

# Mogućnosti i uspješnost terapije oralnih komplikacija radioterapije onkoloških bolesnika

---

Gračanin, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:184:215318>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-15**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ DENTALNE MEDICINE

Ivona Gračanin

MOGUĆNOSTI I USPJEŠNOST TERAPIJE ORALNIH KOMPLIKACIJA

RADIOTERAPIJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

Diplomski rad

Rijeka, 2015.

UNIVERSITY OF RIJEKA

MEDICAL FACULTY

INTERGRATED UNDERGRADUATE AND GRADUATE

UNIVERSITY STUDY OF DENTAL MEDICINE

Ivona Gračanin

POSSIBILITIES AND EFFICACY IN MANAGEMENT OF RADIOTHERAPY INDUCED  
ORAL COMPLICATIONS IN ONCOLOGICAL PATIENTS

Graduate work

Rijeka, 2015

Mentor rada: izvanredni prof. dr.sc. M. Muhvić Urek, specijalist oralni patolog, na Katedri za oralnu medicinu i parodontologiju

Diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

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

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

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

Rad sadrži 43 stranice, 0 slika, 0 tablica, 96 literaturnih navoda.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Tumori regije glave i vrata .....	1
1.1.1. Tumori usne šupljine i orofarinksa .....	1
1.1.2. Tumori usnice .....	2
1.1.3. Tumori paranazalnih sinusa .....	2
1.1.4. Tumori žlijezda slinovnica .....	2
1.1.5. Tumori kože regije glave i vrata .....	3
1.2. Terapija karcinoma regije glave i vrata .....	3
1.2.1. Kirurški zahvat.....	4
1.2.2. Radioterapija.....	4
1.2.3. Sustavna terapija.....	6
2. SVRHA RADA .....	7
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	8
3.1. Neželjeni učinci radioterapije.....	8
3.2. Rani neželjeni učinci.....	9
3.2.1. Mučnina i povraćanje .....	9
3.2.2. Mukozitis .....	10
3.2.3. Kserostomija .....	11
3.2.4. Promjene okusa.....	11

3.2.5. Sekundarne infekcije .....	12
3.2.6. Edem .....	13
3.2.7. Orofacijalna bol .....	13
3.3. Kasni neželjeni učinci .....	13
3.3.1. Radijacijski karijes .....	13
3.3.2. Osteoradionekroza .....	14
3.3.3. Fibroza i trizam.....	15
3.3.4. Kronična kserostomija .....	16
3.4. Terapija oralnih neželjenih učinaka radioterapije.....	16
3.4.1. Opće preporuke .....	16
3.4.2. Terapija mukozitisa .....	17
3.4.3. Terapija kserostomije .....	20
3.4.4. Terapija radijacijskog karijesa .....	22
3.4.5. Terapija osteoradionekroze .....	23
3.4.6. Terapija trizma .....	25
3.4.7. Terapija sekundarnih oralnih infekcija.....	25
4. RASPRAVA .....	27
5. ZAKLJUČAK .....	29
6. SAŽETAK .....	30

7. SUMMARY .....	31
8. LITERATURA .....	32
9. ŽIVOTOPIS .....	43





## 1. UVOD

### 1.1. Tumori regije glave i vrata

Patohistološki, više od 95% malignih tumora glave i vrata su planocelularni karcinomi dišnog i probavnog sustava, pa se tako kada se govori o tumorima glave i vrata uglavnom misli na planocelularne karcinome. Ostali histološki tipovi tumora su rijetkost (1).

Tumori glave i vrata su grupirani u nekoliko skupina, uglavnom s obzirom na anatomske porijeklo:

- tumori usne šupljine i orofarinksa
- tumori paranazalnih sinusa
- tumori žlijezda slinovnica
- tumori usnica
- tumori kože regije glave i vrata (1).

