

UTJECAJ SARKOPENIJE NA ISHOD LIJEČENJA KOD PACIJENATA SA KARCINOMOM GRKLJANA

Mitrović, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:933171>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-20**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lorena Mitrović

**UTJECAJ SARKOPENIJE NA ISHOD LIJEČENJA KOD PACIJENATA SA
KARCINOMOM GRKLJANA**

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

Mentor rada: doc. dr.sc. Diana Maržić, dr. med.

Komentor rada: dr.sc. Blažen Marijić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr.sc. Neven Skitarelić, dr. med.(predsjednik povjerenstva)

2. Doc. dr.sc. Jelena Vukelić, dr. med.

3. Izv. prof. dr.sc. Ivana Mikolašević, dr. med.

Rad sadrži 34 stranice, 3 slike, 4 tablice, 31 literaturni navod.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svojim mentorima doc. dr.sc. Diani Maržić i dr.sc. Blaženu Marijiću te doktorici Katarini Radobuljac na pomoći, izdvojenom vremenu, konstruktivnim kritikama i savjetima u pisanju ovog diplomskog rada.

Posebno mjesto ostavljam svojoj obitelji i prijateljima, srdačno im se zahvaljujem na potpori, ohrabrenjima i velikoj pomoći tijekom godina studiranja.

KRATICE

ROS	reaktivne vrste kisika (engl. Reactive Oxygen species)
HU	Hounsfieldove jedinice
CSA	sekcijski presjek mišića (engl. cross sectional muscle area)
DXA	dvoenergetska apsorpciometrija (engl. Dual Energy Absortimetry)
BIA	bioelektrična impedancija (engl. Bioelectrical Impedance)
SPPB	set testova tjelesne sposobnosti (engl. Short Physical Preformance Battery)
TUG	test „ustani i idi“ (engl. Timed-up and go Test)
UICC	Međunarodna unija za borbu protiv karcinoma (engl. International Union Against Cancer)
BCAA	aminokiseline razgranatog lanca
SMI	indeks skeletne mase (engl. skeletal mass index)
HNSCC	skvamozni karcinom glave i vrata (engl. head and neck squamous cell carcinoma)
LSMI	lumbalni indeks skeletne mase (engl. lumbar skeletal mass index)
DSS	specifično preživljenje bolesti (engl. disease specific survival)
CDLT	toksičnost koja ograničava dozu kemoterapije (engl. chemotherapy dose-limiting toxicity)
BMI	indeks tjelesne mase
FFM	slobodno masno tkivo (engl. fat free mass)
MPS	sinteza mišićnih proteina (engl. muscle protein syntesis)
OS	ukupno preživljenje (engl. overall survival)

SADRŽAJ

Sadržaj

SADRŽAJ	1
1. UVOD	2
2. SVRHA RADA.....	3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	3
3.1 SARKOPENIJA	3
3.2 KARCINOM GRKLJANA	11
3.2.1 EPIDEMIOLOGIJA	12
3.2.2 ETIOLOGIJA	12
3.2.3. KLINIČKA SLIKA	13
3.2.4. DIJAGNOSTIKA	14
3.2.5. LIJEČENJE	19
4. RASPRAVA.....	21
5. ZAKLJUČAK	27
6. SAŽETAK	27
7. SUMMARY	28
8. LITERATURA	29
9. ŽIVOTOPIS	31

1. UVOD

Fiziološka sarkopenija je uzrokovana starenjem, ali kao sindrom se opisuje kod bolesnika sa značajnim gubitkom mišićne mase i funkcije uzrokovane metaboličkim poremećajima, disfunkcijom mitohondrija, neurološkim deficitima, fizičkom neaktivnošću ili raznim štetnim okolišnim faktorima. Prevalencija sarkopenije nije točno poznata jer u velikom broju slučajeva ostaje neprepoznata, ali pretpostavlja se da od nje pati polovina populacije starije od 60 godina. Kod bolesnika sa malignim bolestima udio je još veći i penje se do 70%, bilo zbog lokalizacije tumora ili zbog sveukupnih oštećenja organizma uzrokovanih tumorom ili procesom liječenja istog.

Karcinom grkljana je najčešći malignitet grkljana. Najčešće se pojavljuje nakon pedesete godine života, a incidencija mu je proporcionalna sa pušenjem i prekomjernim korištenjem alkohola. Od njega oboljeva 8-10 puta više muškaraca nego žena, iako je u posljednje vrijeme i broj oboljelih žena u porastu. Prezentira se širokim nizom simptoma, od promuklosti, pojave uvećanih čvorova na vratu pa sve do otežanog disanja zbog opstruiranog dišnog puta. Može dati limfogene i hematogene metastaze što utječe na odabir modaliteta liječenja. Terapija izbora kod karcinoma grkljana obuhvaća kemoterapiju, radioterapiju i kirurško liječenje.

Napretkom medicine sve više se spominje ideja upotrebe sarkopenije kao prognostičkog čimbenika kod bolesnika s malignitetima, pa samim time i kod bolesnika s karcinoma grkljana. Obzirom da sarkopenija povećava toksični učinak kemoterapije i radioterapije na organizam, može se pretpostaviti da bi se u budućnosti doze kemoterapeutika i zračenja mogle prilagođavati stupnju sarkopenije i samim time poboljšati kvalitetu života oboljelih. (1)U ovom radu prikazat će se recentnija istraživanja o utjecaju sarkopenije na ishod liječenja bolesnika sa laringealnim karcinomom.

2. SVRHA RADA

Svrha rada je prikazati determinante sarkopenije i karcinoma grkljana, njihovu međusobnu interakciju i u kojem omjeru utječu jedno na drugo. Ideja rada je ukazati na važnost procjenjivanja sarkopenije kod malignih oboljenja grkljana u svrhu mogućeg unaprjeđivanja liječenja i boljeg ishoda bolesti.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1 SARKOPENIJA

Sarkopenija je progresivni generalizirani poremećaj poprečno-prugastih mišića koji je povezan s povećanim rizikom od štetnih ishoda uključujući padove, prijelome, tjelesni invaliditet i smrt.

(2) Poremećaj uključuje gubitak mišićne mase i smanjenu funkciju mišića pa se pojednostavljeno opisuje kao mišićna insuficijencija ili mišićno zatajenje. Može nastati akutno (najčešće kao popratni simptom neke akutne bolesti) ili kronično.

Etiološki čimbenici koji utječu na razvoj sarkopenije mogu se podijeliti na primarne, najčešće povezane s dobi, i sekundarne koji uključuju prehranu, nedostatak aktivnosti, kronične bolesti, endokrine i neurodegenerativne poremećaje. Bolesnici sa karcinomom grkljana zbog lokalizacije bolesti i lošijih prehrambenih navika općenito se ne hrane adekvatno, pa samim time nedovoljan unos hrane predstavlja najčešći uzrok sarkopenije.

