijekom kemoterapije dolazi do supresije koštane srži, preporuka je sa stomatološkim zahvatima pričekati barem 3 – 4 tjedna nakon završetka terapije kako bi se koštana srž obnovila. Također prije svakog zahvata nužno je imati kompletnu krvnu sliku ne stariju od 24 sata te motivirati pacijenta da dolazi na redovne kontrole i nastavlja s mjerama provođenja oralne higijene. Najveći rizik za pojavu MRONJ-a predstavlja potreba za ekstrakcijom zuba te će se on povećati dva puta za svaku godinu terapije proporcionalno s

dozom primijenjenog lijeka. Kod pacijenata koji su na terapiji oralnim bisfosfonatima manje od četiri godine te ne postoje drugi rizični čimbenici, terapiju nije potrebno prekinuti te se zahvat može provesti. Također, ako je pacijent na terapiji oralnim bisfosfonatima dulje od četiri godine, bez uzimanja dodatne terapije ili sa simultanim uzimanjem dodatne terapije (kortikosteroidi), terapiju nije potrebno prekidati, no nužan je dodatan oprez pogotovo ako se izvodi ekstrakcija zuba premolarne ili molarne regije u mandibuli. Međutim pacijenti koji uzimaju terapiju parenteralno visoko su rizični bez obzira na njezino trajanje te je preporuka prekinuti terapiju bisfosfonatima 2 mjeseca prije zahvata i nastaviti nakon što nastupi cijeljenje mekog tkiva. Kod pacijenata koji su na parenteralnoj terapiji bisfosfonatima te im je istovremeno ordinirana kemoterapija, preporuka je prekid terapije bisfosfonatima najmanje 2 mjeseca prije invazivnog zahvata te nastavak nakon mekotkivnog cijeljenja. Svaki prekid terapije odvija se uz suglasnost nadležnog onkologa te se izvodi jedino ako primarna bolest to omogućava. Ako se ekstrakcija treba provesti, pacijentu se preventivno ordinira kombinacija amoksicilina s metronidazolom, s čijom se primjenom počinje 1 – 3 dana prije zahvata te se nastavlja još tjedan dana nakon zahvata uz ispiranje usne šupljine otopinom klorheksidina (1, 34, 35).

Svi onkološki pacijenti nakon dijagnosticiranja maligne bolesti trebaju biti upućeni u stomatološku ordinaciju na kompletan pregled prije početka terapije. Uloga je stomatologa pravovremeno dijagnosticirati i liječiti prisutna stanja kako bi pacijent svoju terapiju mogao započeti s kompletno saniranom usnom šupljinom. Time se poboljšava ukupna kvaliteta života pojedinca, smanjuje se intenzitet oralnih komplikacija i sprječava se potencijalni prekid onkološke terapije te pogoršanje osnovne bolesti. Visoki je postotak pojave oralnih komplikacija tijekom onkološke terapije: kserostomija kao gotovo neizbježan čimbenik javlja se u 90 % slučajeva, mukozitis u 60 %, kandidijaza u više od 40 %, radijacijski karijes u više od 50 %, a osteoradionekroza u 15 % slučajeva (21).

Hong i sur. (36) navode da su se postekstrakcijske komplikacije kod onkoloških pacijenata pojavile u 3 – 40 % slučajeva i to najčešće nakon ekstrakcije trećeg molara, dok Jadu i sur. (37) u svom radu navode da je 64 % pacijenata s ekspaniranom kosti imalo prethodne ekstrakcije zubi, što ih svrstava u visoko rizične postupke. Također u 64 % slučajeva treći molari postali su simptomatski tek nakon početka kemoterapije. Osim dentalnih ekstrakcija u invazivne stomatološke zahvate, prema istraživanjima Woo i sur. (38), svrstavaju se i parodontološki te endodontski postupci. U dokumentu American Academy of Oral Medicine, Migliorati i sur. (39) zaključno iznose da je nekroza čeljusti uzrokovana složenim međudjelovanjem promijenjenog koštanog metabolizma i remodelacije kosti, lokalne upale te hipovaskularizacije (36, 37).