#### 1.1.1. Tumori usne šupljine i orofarinksa

Maligni tumori usne šupljine čine 5% svih malignih tumora. Najveća incidencija oboljenja je u šestom desetljeću života, a omjer muškaraca i žena je značajno u korist muškaraca te iznosi 7:3. Histološki se u 95% slučajeva radi o planocelularnom karcinomu. Najčešće lokalizacije tumora usne šupljine su retromolarno područje i tonzile. Više od 80% intraoralnih karcinoma nalazi se na površini nazvanoj „bazen sline“, koja obuhvaća dno usne šupljine, ventralnu stranu jezika, retromolarno područje i gingivu mandibule (1).

Karcinom ove regije je u inicijalnoj fazi najčešće nalik plitkoj ulceraciji, a progresijom infiltracije nastaje palpabilna rezistencija. Maligni tumori usne šupljine i orofarinksa liječe se

primarno kirurškom eksicizijom. Radioterapija i kemoterapija uglavnom se koriste u kombinaciji s kirurškim liječenjem kao adjuvantna ili palijativna terapija. Adjuvantna radioterapija provodi se u bolesnika s većim tumorima i/ili metastazama u vratu i trebala bi započeti do 6 tjedana od operacije. Kemoterapija se može koristiti kao adjuvantna, neoadjuvantna i komplementarna kemoterapija (1).

### **1.1.2. Tumori usnice**

Kod tumora usnice govorimo uglavnom o tumoru donje usnice, s obzirom da mu je to lokalizacija u 95% slučajeva. Gotovo uvijek se radi o planocelularnom karcinomu. U početnoj fazi tumor je izgleda hiperkeratoze, kasnije ulcerira, secernira, stvara se krusta. Najčešće se javlja u dobi od 40 do 60 godina, češće u muškaraca nego u žena. Ključni etiološki čimbenik je ultraljubičasto zračenje. Liječi se prvenstveno kirurški. Petogodišnje preživljenje manjih tumora je dobro i iznosi preko 80% (1).

### **1.1.3. Tumori paranazalnih sinusa**

Izuzetno su rijetki, no zbog asimptomatskog rasta kasno se dijagnosticiraju i imaju lošu prognozu. Najčešća lokalizacija je maksilarni sinus, a patohistološki se najčešće radi o planocelularnom karcinomu. Nema specifičnih etioloških čimbenika. Liječenje malignih tumora paranazalnih sinusa uglavnom je kirurško u kombinaciji s adjuvantnom radioterapijom (1).

### **1.1.4. Tumori žlijezda slinovnica**

Za razliku od tumora koji se razvijaju na sluznicama, tumori žlijezda slinovnica su patohistološki nešto raznolikiji. Najčešća lokalizacija su velike žlijezde slinovnice, koje čine čak 90%, od toga u parotidnoj žlijedi 80% i submandibularnoj 20%. Benigni tumori su češći od malignih. Obično bolesnik sam opaža čvor u području žlijezde koji se povećava kroz

određeni vremenski period. Liječenje tumora žlijezda slinovnica prvenstveno je kirurško. Ovisno o histološkom tipu tumora dolazi u obzir i adjuvantna radioterapija (1).

### **1.1.5. Tumori kože glave i vrata**

U tumore glave i vrata ubrajaju se i maligni tumori kože koje Međunarodna klasifikacija onkoloških bolesti dijeli u dvije velike skupine: melanom i karcinom. Karcinomi kože se dijele na bazocelularne i planocelularne karcinome. Bazocelularni karcinom je najučestaliji i čini 60% malignih tumora kože, a najčešće je lokaliziran na glavi i vratu (75%). Karakterizira ga lokalno invazivan rast i odsutstvo metastaza. Planocelularni karcinom čini 30% malignih tumora kože. Najznačajniji etiološki čimbenik u razvoju tumora kože je ultraljubičasto zračenje, a rizičnu skupinu predstavljaju osobe svjetlije kože i očiju. Etiološko značenje ima i imunosupresivna terapija koja se provodi u bolesnika s transplantiranim organima. Bazocelularni karcinom u početku svoga razvoja izgleda je izrasline nalik biseru ili izgleda kao ožiljak. Planocelularni karcinom je u početku razvoja eritematozan, obično ulcerira i nalikuje na ranu koja se nakon nekog vremena prekrije krustom, krusta otpadne i ponovno je izgleda ulceracije, dakle klinički se najčešće radi o jednom nezacjeljujućem ulkusu. Primarni karcinom kože može se liječiti kirurški ili radioterapijom. Etiološki čimbenici glede melanoma isti su kao i za karcinome kože. Liječenje melanoma kože prvenstveno je kirurško. Melanom je podmukla maligna bolest, neizvjesne prognoze. Veličina primarnog tumora ne mora biti u korelaciji s vjerojatnošću razvoja metastaza. Diseminirana melanomska bolest slabo reagira na sustavnu terapiju (1).