Tablica 1. Podjela čimbenika koji utječu na razvoj sarkopenije u starijih osoba (preuzeto iz Jang HC. Sarcopenia, frailty, and diabetes in older adults. Diabetes Metab J. 2016 Jun 1;40(3):182–9) (3)

PRIMARNI UZROCI	SEKUNDARNI UZROCI
<p>Povezani s dobi:</p> <p>Reducirana funkcija mitohondrija</p> <p>Spolni hormoni</p> <p>Apoptoza miocita</p>	<p>Nedostatak aktivnosti:</p> <p>Manjak kretanja</p> <p>Smanjenje kondicije</p> <p>Izloženost nultoj gravitaciji</p>
	<p>Endokrini poremećaji:</p> <p>Pretilost</p> <p>Disfunkcija štitnjače</p> <p>Terapija steroidima</p> <p>Inzulinska rezistencija</p>
	<p>Neurodegenerativni poremećaji:</p> <p>CVI</p> <p>Parkinsonizam</p> <p>Dijabetička neuropatija</p>
	<p>Prehrana:</p> <p>Gastrointestinalni poremećaji</p> <p>Malapsorcija</p> <p>Anoreksici</p> <p>Nedovoljan unos hrane</p>
	<p>Kronične bolesti:</p> <p>Maligne bolesti</p> <p>Terminalno zatajenje organa</p>

Patofiziološki se radi o smanjenju broja mišićnih vlakana, s naglaskom na mišićna vlakna tipa II (brza mišićna vlakna), dok je redukcija mišićnih vlakana tipa I (spora mišićna vlakna) relativno neprimjetna. Zbog atrofije mišića dolazi do gubitka motornih jedinica uz redukciju u sastavu mišića zbog infiltracije nekontraktibilnih tvari u sam mišić. Endokrine i upalne promjene su popraćene redukcijom sinteze proteina i nakupljanjem reaktivnih vrsta kisika ili slobodnih radikala kisika (ROS; eng. Reactive Oxygen Species) što direktno utječe na mitohondrije i posljedično oštećuje mišićna vlakna.

Metode koje se primarno koriste u dijagnostici sarkopenije uključuju mjerenje poprječnog presjeka skeletnih mišića na razini trećeg ili četvrtog lumbalnog kralješka (L3, L4) na CT ili MR snimkama abdomena, zbog dobre korelacije tog područja s ukupnom mišićnom masom. Takav poprječni presjek se sastoji od m. transversus abdominis, unutarnjih i vanjskih kosih mišića abdomena, m. rectus abdominis, m. psoas, m. erector spinae i m. quadratus lumborum. Vrijednost se izražava u Hounsfieldovim jedinicama (HU) u pragovima od -29 do +150. Swartz je opisao značajnu povezanost između mišićne mase na razini C3 i L3, se u slučaju nepostojanja CT-a abdomena moguće je procijeniti stupanj sarkopenije po formuli:

$$\text{CSA (eng. cross sectional muscle area) na L3 (cm}^2\text{)} = 27.304 + 1.363 * \text{CSA C3(cm}^2\text{)} - 0.671 * \text{godine} + 0.640 * \text{težina (kg)} + 26.442 * \text{spol (1 za ženski spol, 2 za muški spol)} .$$

Dobiveni rezultat se podijeli sa kvadratom visine ispitanika čime dobijemo indeks skeletne mase, SMI (eng. skeletal mass index). Sarkopenijom definiramo vrijednosti $\text{SMI} < 52.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ za muškarce i $<38.5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ za žene. (4)

Osim određivanja sarkopenije na razini L3, provedene su analize mjerenja na razini žvakaćeg mišića (lat.musculus masseter) i utvrđeno je da rezultati koreliraju sa ovima iz lumbalne regije te se smatra da bi se i ova metoda mogla biti korisna u procjeni sarkopenije, a slično je i sa mjerenjima na razini cervikalnih kralježaka gdje se mjerenja vrše na razini vratne muskulature.

(5) Ovo je značajno za tumore glave i vrata obzirom da CT abdomena nije rutinska metoda koja se uvijek izvodi u kliničkoj obradi bolesnika.

Unatoč tome što je CT općeprihvaćena i najobjektivnija metoda za procjenu sarkopenije, za postavljanje dijagnoze ključan je i fizikalni pregled popraćen akronimom SARC F skora, gdje S označava snagu, A pomoć pri hodanju (engl. Assistance with walking), R ustajanje sa stolice (engl. Rising from chair), C penjanje uz stepenice (engl.climbing stairs) te F padove (engl. Falls). Svaki parametar se ocjenjuje bodovima od 0 do 2. Rezultat 4 i manje pobuđuju sumnju na moguću dijagnozu sarkopenije (Tablica 2).

Tablica 2. Komponente SARC-F upitnika (preuzeto iz Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016 Mar;7(1):28-36) (6)

Kriterij	0 bodova	1 bod	2 boda
Snaga: Koliko Vam je teško podići predmet od 4.5 kg?	Bez poteškoća	Bez poteškoća	Vrlo teško ili nemoguće
Pomoć pri hodu: Možete li doći s jedne na drugu stranu sobe, te koristite li za to pomagala ili tuđu pomoć?	Bez poteškoća	S nešto poteškoća	Vrlo teško ili nemoguće, koriste pomagala ili trebaju pomoć

Ustajanje iz stolca: Možete li se premjestiti iz stolca u krevet, te koristite li za to pomagala ili tuđu pomoć?	Bez poteškoća	S nešto poteškoća	Vrlo teško ili nemoguće, koriste pomagala ili trebaju pomoć
Penjanje po stepenicama: Možete li se popeti po 10 stepenica?	Bez poteškoća	S nešto poteškoća	Vrlo teško ili nemoguće
Padovi: Koliko ste puta u posljednjih godinu dana pali?	0	1-3 puta	4 i više puta

Nadalje, za procjenu kvalitativnih i kvantitativnih promjena mišićnog tkiva kod sarkopenije mogu se koristiti dvoenergetska apsorpciometrija X-zraka (DXA; engl. Dual Energy X-ray Absorptiometry) i analiza bioelektrične impedancije (BIA; engl. Bioelectrial Impedance Analysis). Navede metode nisu najpouzdaniji način procjene sarkopenije ukoliko su prisutna razna stanja koja dovode do promjena u tjelesnom sastavu (npr. ascites), pa se kao zlatni standard u dijagnostici sarkopenije ipak nametnula kompjuterizirana tomografija.

Slika 1. Analiza bioelektrične impendancije (BIA vaga) pokazuje sastav tijela i određuje stupanj sarkopenije



U slučaju potvrde sarkopenije, daljnja procjena stanja se provodi mjerenjem fizičkih performansi. Najjednostavniji test za procjenu je test brzine hoda, jednostavan test kojim se mjeri brzina hoda u 4 metra. Test je praktičan, brz i jednostavan, a daje uvid u stadij sarkopenije. Brzina manja od 0,8 m/s je prediktor zabrinjavajuće sarkopenije. Set testova tjelesne sposobnosti (SPPB, engl. short physical performance battery) sastoji se od 3 zadatka, ustajanje sa sjedalice, ravnoteža u stajanju i brzina hoda. Boduje se od 0 do 12 bodova, a rezultat manji od 8 je prediktor slabih fizičkih performansi i može biti indikator većeg stupnja sarkopenije. Test „ustani i idi“ (TUG, engl. timed-up and go test) promatra vrijeme koje je bolesniku potrebno da se ustane sa sjedalice, prohoda 3 metra od i 3 metra prema sjedalici, a test završava sjedeći u sjedalici. Vrijeme duže od 20 sekundi je znak fizičkog deficita. Test hoda 400 metara test je u kojem pacijent pokušava hodati u serijama od 20 metara. Potrebno je hodati 20 metara

što je brže moguće sa maksimalnim odmorom od 2 minute između serija. Nemogućnost ispunjenja zadatka ili duže od 6 minuta potrebno za ispunjenje zadatka može sugerirati ozbiljniji stupanj sarkopenije.