Prema podacima iz The National Head and Neck Cancer Audit iz 2010. godine svega 8,5 % onkoloških pacijenata posjetilo je stomatologa prije započinjanja terapije. Istraživanja su pokazala da su pacijenti koji su odlazili na kontrole jednom godišnje prije dijagnosticiranja oralnog karcinoma te su nastavili s redovnim kontrolama nakon postavljanja dijagnoze imali bolju kvalitetu života od pacijenata koji su na kontrole odlazili rjeđe od jednom godišnje. Veličina tumora i broj metastaza također su bili značajno manji kod pacijenata koji su češće odlazili na kontrole. Češće kontrole omogućile su raniju detekciju tumora, bolje oralno zdravlje i posljedično eliminaciju potrebe za ekstrakcijama zuba i razvojem komplikacija (40).

Svi stomatološki zahvati trebali bi biti završeni najkasnije tri tjedna prije početka terapije kako bi preostalo dovoljno vremena za cijeljenje tkiva, čime se smanjuje incidencija oralnih komplikacija. Istraživanja pokazuju da pacijenti koji su bili stomatološki sanirani prije početka kemoterapije nisu doživjeli komplikacije tijekom terapije ili su one bile minimalne,

dok su se kod pacijenata kojima su bila sanirana samo akutna i simptomatska stanja, komplikacije pojavile u svega 3 – 4 % slučajeva (36).

Međutim stomatološka sanacija prije početka onkološke terapije može dovesti do njezinog odgađanja i time pogoršati osnovnu bolest pacijenta. Raut i sur. (41) u svom istraživanju navode da je 13 % pacijenata s hematološkim malignim bolestima koji su bili podvrgnuti stomatološkoj sanaciji prije započinjanja terapije razvilo postekstrakcijske komplikacije. Navedene komplikacije rezultirale su odgađanjem kemoterapije te potrebom za transfuzijom trombocita uslijed krvarenja nakon ekstrakcije zuba. Unatoč tomu djelomičnu stomatološku sanaciju treba razmotriti u slučaju kada nema dovoljno vremena za kompletnu sanaciju kod pacijenata kod kojih osnovna maligna bolest ne dozvoljava odgađanje početka onkološke terapije. Preporuka je prije započinjanja onkološke terapije sanirati sva postojeća stanja usne šupljine kako bi se rizik za nastanak kasnijih komplikacija sveo na najmanju moguću mjeru, međutim odgađanje onkološke terapije može pogoršati prognozu maligne bolesti te u težim slučajevima dovesti do sistemske infekcije (36).

Kod pacijenata koji su djelomično stomatološki sanirani prije početka onkološke terapije, prema istraživanjima Tsuji i sur. (42), sistemske komplikacije zabilježene su u svega 15,8 % slučajeva, a dentalne 2,9 %, što je značajno manje nego kod pacijenata koji nisu primili nikakvu stomatološku skrb te su se sistemske komplikacije pojavile kod 37,4 % ispitanika, a dentalne kod 34 %. Dentalne komplikacije koje se pritom navode uključuju crvenilo, oticanje, gnoj te bol u području zuba i parodontnog ligamenta.

Uvođenje inicijalne parodontne terapije prije, tijekom i nakon onkološke terapije dovelo je do poboljšanja parodontnog zdravlja pacijenata s malignim bolestima. Međutim Gürkan i sur. (43) navode kako poboljšanje zdravlja parodontnog ligamenta nije utjecalo na medicinski ishod pacijenata s hematološkim malignitetima koji su bili podvrgnuti antineoplastičnoj kemoterapiji. Ako se inicijalna parodontna terapija kod pacijenata provela samo prije početka zračenja i/ili kemoterapije te naknadno nije održavana, parodontna bolest nastavila je napredovati nakon završetka njihove terapije.

Osim stomatološke sanacije prije početka terapije, istraživanja pokazuju da, ako se pacijent pridržava preporuka o provođenju oralne higijene tijekom i nakon završetka terapije te redovito dolaziti na kontrole, incidencija pojave osteonekroze značajno se smanjuje (44).