### **1.2. Terapija karcinoma regije glave i vrata**

Terapija karcinoma regije glave i vrata ovisi o nekoliko čimbenika, a to su: tip tumora, veličina tumora, stadij bolesti, lokalizacija i opće stanje bolesnika (1).

Dvije osnovne terapijske mogućnosti su kirurško liječenje i radioterapija (1).

Lokalna kontrola bolesti postiže se radikalnim odstranjenjem ili zračenjem primarnog tumora (npr. usna šupljina, ždrijelo, koža), a liječenje regionalnih metastaza disekcijom vrata. U nekim slučajevima može se u terapiju uključiti i komplementarna kemoterapija koja može biti neoadjuvantna i adjuvantna. Neoadjuvantna terapija je ona koja se primjenjuje prije kirurškog zahvata, adjuvantna je ona koja se primjenjuje nakon. Za mnoge karcinome glave i vrata kombinacija dvije ili tri vrste terapija bit će najefikasnija. Terapija zahtjeva multidisciplinarni pristup i suradnju kirurga, radioterapeuta i onkologa. Često je potrebno uključiti i anesteziologa radi kontrole boli, fizioterapeuta, te psihoonkološki tim (1).

#### **1.2.1. Kirurški zahvat**

Kirurškim se zahvatom maligno tkivo uklanja do ruba zdravog tkiva. Ovisno o lokalizaciji tumora i stupnju uznapredovlosti bolesti radi se disekcija limfnih čvorova vrata. Kirurški zahvat može biti kombiniran s radioterapijom i kemoterapijom (1).

#### **1.2.2. Radioterapija**

Radioterapija je postupak primjene ionizirajućeg zračenja koje oštećuje genetski materijal stanica, tj. oštećuje deoksiribonukleinsku kiselinu. Usmjerenom radioterapijom karcinoma uništavaju se maligne stanice i njihova mogućnost umnažanja. Okolno zdravo tkivo također će pod utjecajem ionizirajućeg zračenja biti oštećeno, no zdrave normalne stanice imaju veću sposobnost oporavka i regeneracije nego što to imaju maligne stanice. Radioterapija omogućuje poštedu tkiva i organa s postotkom preživljenja koji se značajno ne razlikuje u odnosu na preživljenje nakon kirurškog liječenja. U nekim slučajevima radioterapija će biti kombinirana s kirurškim zahvatom ili kemoterapijom ili oboje (1).

S obzirom na izvor ionizirajućeg zračenja razlikujemo radioterapiju X-zrakama čiji je izvor u aparatu i usmjerava se na tkivo, a druga opcija je radioterapija X-zrakama koje potječu iz radioaktivnog materijala koji se aplicira u tkivo.