Za određivanje sarkopenije koristi se i ručna dinamometrija, metoda koja prikazuje promjene u mišićnoj snazi pomoću dinamometra. Dinamometar služi za mjerenje sile ili snage te daje informacije o stanju mišićno-koštanog sustava. Važno je da je osoba koja se podvrgava testu nezagrijana jer u suprotnom slučaju test je neadekvatan zbog povećane snage stiska. Za test su dostatna 3 pokušaja za maksimalnu snagu bez značajnijeg odmora između pokušaja. (7)

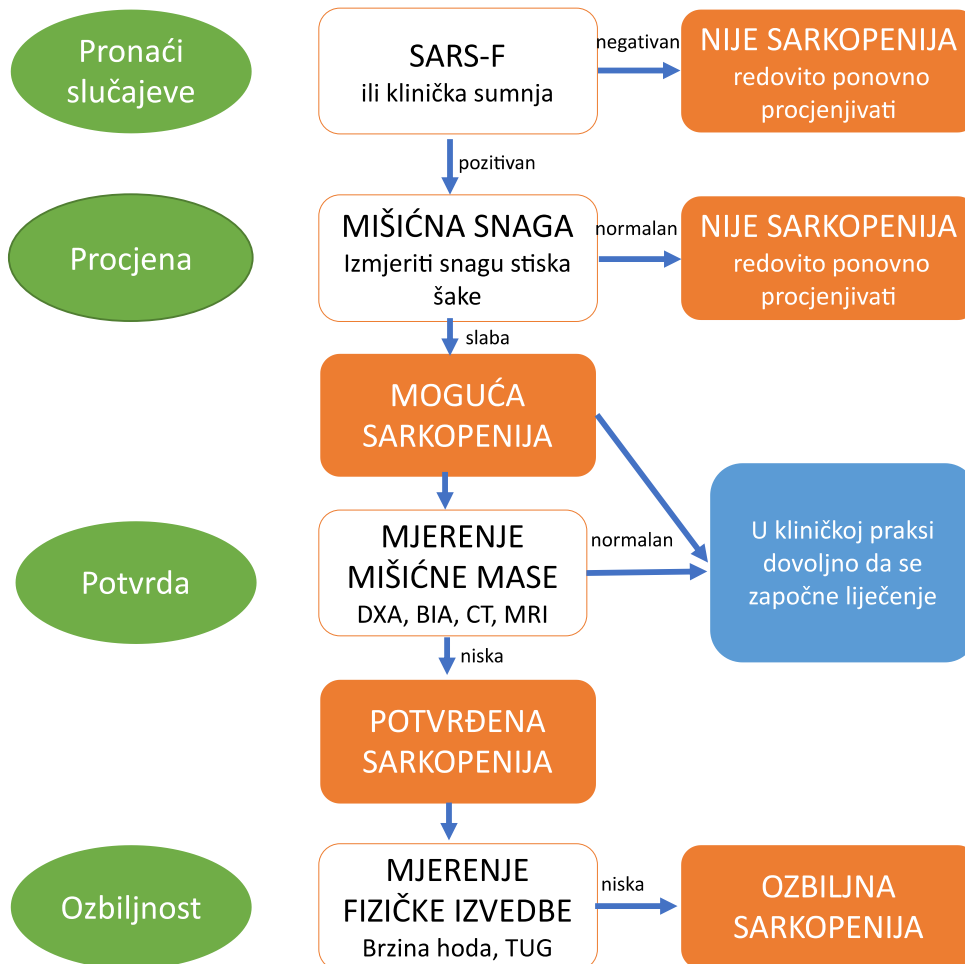
Slika 2. Procjena mišićne snage mjerenjem jačine stiska šake uz pomoć ručnog dinamometra



Slijedom navedenog, postoje mnogobrojni alati i testovi kojima se dokazuje sarkopenija, ne samo u kliničke već i u znanstvene svrhe. Izbor alata ili testa ovisi o tehničkoj opremljenosti centra te razlogu i svrsi testiranja. Među algoritmima koji predlažu na koji način procijeniti i liječiti sarkopeniju ističe se algoritam nazvan FACS (engl. Find-Assess-Confirm-Severity), a izdan od strane Europske radne skupine za sarkopeniju u starijih osoba (EWGSOP2; engl. European Working Group on Sarcopenia in Older People) 2019. godine. Zapravo, radi se o revidiranim smjernicama kojima se pronalazi, procjenjuje, potvrđuje i određuje težina sarkopenije, a modificirani algoritam je prikazan na slici 3. Važno je napomenuti da je algoritam moguće modificirati ovisno o dostupnosti određenih testova ili opreme centru gdje se provedba procjene izvodi, ali sve s krajnjim ciljem koji uključuje pravodobno prepoznavanje, procjenu stupnja i provođenje odgovarajućeg liječenja sarkopenije.

Slika 3. Algoritam za dijagnostiku sarkopenije, prema Cruz-Jentoft i Sayer. Sarcopenia.

Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2636–2646. (1)



3.2 KARCINOM GRKLJANA

Karcinomi grkljana su jedan od najčešćih malignoma u području glave i vrata te od ovog tipa tumora godišnje u svijetu umire oko 100 000 ljudi, prvenstveno muškaraca.

Kliničko-anatomska podjela grkljana na supraglotičku, glotičku i infraglotičku regiju je važna u praksi jer se tumori drukčije ponašaju ovisno o lokalizaciji. Supraglotički tumori najčešće nastaju na laringealnoj strani epiglotisa i daju limfogene metastaze jer je supraglotičko područje dobro opskrbljeno limfnim putevima. Glotički karcinomi vrlo rano daju simptom promuklosti, što potiče bolesnike na ranije javljanje liječniku i sukladno tome brže dijagnosticiranje tumora. Karcinomi glotisa rijetko metastaziraju, ali ako postoje metastaze to je najčešće u ipsilateralnim limfnim čvorovima. Subglotični karcinomi grkljana su najrjeđi i prezentiraju se smetnjama disanja. Limfna drenaža ovog područja je obilna pa često metastazira u limfne čvorove vrata i oko dušnika.

3.2.1 EPIDEMIOLOGIJA

Karcinom grkljana je nešto učestaliji kod afroameričke populacije (7.3 na 100 000) dok je incidencija kod bijele rase 5.1 na 100 000, a kod Latinoamerikanaca iznosi 4.2 na 100 000. Učestaliji je kod muškaraca; 5.8 na 100 000, a kod žena je 1.2 na 100 000. Incidencija u Republici Hrvatskoj u 2020. godini je 4.3 na 100 000 stanovnika. (8)

3.2.2 ETIOLOGIJA

Promatrajući etiološke čimbenike, dokazano je da su pušenje, konzumacija alkohola, izloženost azbestu i ionizacijskom zračenju te kronične upale grkljana povezane sa laringealnim karcinomom. Prepoznato je da bolesnici koji žive u ruralnim područjima imaju

veću incidenciju karcinoma. Na etiopatogenezu karcinoma općenito utječe prehrana pojedinca, pa tako i na laringealni karcinom. Upravo taj značajan utjecaj okolišnih faktora objašnjava zašto je karcinom grkljana drugi najčešći karcinom dišnog sustava, nakon karcinoma pluća.