Onkološki bolesnici pripadaju u rizične pacijente te zbog kompleksnosti primarne bolesti i terapije zahtijevaju multidisciplinarni pristup liječenja. Uloga stomatologa neizostavan je čimbenik u poboljšanju kvalitete života pojedinca, eliminiranju pojave akutnih i kroničnih komplikacija i mogućeg prekida terapije i time pogoršanja ishoda liječenja. Stomatolog kao dio onkološkog tima mora biti upoznat s terapijom koju će pacijent primiti, stadijem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze te mogućim ishodom. Pacijentu je izuzetno bitno objasniti važnost pravilnog provođenja oralne higijene i javljanja u stomatološku ordinaciju prije započinjanja osnovne terapije kako bi se uklonila sva moguća žarišta infekcije. Pravovremenom sanacijom eliminira se potreba za kasnijim ekstrakcijama koje mogu dovesti do nekroze kosti i ugrožavanja života pojedinca. Kontrole nakon završetka terapije s vremenom postaju sve rjeđe, no traju doživotno zbog povećanog rizika od pojave nove neoplastične tvorbe ili rekurentnog tumora usne šupljine.

5. LITERATURA

1. Little JW, Miller CS, Rhodus NL. Little and Falace's dental management of the medically compromised patient. Ninth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc; 2018. Chapter 26. Cancer and Oral Care of Patients With Cancer. 480-514 p.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020.: bilten 45. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022. 37 p.
3. Šekerija M. Epidemiologija oralnog karcinoma u Hrvatskoj i svijetu. Drugi studentski kongres: Priča o oralnom karcinomu - upoznaj i prepoznaj!: knjiga sažetaka [Internet]. Zagreb, Hrvatska, 2022. [pristupljeno 20.12.2023.]; 11-11 p. Dostupno na: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/718693>
4. Gugić D, Krajina Z, Kusić Z, Petković M, Šamija M, Vrdoljak E. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Poglavlje 8. Terapija u onkologiji. 49-73 p.
5. Mupparapu M, Shanti RM. Evaluation and Staging of Oral Cancer. Dent Clin North Am. 2018 Jan;62(1):47–58.
6. Lovasić F, Bila A, Trčak D. Onkološka kirurgija; principi liječenja i komplikacije. Medicina Fluminensis [Internet]. 2015 [pristupljeno 17.2.2024.];51(3):340-346. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/144019>
7. Wong T, Wiesenfeld D. Oral Cancer. Aust Dent J. 2018 Mar;63(1):91-9.
8. Day TA, Davis BK, Gillespie MB, Joe JK, Kibbey M, Martin-Harris B, et al. Oral cancer treatment. Curr Treat Options Oncol. 2003 Feb;4(1):27–41.
9. Holmes JD. Neck dissection: nomenclature, classification, and technique. Oral Maxillofac Surg Clin N Am. 2008 Aug;20(3):459–75.
10. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR, Pellitteri PK, Kowalski LP, Gavilan J, et al. Current considerations in neck dissection. Acta Otolaryngol (Stockh). 2002 Apr;122(3):323–9.
11. Belušić-Gobić M, Juretić M, Cerović R, Rogić M. Karcinom usne šupljine i orofarinksa – sociodemografske i kliničke karakteristike pacijenata liječenih kirurški na Klinici za

- maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. *Med Flum.* 2014;50(1):80-90.
12. Demian NM, Shum JW, Kessel IL, Eid A. Oral Surgery in Patients Undergoing Chemoradiation Therapy. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2014 May;26(2):193–207.
 13. Prgomet D. Karcinom glave i vrata – trenutne mogućnosti i perspektive u liječenju. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2021 [pristupljeno 17.2.2024.];143(7-8):284-293. <https://doi.org/10.26800/LV-143-7-8-9>
 14. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FKL, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003 May;14(3):199–212.
 15. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(5):704–8.
 16. Lončar Brzak B, Mravak Stipetić M. Ljestvice za procjenu oralnog mukozitisa. *Medix.* 2014;(109/110):243–6.
 17. PS SK, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation Induced Oral Mucositis. *Indian J Palliat Care.* 2009;15(2):95–102.
 18. Andabak Rogulj A, Lončar Brzak B, Vučićević Boras V, Brailo V, Milenović M. Oral complications of head and neck irradiation. *Libri Oncologici* [Internet]. 2017 [pristupljeno 17.2.2024.];45(2-3):89-93. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/192229>
 19. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006 Feb;7(2):175–83.
 20. Wong HM. Oral Complications and Management Strategies for Patients Undergoing Cancer Therapy. *Sci World J.* 2014;2014:1–14.
 21. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J.* 2014 Mar;59(1):20–8.
 22. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis,

- infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017 Dec;6(12):2918–31.
23. Dijkstra PU, Kalk WWI, Roodenburg JLN. Trismus in head and neck oncology: a systematic review. *Oral Oncol.* 2004 Oct;40(9):879–89.
24. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FKL, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003 May;14(3):213–25.
25. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the Mandible: Scientific Basis for Clinical Staging. *Am J Clin Oncol.* 2002 Apr;25(2):168-71.
26. Silverman S. Oral cancer: Complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1999 Aug;88(2):122–6.
27. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. *Arch Med Sci.* 2014;1:117–23.
28. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *J Oral Biol Craniofacial Res.* 2013 Jan;3(1):25–30.
29. Bisphosphonates: Clinical Applications and Adverse Events in Dentistry. *Oral Health Prev Dent.* 2015 Sep;13(4):289–99.
30. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A review of dental treatment of head and neck cancer patients, before, during and after radiotherapy: part 1. *Br Dent J.* 2015 Jan;218(2):65–8.
31. Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *Br Dent J.* 2013 Apr 27;214(8):387–93.
32. Kawashita Y, Soutome S, Umeda M, Saito T. Oral management strategies for radiotherapy of head and neck cancer. *Jpn Dent Sci Rev.* 2020 Nov;56(1):62–7.
33. Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy–Associated Oral Mucositis. *JCO Oncol Pract.* 2020 Mar;16(3):103–9.

34. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *BioMed Res Int*. 2018 Sep 16;2018:1–10.
35. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Mar;65(3):369–76.
36. Hong CHL, Hu S, Haverman T, Stokman M, Napeñas JJ, Braber JB, et al. A systematic review of dental disease management in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2018 Jan;26(1):155–74.
37. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*. 2007 Dec;18(12):2015–9.
38. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61.
39. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *J Am Dent Assoc*. 2005 Dec;136(12):1658–68.
40. Spalthoff S, Holtmann H, Krüskemper G, Zimmerer R, Handschel J, Gellrich NC, et al. Regular Dental Visits: Influence on Health-Related Quality of Life in 1,607 Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Dent*. 2017;2017:1–6.
41. Raut A, Huryn JM, Hwang FR, Zlotolow IM. Sequelae and complications related to dental extractions in patients with hematologic malignancies and the impact on medical outcome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2001 Jul;92(1):49–55.
42. Tsuji K, Shibuya Y, Akashi M, Furudo S, Yakushijin K, Kawamoto S, et al. Prospective Study of Dental Intervention for Hematopoietic Malignancy. *J Dent Res*. 2015 Feb;94(2):289–96.

43. Gürgan C, Özcan M, Karakuş Ö, Zincircioğlu G, Arat M, Soydan E, et al. Periodontal status and post-transplantation complications following intensive periodontal treatment in patients underwent allogenic hematopoietic stem cell transplantation conditioned with myeloablative regimen. *Int J Dent Hyg.* 2013 May;11(2):84–90.
44. Otto S, Pautke C, Van Den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018 Sep;69:177–87.

Karla Minković rođena je 3. 2. 1999. u Zagrebu. Nakon osnovne škole upisuje Gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu te je završava 2017. godine. Iste godine upisuje Stomatološki fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja sudjeluje na brojnim kongresima i radionicama te je član Geronto projekta zaduženog za stomatološku skrb starijih i nemoćnih. Također sudjeluje na EVP-u, projektu organiziranom za europske studente dentalne medicine te je 2022. godine jedna od organizatora sastanka europske udruge dentalnih studenata, za što dobiva Rektorovu nagradu.