a) Zračenje „izvana“

Radioterapija se izvodi serijom svakodnevnih tretmana. Svakodnevni tretman traje svega nekoliko minuta, no cjelokupna priprema koju sačinjava pregled, presvlačenje, namještanje, traje oko pola sata. Radioterapija se obično izvodi svakodnevno, od ponedjeljka do petka, u dozama od 2 Gy, tijekom 5 do 7 tjedana. Ponekad se može izvoditi i dva puta u danu, s razmacima od nekoliko sati. Prije početka zračenja potrebno je isplanirati zračenje da se odredi mjesto zračenja. Izrađuje se kalup glave, vrata i ramena koji pomaže bolesniku da leži mirno tijekom zračenja, tako da maksimalno zrači ciljano mjesto, a minimalizira zračenje okolnog tkiva. Na kožu bolesnika može se, sitnim oznakama nalik tetovaži, označiti mjesto zračenja, kako bi se tehničaru olakšalo pozicioniranje bolesnika. Isti učinak se može postići i oznakama na plastičnim kalupima (1).

b) Brahiterapija

Brahiterapija je oblik radioterapije koja se izvodi tako da se radioaktivni materijal aplicira u tjelesne šupljine ili direktno u tumorsko tkivo. Kod tumora glave i vrata najčešće se koristi u kombinaciji sa zračenjem izvana, ali se može koristiti i samostalno ili nakon kirurškog zahvata (1). Izvodi se pomoću aplikatora (npr. žica, kuglica, igla, balon) s kojim se u tumor primijeni radioaktivni materijal, a nakon završetka terapije se uklanja ili ostaje u tkivu. Kod brahiterapije s primjenom niskih doza tretman traje jedan do tri dana. Kod brahiterapije s primjenom visokih doza, radioaktivna tvar se zaustavlja na raznim razinama duž toka aplikatora na određeno vrijeme, a terapija obično traje dva ili više dana (2). Preporuča se kod izoliranih metastaza karcinoma glave i vrata u području regionalnih limfnih čvorova, a kada je

kirurška terapija kontraindicirana. Brahiterapija je tada pokazala bolje rezultate nego monoterapija kemoterapijom (2).

### **1.2.3. Sustavna terapija**

Internist onkolog na raspolaganju ima dvije mogućnosti sustavne terapije, a to su kemoterapija i ciljana terapija.

Kemoterapija ima sposobnost uništavanja malignih stanica. Obično se koriste jedan do tri kemoterapeutska sredstva da se postigne što bolji efekt. Doze i raspored variraju, a obično se kemoterapija daje u toku radioterapije ili prethodi radioterapiji (neoadjuvantna kemoterapija) (1).

Ciljana terapija uključuje fokusiranje terapije na određene molekule, kao npr. epidermalni čimbenik rasta. Radi se o obliku selektivne kemoterapije, za razliku od konvencionalne koja pogađa tkiva s najvećim faktorom proliferacije. Također se može koristiti uz radioterapiju (1).

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada je kroz pregled objavljene literature proučiti mogućnosti i uspješnost terapije oralnih komplikacija koje nastaju kao posljedica radioterapije u onkoloških bolesnika.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

Maligna bolest je teška i zahtjevna, a liječenje se provodi agresivnim i destruktivnim oblicima terapije koji djeluju neselektivno, te uz destruktivno djelovanje na maligno tkivo, isti utjecaj imaju i na normalno, zdravo tkivo. Posljedično se razvijaju brojni popratni neželjeni učinci terapije (1).

#### **3.1. Neželjeni učinci radioterapije**

Neželjeni učinci radioterapije su posljedica epitelne, vezivne i vaskularne reakcije u zračenom području. Ionizirajuće zračenje glave i vrata uzrokuje brojne oralne neželjene učinke koji su proporcionalni dozi zračenja, frakcioniranju doza i izvoru zračenja, ali ovise i o polju zračenja, prethodnoj kirurškoj terapiji i individualnom statusu usne šupljine. U slučaju kombiniranja radioterapije i kemoterapije značajno se povećava incidencija, težina i dužina trajanja orofaringealnog mukozitisa, posebice u slučaju polimedikamentne kemoterapije ili ako je korišteno akcelerirano ili hiperfrakcionirano ionizirajuće zračenje. Svi bolesnici s karcinomom u području glave i vrata koji primaju radioterapiju razviju značajna upalna oštećenja kože i sluznice (1).