3.2.3. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika karcinoma grkljana će uvelike ovisiti o samoj lokalizaciji tumora, odnosno smještaju u supraglotičku, glotičku ili subglotičku regiju. Najčešći simptom je promuklost, a ona se najčešće očituje kao jednim od znakova glotičkih karcinoma zbog čega ovi tumori najčešće dijagnosticiraju u ranom stadiju, posebice u onim slučajevima kad se bolesnik javi liječniku dva do tri tjedna po pojavi simptoma. Ujedno, glotički tumori rijetko daju metastaze u regionalne limfne čvorove radi slabije limfne drenaže ove podjedinice grkljana. S druge strane, supraglotički tumori mogu vrlo rano metastazirati jer je u tom području prisutna bogata limfna drenaža, a simptomi su zamaskirani mogućom promjenom boje glasa, otežanim i bolnim gutanjem, otalgijom i sl. Subglotički tumori relativno brzo opstruiraju dišni put jer je on u ovoj podregiji najuži, ali na sreću su dosta rijetki.

Općenito, do opstruktivnih smetnji dolazi kod uznapredovalih karcinoma koji svojim rastom onemogućavaju prolaz zraka u donji dišni put, a dominantni simptom ove faze bolesti je stridor.

Klinički pregled uključuje vizualizaciju tumora, bilo da se radi o indirektnom laringoskopskom pregledu, fiberendoskopiji, stroboskopiji ili nekoj drugoj metodi koju koriste otorinolaringolozi u svakodnevnom radu. Obično se uoče promjene u obliku egzofitičnih ili polipoznih tvorbi, kao i ulceracija.

3.2.4. DIJAGNOSTIKA

Ranije navedeni simptomi bolesti će postaviti sumnju da se radi o mogućoj malignoj bolesti grkljana. Uz evaluaciju pojedinih tipičnih ili manje tipičnih simptoma, potrebno je ispitati funkcije i navike bolesnika upravo radi ranije navedenih etioloških čimbenika. Nakon otorinolaringološkog pregleda bolesnik se dalje upućuje na slikovne metode koje su značajne radi procjene proširenosti bolesti. Ovo podrazumijeva kompjuteriziranu tomografiju (CT) i/ili magnetnu rezonanciju (MR) glave i vrata, a često i grudnih organa radi moguće proširenosti tumora na grudne organe ili isključivanja sinkronog drugog tumora pluća s obzirom na iste ili slične etiološke čimbenike. Nadalje, ultrazvuk vrata sa citološkom punkcijom je metoda izbora za određivanje regionalno uznapredovale bolesti, što je također ključno u daljnjem planiranju terapije, odnosno potrebe za radikalnim disekcijama vrata u slučaju pozitiviteta nalaza. Patohistološka analiza primarnog tumora je zlatni standard u postavljanju dijagnoze, a da bismo uzorkovali materijal za analizu potrebno je izvršiti mikrolaringoskopiju. Ova metoda se izvodi u općoj anesteziji pod kontrolom operacijskog mikroskopa jasno vizualizira tumor, odredi njegova moguća proširenost te se u istom aktu izvrši biopsija tumorske mase. Bitno je napomenuti značaj patologa u analizi bioptata jer dobro diferencirani pločasti karcinom grkljana može biti zamijenjen za verukozni ili papilarni karcinom, a u nekim slučajevima i benignu pseudoepiteliomatoznu hiperplaziju, a slabo diferencirani za melanome ili neuroendokrine tumore. (9). Imunohistokemijske metode svakako potpomažu preciznom dijagnosticiranju bolesti.

Nakon potvrde dijagnoze i podtipa karcinoma grkljana slijedi određivanje stadija bolesti prema poznatoj TNM klasifikaciji Međunarodne unije za borbu protiv karcinoma i američkog

društva za borbu protiv raka (eng. UICC – International Union Against Cancer; eng. AJCC – American Joint Committee on Cancer), pri čemu T označava lokalizaciju i opsežnost tumora, N status regionalnih limfnih čvorova dok M označava udaljene metastaze. (10) Trenutno je aktualno osmo izdanje, iz 2018. godine.

TNM KLASIFIKACIJA TUMORA GRKLJANA

Supraglotis	
Primarni tumor(T)	
Tx	Tumor nije moguće procijeniti
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor zahvaća jednu podregiju supraglotisa uz normalnu pomičnost glasiljke
T2	Tumor zahvaća sluznicu više od jedne jedinice supraglotisa ili glotisa, ili regiju izvan supraglotisa (npr. sluznicu baze jezika, valemulu, medijalnu stijenku piriformnog sinusa) bez fiksacije grkljana
T3	Tumor ograničen na larinks s fiksacijom hemilarinskai/ili zahvaća i neku od regija: postkrikoidna regija, preepiglotski prostor, paraepiglotski prostor, i/ili minimalno štitastu hrskavicu

T4a	Tumor prodire kroz štitastu hrskavicu ili zahvaća tkivo iznad grkljana, npr. traheju, meke strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealnu muskulaturu, štitnjaču ili jednjak
T4b	Tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu arteriju

Glottis	
Tx	Tumor nije moguće procijeniti
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor ograničen na glasiljci/kama, može zahvaćati prednju ili stražnju komisuru uz normalnu pokretljivost
T1a	Tumor zahvaća jednu glasiljku
T1b	Tumor zahvaća obje glasiljke
T2	Tumor se širi na supraglottis i/ili subglottis ili sa smanjenom pokretljivošću glasiljki
T3	Tumor ograničen na grkljan s fiksacijom glasiljki
T4a	Tumor prodire kroz štitastu žlijezdu ili krikoidnu hrskavicu i/ili zahvaća tkivo izvan grkljana, npr. traheju, meke strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealnu muskulaturu, štitnjaču ili jednjak
T4b	Tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu arteriju

Subglotis	
Tx	Tumor nije moguće procijeniti
Tis	Tumor in situ
T1	Tumor ograničen na subglotis
T2	Tumor se širi na glasiljku(e) s normalnom ili smanjenom pokretljivošću glasiljki
T3	Tumor ograničen na grljkan s fiksacijom glasiljki
T4a	Tumor prodire kroz štitastu ili krikoidnu hrskavicu i/ili zahvaća tkivo izvan grkljana, npr. traheju, meke strukture vrata, uključujući duboke mišiće jezika, prelaringealnu muskulaturu, štitastu žlijezdu ili jednjak
T4b	Tumor zahvaća prevertebralni prostor, medijastinalne strukture ili obuhvaća karotidnu arteriju

Regionalni limfni čvorovi	
NX	Regionalne limfne čvorove nije moguće procijeniti
N0	Nema metastaza u regionalne limfne čvorove
N1	Metastaze u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru, najvećeg promjera od 3cm, bez ekstrakapsularnog širenja
N2a	Metastaze u jednom ipsilateralnom limfnom čvoru većem od 3cm, al ne većem od 6cm bez ekstrakapsularnog širenja

N2b	Metastaze u multiplim ispilateralnim čvorovima ne većima od 6cmu najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja
N2c	Metastaze u bilateralne ili kontralateralne limfne čvorove ne veće od 6cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja
N3a	Metastaza u limfnom čvoru većem od 6cm u najvećem promjeru, bez ekstrakapsularnog širenja
N3b	Metastaze su u bilo kojem čvoru s ekstrakapsularnim širenjem

Udaljena metastaza	
M0	Bez udaljenih metastaza
M1	S udaljenim metastazama

Tablica 3. TNM klasifikacija tumora grkljana (preuzeto iz: Prgomet i suradnici, Tumori glave i vrata: Zagreb, Mediciniska naklada 2019.) (11)

Stadij	T	N	M
I.	T1	N0	M0
II.	T2	N0	M0
III.	T1-2	N1	M0
III.	T3	N0-1	M0

IV.A	T1-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
IV.B	T4b	Bilo koji N	M0
	Bilo koji T	N3	M0
IV.C	Bilo koji T	Bilo koji N	M1

Tablica 4. Stadija tumora grkljana (preuzeto iz: Prgomet i suradnici, Tumori glave i vrata: Zagreb, Medicinska naklada 2019.) (11)

3.2.5. LIJEČENJE

Odluka o liječenju se donosi na multidisciplinarnom timu za tumore glave i vrata, a tim čine otorinolaringolog, onkolog, patolog, radiolog te moguće pridruženi članovi iz ostalih medicinskih specijalnosti značajni u samome liječenju (medicinske sestre) ili rehabilitaciji (logopedi). Modaliteti liječenja se razlikuju za rane i uznapredovale karcinome, jer u ranim tumorima dovoljan je obično jedan modalitet (radioterapija ili kirurgija), dok se kod uznapredovalih karcinoma bolest liječi kombinacijom navedenih modaliteta (kemoradioterapija i/ili kirurgija).

U liječenju ranih karcinoma glotisa veliku promjenu je donijelo korištenje laserske endoskopske kirurgije 1972. godine. kad su Jako i Strong (12) predstavili prve podatke o prednostima endoskopske resekcije u odnosu na ranije zahvate na grkljanu koji su to do tada bili zlatni standard liječenja karcinoma T1 i T2 stadija. Međutim, nije samo laserska kirurgija pridonijela strategiji koju nazivamo „Strategijom očuvanja organa“ (eng. Organ preservation

therapy) već je tu čitav niz kirurških tehnika poput robotske kirurgije, kao i radioterapija koja se u slučaju liječenja ranih tumora nametnula kao jednako uspješna metoda (9)

Unazad 30 godina liječenje uznapredovalih karcinoma grkljana je doživjelo velike promjene u modalitetima, ali nažalost značajnija promjena ishoda liječenja je izostala. U suvremenoj onkološkoj terapiji naglasak je stavljen na očuvanje organa, pa se tako kod uznapredovalog karcinoma grkljana nešto manje koristi totalna laringektomija kao prvi izbor već se okreće konkomitantnoj kemoradioterapiji. Drastičan pad operativnog liječenja se odnosi na T3 karcinome, dok operativni pristup i dalje ima prednost kod T4 karcinoma. Međutim, u Republici Hrvatskoj nešto je manji gubitak značaja kirurgije kao prvog modaliteta liječenja u odnosu na većinu europskih zemalja, gdje se kirurgija češće koristi kao kirurgija spasa (engl. salvage surgery), odnosno u onim slučajevima kada onkološka terapija ne da očekivani uspjeh u izlječenju bolesti. Prilikom donošenja odluke o bilo kojoj opciji liječenja potreban je individualiziran pristup u kojem se poštuje želja bolesnika, sagledava njegova dob, opće stanje i postojanje komorbiditeta. Treba svakako imati na umu i nutritivni status te utvrditi postojanje sarkopenije koja se pokazala negativnim prognostičkim faktorom kod mnogobrojnih karcinoma te pravovremeno započeti liječenje kako bismo konačno dobili povoljniji ishod.

4. RASPRAVA

Pojam sarkopenije je uveo Irwin Rosenberg 1989. godine, a odnosi se na gubitak skeletne mišićne mase povezane sa starenjem. (13) Početni radovi su upućivali da je sarkopenija proces koji je isključivo fiziološki, neodgodiv i događa se sa starenjem bez značajnijeg utjecaja na ostale organske sustave. U posljednjih 30ak godina doneseno je nekoliko hipoteza mehanizma nastanka sarkopenije; radi se o fiziološkom procesu u kojem dolazi do smanjenja sposobnosti sinteze proteina zajedno sa smanjenim unosom kalorija i/ili proteina. Količina oksidiranih proteina povećava se u skeletnim mišićima tijekom starenja i dovodi do nakupljanja lipofuscina i umreženih proteina (engl. cross linked proteins) koji se neadekvatno uklanjaju sustavom proteolize. To dovodi do akumulacije nekontraktibilnih disfunkcionalnih proteina u skeletnim mišićima. Cijeli ovaj mehanizam je uzrok značajnog smanjenja mišićne snage u sarkopeniji. (14) Uz poremećaj metabolizma proteina, kao razlog nastanka sarkopenije se navodi i redukcija broj motornih živčanih stanica koje šalju signale iz mozga prema mišiću u svrhu započinjanja pokreta. Satelitske stanice su male mononuklearne stanice koje se naslanjaju na mišićna vlakna i aktiviraju se tijekom pokreta ili ozljede čime pomažu održavanju funkcije mišića. Tijekom starenja dolazi do smanjenja intenziteta svih funkcija u organizmu, pa tako i aktivacije satelitskih stanica, a upravo to predstavlja još jedno objašnjenje za nastanak sarkopenije. (15) Sarkopenija počinje u 6. desetljeću života, a prevalencija sarkopenije uvelike ovisi o prijelomnim ili „cut off“ vrijednostima koje su dogovorno postavljene. Po studiji Petermann Rocha iz 2021. godine prevalencija sarkopenije u osoba starijih od 60 godina iznosi 10% do 27%. (16)

Daljnja istraživanja su pokazala da je pojava sarkopenije neizbježna, ali da se na nju može utjecati. U radu Yoshimure i suradnika o ulozi prehrane i aktivnosti na SMM kod starijih bolesnika provedena je randomizirana kontrolna studija u kojoj se primijetilo da kombinacija

treninga izdržljivosti i prehrane koja uključuje suplementaciju aminokiselinama razgranatog lanca (BCAA) je značajno poboljšala SMM kod starijih ljudi sa niskim LSMI u rehabilitacijskim centrima. (17) Studija Houstona u kojoj se kroz 3 godine pratila povezanost sastava tijela, zdravstvenih stanja povezanih s težinom i funkcionalnih ograničenja u starijih osoba došlo se do zaključka da ispitanici koji su kroz 3 godine bili u najvišem kvantilu prilagođenog unosa proteina (eng. energy adjusted protein intake) izgubili su 40% manje nemasne mase (LM) i apendikularne nemasne mase (aLM). aLM se izračunava kao suma LM u rukama i nogama pod pretpostavkom da su sva nemasna i nekoštana tkiva skeletni mišići. Težina se mjeri u kilogramima koristeći standardnu balansiranu skalu, dok se visina mjeri u milimetrima koristeći Harpendenov stadiometar. Među ispitanicima koji su izgubili težinu kroz 3 godine manji unos proteina je bio povezan sa većim gubitkom LM. (18)