Neželjeni učinci radioterapije kod karcinoma glave i vrata dijele se na rane i kasne. Bolesnici su obično najokupiraniji ranim neželjenim učincima radioterapije, međutim, kasni neželjeni učinci mogu predstavljati doživotne tegobe i zahtjevati stalnu njegu. Neželjeni učinci mogu i odgoditi, privremeno ili trajno prekinuti radioterapiju i time kompromitirati proces liječenja bolesnika (1).



### **3.2. Rani neželjeni učinci**

Rani neželjeni učinci su oni koji se javljaju u toku terapije i unutar 2-3 tjedna nakon završetka radioterapije. Zahvaćena su tkiva s visokim potencijalom proliferacije. To su gamete, stanice koštane srži, epitelne stanice (kože, sluznica, žljezda) i acinusne žljezdane stanice. Najčešće akutne tegobe su mučnina i povraćanje, upale sluznice, kvalitativne i kvantitativne promjene sline, promjena i gubitak okusa, infekcije (sekundarno bakterijske i gljivične infekcije), edem i orofacijalna bol (3- 5).

#### **3.2.1. Mučnina i povraćanje**

Mučnina je komplikacija koja se najranije manifestira, najčešće već nakon 2-6 sati poslije zračenja i traje oko 2 sata, može i ne mora biti praćena povraćanjem. Terapija je simptomatska, uključuje korekciju prehrane, primjenu antiemetika i nadoknadu tekućine izgubljene povraćanjem. Uključuje hranjenje s više manjih obroka u toku dana, odmor, izbjegavanje tople hrane, hrane koja je intenzivnog mirisa i teška za probavu. Antiemetici i adekvatna hidracija služe prevenciji dehidracije. Dostupni su razni peroralni preparati za korekciju elektrolitskog disbalansa, koji nastaje kao posljedica povraćanja i dehidracije. U slučaju nemogućnosti adekvatne peroralne nadoknade tekućine primjenjuje se parenteralna, putem perifernog ili centralnog venskog puta (4). Povraćanje, odnosno povraćani želučani sadržaj niskih pH vrijednosti dovodi do oštećenja oralne sluznice, kemijski djeluje na površinu tvrdih zubnih tkiva uzrokujući eroziju cakline. Pojačanim lučenjem sline prirodno se zaštićuje oralni milje od negativnog djelovanja kiselog sadržaja. Slina to čini mehanički, ispiranjem i kemijski, puferiranjem. Problem je često agraviran štetnim djelovanjem ionizirajućeg zračenja u području glave i vrata, na žljezde slinovnice, o čemu će biti riječ dalje u tekstu (5).

### 3.2.2. Mukozitis

Mukozitis je najčešći neželjeni učinak ionizirajućeg zračenja u području glave i vrata. Javlja se u 80% slučajeva (6). Prvi znaci pojavljuju se obično nakon primljene doze ionizirajućeg zračenja od 10 Gy, a generalizirane promjene sluznice usne šupljine nastaju nakon primljenih 25 Gy (1). Najčešće se javlja oko trećeg tjedna radioterapije (7). Mukozitis induciran kemoterapijom je manjeg intenziteta i traje 3-12 dana, dok radioterapijom induciran oralni mukozitis traje 3-12 tjedana (8). Promjene na sluznici nastaju zbog poremećaja obnavljanja epitelnih stanica. Na patohistološkoj razini mukozitis karakterizira pet faza: inicijacija, upalni odgovor, signalizacija i amplifikacija, upala i ulceracije te regeneracija. Faza inicijacije je početna faza oštećenja stanica uslijed direktnog oštećenja deoksiribonukleinske kiseline direktnim djelovanjem ionizirajućeg zračenja ili indirektno, radikalima kisika. To vodi u aktivaciju niza enzima i transkripcijskih faktora (faza upalnog odgovora), nakon čega dolazi do promjena u stvaranju prijenosnika (faza signalizacije i amplifikacije), a zatim dolazi do stvaranja upalnih enzima čiji je cilj submukoza i bazalni epitel, a za posljedicu ima oštećenje tkiva. Oštećenje tkiva je karakteristika četvrte faze (faza upale i ulceracije). Peta se faza (faza regeneracije) sastoji od proliferacije epitela, ponovnog uspostavljanja epitelne barijere (9). Posljedično dolazi do atrofije epitela sluznice, povećane vulnerabilnosti, iritacije i narušavanja integriteta sluznice (10). Bolesnici mukozitis navode kao najteži neželjeni učinak. Simptomi mukozitisa su bol, disgeuzija, prekomjerna sekrecija koja dovodi do mučnine, povraćanja, te anoreksija, slabost i aspiracija (11). Radioterapijom induciran mukozitis uzrokuje akutnu bol, posljedično oštećenju tkiva i lučenju upanih medijatora dolazi do aktivacije nociceptivnih receptora (12).