U većini radova za određivanje sarkopenije korišten je presjek CT-a abdomena na razini L3, iz čega je gore navedenom formulom određena vrijednost sarkopenije. „Cut off“ vrijednost je posebno određena u svakoj studiji, ali okvirne vrijednosti su od 30 – 55 cm²/m². Osim CT-a na razini L3 u određivanju sarkopenije koriste se metode mjerenja brzine hodanja, opseg mišića lista, BIA, DXA, i MR. (19) U 1998. godini Baumgartner i sur. su predložili korištenje nemasne tjelesne mase određene pomoću DXA i usporedbe sa referencama u zdravoj populaciji. Metoda je bila obećavajuća, ali ograničenje DXA u razlikovanju retenciju vode i infiltraciju masnog tkiva u mišiću je dovelo do nepouzdanih rezultata čime DXA nije zaživjela kao zlatni standard određivanja sarkopenije. (20)

U novijim istraživanjima sve se više potvrđuje važnost određivanja postojanja sarkopenije kod pacijenata sa malignitetima. Utvrđivanje sarkopenije uvelike otežava sveopće izjednačavanje sarkopenije sa kaheksijom, ali je potrebno naglasiti da se kaheksija usmjerava na sveukupan pojam tjelesne mase, gubitka masnog i mišićnog tkiva, a sarkopenija se, kao pojam temelji oko mišićne funkcije.

Utjecaj sarkopenije na maligne bolesti postaje sve češća tema istraživanja pa je tako u radu Alexia i sur. u kojem se ispitivala validnost BIA kao dijagnostičke metode pokazalo se da su bolesnici koji su bili sarkopenični i primali kemoterapiju imali duže vrijeme hospitalizacije, povećan broj infekcija, više komplikacija (stadija 3 ili 4) i lošije preživljenje. Kod pacijenata liječenih kirurški uočena je povećana stopa neposrednih komplikacija. Studija je pokazala da sarkopenični bolesnici, prvenstveno oni s gastrointestinalnim karcinomima imaju više plućnih komplikacija, povećan gubitak krvi i duže hospitalizacije. (21)

Negativan utjecaj sarkopenije na ishod liječenja je prepoznat kod bolesnika sa karcinomima glave i vrata (HNSSC). Theureau je ispitivao sarkopeniju u bolesnika sa HNSSC liječenih kemoterapijom i radiokemoterapijom (CT i RTCT) i došao do zaključka da je sarkopenija povezana sa lošijim preživljenjem. (22)

Primarni razlog negativnog utjecaja sarkopenije na prognozu i preživljenje bolesnika s HNCCS je smanjivanje toksične doze terapije što direktno smanjuje broj bolesnika koji dovrše terapiju predviđenu u početku liječenja. Shodo i suradnici su zaključili da nizak lumbalni indeks skeletne mase (LSMI; eng. lumbar skeletal mass indeks) kao marker sarkopenije je značajan prediktor nedovršenja liječenja konkomitantnom kemoradioterapijom (CCRT) u bolesnika iznad 70 godina. Dvogodišnje specifično preživljenje od bolesti (DSS; engl. disease specific survival) u bolesnika sa niskim LSMI je 61%, dok kod bolesnika sa visokim ono iznosi 97%. (23) Wendrich i sur. su u svom istraživanju potkrijepili navedene tvrdnje navodeći da su bolesnici koji su bili sarkopenični prije terapije češće patili od toksičnosti koja ograničava dozu kemoterapije (CDLT; eng. chemotherapy dose-limiting toxicity) uzrokovane konkomitantnom kemoterapijom na bazi platine. CDLT je definirana kao toksičnost u pogledu neutropenije, nefrotoksičnosti, supresije koštane srži, a rezultira smanjenjem doze kemoterapeutika za $\geq 50\%$. (24)

Fattouh i suradnici su u svom radu (25) o povezanosti pretilosti i sarkopenije sa preživljenjem u bolesnika sa karcinomima glave i vrata došli do zaključka da je povećan BMI (eng. body mass indeks) samostalno povezan sa boljim preživljenjem, ali da je sarkopenija povezana sa reduciranim preživljenjem bez obzira na BMI, pa su time zaključili da bi sarkopenija mogla biti bolji prediktor preživljenja u odnosu na BMI u bolesnika sa HNSCC.

Osim lošije prognoze i preživljenja, u istraživanju van Rijn-Dekker i suradnika (2) ispitivala se stopa komplikacija kod bolesnika sa sarkopenijom i bez nje čime je utvrđeno da bolesnici sa sarkopenijom imaju znatno veću učestalost kserostomije u periodu jednakom ili duže od 6 mjeseci nakon terapije i disfagije u periodu između 6 do 12 mjeseci nakon terapije.

U multivarijantnoj analizi Chergi i suradnika sarkopenija je opisivana kao prognostički faktor za OS kod starijih bolesnika sa HNSCC sa nižim vrijednostima hemoglobina, nižim indeksom tjelesne mase i kod onih koji su imali komorbiditete, dok je utjecaj sarkopenije na TNM stadij i plan liječenja izostao. Nadalje, utvrđen je statistički značaj sarkopenije na OS kod bolesnika sa stadijem bolesti I-III, dok se utjecaj za stadij IV nije pokazao statistički značajnim. (26)

Nishikawa i suradnici su istraživali utjecaj sarkopenije na različite modalitete liječenja kod bolesnika sa skvamoznim karcinomom glave i vrata koristeći masu slobodnog masnog tkiva (FFM; engl. fat free mass) i indeks tjelesne mase na razini kralješka L3 (L3 SMI) te su došli do zaključka da bolesnici koji su sarkopenični i imaju nizak FFM imaju lošiji OS od bolesnika a sa niskim FFM, ali bez sarkopenije. Također, studija je rezultirala time da sarkopenija i FFM nisu utjecali na prognozu kirurški liječenih bolesnika što neposredno dovodi do zaključka da je kod sarkopeničnih bolesnika kirurško liječenje superiorniji modalitet liječenja u odnosu na kemoradioterapiju. (27)

Prevenција, ali i liječenje sarkopenije uključuje nadomjesnu terapiju prehranbenim enteralnim pripravcima i jasne upute o općenitoj prehrani, pa su u svezi s tim Kabarriti i suradnici istraživali

utjecaj pridržavanja planu prehrane na ishod liječenja kod bolesnika sa HNCSS i došli do zaključka da su se bolesnici sa orofaringealnim karcinomom puno manje pridržavali naputaka o prehrani od onih sa karcinomom grkljana. Kabarriti to objašnjava time što bolesnici sa laringealnim karcinomom imaju očuvaniju sluznicu ždrijela značajnu za sami akt gutanja i samim time imaju manje izraženu simptomatologiju vezanu uz gutanje od bolesnika sa karcinomima orofarinksa čime im je pridržavanje režima prehrane jednostavnije. (28). Nadalje, studija Micka i suradnika je došla do zaključka da najizraženiji samostalni prediktor preživljenja bolesnika sa uznapredovalim stadija karcinoma glave i vrata tretiranih različitim modalitetima liječenja ukupna tjelesne masa. [25] Ova studija nije odvajala tjelesnu od mišićne mase, ali može se uzeti relevantnom s obzirom da onkološki bolesnici u procesu liječenja gube i mišićnu masu.

Ključ prevencije sarkopenije je u ranom prepoznavanju pa bi stoga testovi probira bolesnika u svrhu pronalaska oštećenja u fizičkim funkcijama i dnevnim aktivnostima trebali postati neophodni u medicinskoj praksi. Bolesnike sa uočenim poteškoćama bi potom trebalo dalje sofisticiranijim metodama testirati na sarkopeniju. Terapijske metode su prvenstveno nefarmakološke. Fizička neaktivnost starijih osoba je povezana sa gubitkom mišićne mase i snage, stoga uvođenje tjelovježbe predstavlja prvu liniju tretiranja sarkopenije. Vježbe sa otporom povećavaju sposobnost i kapacitet skeletnih mišića da stvaraju proteine. Vježbe s otporom i vježbe snage su se pokazale kao uspješan način prevencije i terapije sarkopenije. (29)

(30)

Farmakološka terapija sarkopenije trenutno ne postoji, dehidroepiandrosteron (DHEA) i ljudski hormon rasta su pokazali male ili nikakve učinke. Hormon rasta povećava sintezu mišićnih proteina i tjelesnu masu, ali ne dovodi do povećanja snage ili poboljšanja funkcije istih. Inzulin faktor rasta (eng. insulin-like growth factor, IGF-1), koji je efektor hormona rasta također nema

veći utjecaj, a obje pojave se objašnjavaju time što postoji lokalni otpor IGF-1 u starijem mišiću.
(31)

Testosteron i ostali anabolički steroidi se trenutno istražuju, pokazalo se da imaju umjereno pozitivan učinak na masu i snagu mišića, ali imaju negativne učinke poput povećanog rizika karcinoma prostate kod muškaraca, virilizacije u žena i sveukupan povećan rizik kardiovaskularnih događaja. (32) Uostalom, dodavanje hormona koji utječu na općeniti rast stanica mogu dovesti i do rasta postojećeg tumora pa je upitna primjena ovakve terapije u određenim fazama bolesti i svakako su potrebna daljnja istraživanja.

U recentnijim istraživanjima ispitivano je korištenje grelina i njegovih analoga. Istaknuo se analog MT-102 koji je došao u drugu fazu kliničkih studija za liječenje kaheksije u pacijenata sa karcinomom kasnih stadija. Pokazano je značajno povećanje tjelesne težine u pacijenata koji su primili 10 mg MT-102 dva puta dnevno tijekom 16 tjedana u usporedbi sa značajnim smanjenjem tjelesne mase u pacijenata koji su primali placebo. (33) Dodatno, u terapiji sarkopenije pozitivne rezultate daje i povećan unos proteina, bilo prehranom, suplementacijom ili parenteralnim pripravcima. Predviđeno je konzumiranje 20 do 35 grama proteina po obroku. Te količine priskrbuju dovoljno aminokiselina za sintezu mišićnih proteina (MPS; eng. muscle protein synthesis), a minimiziraju gubitak mišića koji se događa starenjem. Okvirna mjera količine proteina za pacijente sa sarkopenijom je 1-1.2g/kg/dan za zdrave odrasle osobe, 1.2-1.5 g/kg/dan za osobe sa akutnim i kroničnim bolestima, a od 1-1.5g/kg/dan za onkološke pacijente.

Zaključno, u dijagnostičke i terapijske postupke kod karcinoma grkljana trebalo bi uključiti i intervencije u vidu poboljšanja mišićne mase i mišićne funkcije. Takvi postupci bi doveli do lakšeg podnošenja terapije, adekvatnije kvalitete života te boljeg onkološkog ishoda bolesti.

5. ZAKLJUČAK

Sarkopenija je još uvijek nedovoljno prepoznat čimbenik u tijeku liječenja karcinoma grkljana. Razna istraživanja ukazuju na povezanost sarkopenije sa lošijim funkcionalnim i onkološkim ishodom bolesti pa se predlažu mjerenja mišićne mase i funkcije prije postavljanja terapijskog plana te pravodoban početak liječenja u vidu adekvatne nutritivne potpore i drugih mehanizama poput fizikalne terapije ili umjerene fizičke aktivnosti.

Jedino personaliziranim pristupom svakom bolesniku oboljelom od karcinoma grkljana koji će uključivati ranu procjenu sarkopenije možemo zaustaviti ili usporiti njezin razvoj i tijek.

6. SAŽETAK

Karcinom grkljana predstavlja jedan od najučestalijih maligniteta područja glave i vrata. Klinička slika, izbor modaliteta liječenja te prognoza ovise o stadiju bolesti, biološkim osobinama tumora i općem stanju bolesnika. Preživljenje unatoč napretku medicine još uvijek nije na zadovoljavajućoj razini.

Sarkopenija je jedan od nedovoljno prepoznatih čimbenika koji može remeti plan liječenja i oporavak oboljelih. U svrhu ranog otkrivanja koriste se različiti testovi probira kao i

sofisticiranije dijagnostičke metode među kojima se izdvajaju kompjuterizirana tomografija ili magnetska rezonancija kao najpouzdanije. Lijeka za sarkopeniju nema, međutim pravodobnim prepoznavanjem i potpornim metodama kao što su povećan unos proteina i fizička aktivnost može se zaustaviti ili umanjiti njezin klinički tijek. Cilj ovog preglednog rada je sažeti dosadašnje spoznaje o sarkopeniji kod bolesnika sa laringealnim karcinomom te ukazati važnost ranog prepoznavanja i intervencija u vidu poboljšanja mišićne mase i mišićne funkcije kako bi terapijski postupci prošli bez komplikacija, kvaliteta života bila adekvatnija, a ishod bolesti povoljniji.

7. SUMMARY

Laryngeal carcinoma represents one of the most common malignancies of head and neck area. Clinical image, choice of treatment modality and prognosis depends of the disease stage, biological traits of the tumor and general state of the patient. Even with advances in medicine, survival of these patients is not on satisfactory level.

Sarcopenia is one of the insufficient factors which can affect treatment plan and recovery of the diseased ones. In purpose of early discovery we use many different screening tests and more sophisticated methods, such as computerized tomography and magnetic resonance which stand out as most reliable ones. There is no cure for sarcopenia, but with timely recognition and supportive methods such as increased protein intake and physical activity it is possible to stop or decrease clinical evolve of the sarcopenia. Main goal of this review paper is to summarize cognition of sarcopenia in patients with laryngeal carcinoma and emphasize importance of early recognition and interventions in order to increase muscle mass and muscle function to achieve

performing therapeutic procedures without complications, increase quality of life and make disease outcome more favorable.

8. LITERATURA

1. **Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère.** Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *PubMed*. [Mrežno] 2019. DOI: 10.1093/ageing/afy169.
2. **Maria I van Rijn-Dekker, Lisa van den Bosch , Johanna G M van den Hoek , Hendrik P Bijl , Evert S M van Aken , Anouk van der Hoorn 2, Sjoukje F Oosting 3, Gyorgy B Halmos , Max J H Witjes , Hans P van der Laan , Johannes A Langendijk , Roel J H.** Impact of sarcopenia on survival and late toxicity in head and neck cancer patients treated with radiotherapy. [Mrežno] 2020. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.03.014.
3. **HC., Jang.** Sarcopenia, frailty, and diabetes in older adults. [Mrežno] 2016. doi: 10.4093/dmj.2016.40.3.182..
4. **Justin E Swartz, Ajit J Pothen , Inge Wegner , Ernst J Smid , Karin M A Swart , Remco de Bree , Loek P H Leenen , Wilko Grolman.** Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. [Mrežno] DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.09.006.
5. **3. McGoldrick DM, Yassin Alsabbagh A, Shaikh M, Pettit L, Bhatia SK.** Masseter muscle defined sarcopenia and survival in head and neck cancer patients . [Mrežno] may 2022. doi: 10.1016/j.bjoms.2021.07.020..
6. **Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE.** SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcome. [Mrežno] 2016. doi: 10.1002/jcsm.12048.
7. **Ardeljan AD, Hurazeanu R.** Sarcopenia. 2022.
8. **KB, S. Patel.** »Treatment of early stage supraglottic squamous cell carcinoma: meta-analysis comparing primary surgery,« . [Mrežno] DOI: 10.1186/s40463-018-0262-2..

9. **James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind.** *TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition.*
10. **Jako GJ, Strong MS.** Laryngeal photography. [Mrežno] [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(20\)31064-1](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(20)31064-1).
11. **suradnici, Prgomet i.** *Tumori glave i vrata.* Zagreb : Medicinska naklada, 2019.
12. **Jacinto García Lorenzo, Victoria Montoro Martínez , Antonio Rigo Quera , Alberto Codina Aroca , Montserrat López Vilas , Miquel Quer Agustí , Xavier León Vintró.** Modifications in the treatment of advanced laryngeal cancer throughout the last 30 years. [Mrežno] DOI: 10.1007/s00405-017-4639-z.
13. **TJ., Marcel.** Sarcopenia;causes, consequences and preventions. [Mrežno] 2003. 10.1093/gerona/58.10.m911.
14. **Ryall JG, Schertzer JD, Lynch Gs.** Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. [Mrežno] 2008. doi: 10.1007/s10522-008-9131-0..
15. **Fanny Petermann-Rocha, Viktoria Balntzi, Stuart R. Gray, Jose Lara, Frederick K. Ho, Jill P. Pell, Carlos Celis-Morales.** Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. 2021.
16. **Yoshimura Y, Uchida K, Jeong S, Yamaga M.** Effects of Nutritional Supplements on Muscle Mass and Activities of Daily Living in Elderly Rehabilitation Patients with Decreased Muscle Mass. [Mrežno] 2016. doi: 10.1007/s12603-015-0570-4. .
17. **Denise K Houston 1, Barbara J Nicklas, Jingzhong Ding, Tamara B Harris, Frances A Tylavsky, Anne B Newman, Jung Sun Lee, Nadine R Sahyoun, Marjolein Visser, Stephen B Kritchevsky i Study, Health ABC.** Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. 2008.
18. **19. Cesari M, Fielding RA, Pahor M, et al.** Biomarkers of sarcopenia in clinical trialsrecommendations from the International Working Group on sarcopenia.
19. **Dhillon RJ, Hasni S.** Pathogenesis and Managment of Sarcopenia. [Mrežno] 2017. doi:10.1016/j.cger.2016.08.002..
20. **Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Gary PJ, Lindeman RD.** Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. [Mrežno] doi:10.1093/oxfjournals.aje.a009520.
21. **Gabriel F.P. Aleixo, Shlomit S. Shachar, Kirsten A. Nyrop, Hyman B. Muss, Claudio L. Battaglini, and Grant R. Williams.** Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Sarcopenia in Patients with Cancer: A Systematic Review.
22. **Dandoy S, Gouley C, Lefebvre L, Mallet R, Mihailescu SD, Moldovan C, Rigal O, Veresezan O, Modzewelski R, Clatot F.** Prospective Evaluation of Sarcopenia in Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy or Radiochemotherapy. [Mrežno] 2021. DOI: 10.3390/cancers13040753..
23. **Shodo, Ryusuke.** Sarcopenia predicts a poor treatment outcome in patients with head and neck squamous cell carcinoma receiving concurrent chemoradiotherapy. [Mrežno] 2021. DOI: 10.1007/s00405-020-06273-4..

24. **Anne W Wendrich, Justin E Swartz , Sandra I Bril, Inge Wegner , Alexander de Graeff , Ernst J Smid , Remco de Bree, Ajit J Pothan.** Low skeletal muscle mass is a predictive factor for chemotherapy dose-limiting toxicity in patients with locally advanced head and neck cancer. [Mrežno] 2017. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.012.
25. **Michael Fattouh, Gina Y Chang , Thomas J Ow , Keivan Shifteh , Gregory Rosenblatt , Viraj M Patel , Richard V Smith , Michael B Prystowsky , Nicolas F Schlecht.** Association between pretreatment obesity, sarcopenia, and survival in patients with head and neck cancer. [Mrežno] 2019. DOI: 10.1002/hed.25420.
26. **Chargi N, Bril SI, Emmelot-Vonk MH, de Bree R.** Sarcopenia is a prognostic factor for overall survival in elderly patients with head-and-neck cancer. [Mrežno] 2019. doi.10.1007/s00405-019-05361-4.
27. **Daisuke Nishikawa, Nobuhiro Hanai, Hidenori Suzuki, Yusuke Koide, Shintaro Beppu, Yasuhisa Hasegawa.** The Impact of Skeletal Muscle Depletion on Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. 2017.
28. **Kabarriti R, Bontempo A, Romano M, McGovern KP, Asaro A, Viswanathan S, Kalnicki S, Garg MK.** The impact of dietary regimen compliance on outcomes for HNSCC patients treated with radiation therapy. [Mrežno] 2018. 10.1007/S00520-018-4198-x.
29. **KE., Yarasheski.** Exercise, aging, and muscle protein metabolism.
30. **Roth SM, Ferrell RF, Hurley BF.** Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. [Mrežno] 2000. PMID: 10936901..
31. **Sakuma K, Yamaguchi A.** Sarcopenia and age-related endocrine function. [Mrežno] 2012. doi: 10.1155/2012/127362.
32. **Wakabayashi H, Sakuma K.** Comprehensive approach to sarcopenia treatment. [Mrežno] 2014. doi: 10.2174/1574884708666131111192845.
33. **Stewart Coats AJ, Srinivasan V, Surendran J, Chiramana H, Vangipuram SR, Bhatt NN, Jain M, Shah S, Ali IA, Fuang HG, Hassan MZ, Beadle J, Tilson J, Kirwan BA, Anker SD.** The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer. [Mrežno] doi: 10.1007/s13539-011-0046-2.

9. ŽIVOTOPIS

Zovem se Lorena Mitrović i rođena sam 15. siječnja 1998. godine u Zadru. Završila sam Osnovnu školu „Smiljevac“ u Zadru 2012. godine dok sam srednjoškolsko obrazovanje završila u Klasičnoj gimnaziji Ivana Pavla II. u Zadru 2016. godine. Školovanje na Medicinskom fakultetu u Rijeci sam započela akademske godine 2017./2018. Tijekom studiranja bila sam aktivan član studentske udruge CroMSIC, sudjelovala u brojnim volonterskim akcijama i radionicama iste. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.