Oralni mukozitis klinički se klasificira na 5 stupnjeva (13):

Stupanj 0 - bez subjektivnih i objektivnih simptoma i znakova;

Stupanj I - bol, sa ili bez eritema, bez ulceracija;

Stupanj II - objektivno eritem i ulceracije, subjektivno bez utjecaja na gutanje hrane;

Stupanj III - objektivno eritem i ulceracije, subjektivno nemogućnost gutanja krute hrane;

Stupanj IV - objektivno eritem i ulceracije, subjektivno nemogućnost gutanja tekuće hrane;

### **3.2.3. Kserostomija**

Kserostomija je subjektivni osjećaj suhoće usta i objektivno smanjenje funkcije žlijezda slinovnica. Javlja se među prvim neželjenim učincima. Često je i trajna posljedica radioterapije, posebice ako su parotidne žlijezde zahvaćene u polju zračenja. Javlja se u 93% bolesnika, a značajno narušava kvalitetu života bolesnika. Bolesnici s kserostomijom žale se na sužen izbor hrane koju mogu konzumirati i otežano hranjenje, promjene okusa, bol pri gutanju i otežan govor (14). Ionizirajućim zračenjem se oštećuju žljezdani epitel i acinusne stanice, zahvaćene bivaju i velike i male slinovnice što se očituje u kvantitativnim i kvalitativnim promjenama sline. Slina je kvantitativno reducirana, a kvalitativno promijenjena, viskozija. Sluznica je posljedično suha, neelastična, sklona ozljedama, ulceracijama i fisurama, krvarenju, podložna infekcijama. Žvakanje, gutanje i govor postaju bolni, ponekad gotovo nemogući. Nedostaje protektivno djelovanje sline u smislu otplavlivanja i samočišćenja hrane, zbog čega je i okus smanjen i promijenjen, a povećana je sklonost karijesu. Bolesnicima je otežano ili nemoguće nošenje mobilnih protetskih nadomjestaka. Lučenje sline se reducira za 50-70% nakon doze zračenja od 10-16 Gy, a postaje nemjerljivo nakon 40-42 Gy (1, 15, 16).

### **3.2.4. Promjene okusa**

Promjene okusa javljaju se u gotovo svih bolesnika. Pojavljuju se u od rasponu od disgeuzije, hipogeuzije do ageuzije. Navodi se prisutnost promjene okusa kod 90% bolesnika, od čega je ageuzija u 54%, disgeuzija 33% i hipogeuzija u 13% slučajeva. U bolesnika na konkomitantnoj terapiji i onih koji primaju samo kemoterapiju vrlo je čest metalni okus u

ustima. Promjene okusa s progresivnim gubitkom okusa mogu započeti već nakon 10-15 doza, a smetnje su najizraženije 5-10 tjedna nakon početka radioterapije, a zatim se najčešće povlače te nakon 4 mjeseca od početka radioterapije većina bolesnika navodi gotovo normalan osjet okusa (17).

### **3.2.5. Sekundarne infekcije**

Sekundarne infekcije nastaju kao posljedica nedostatka zaštitnog djelovanja sline u ustima. Slina štiti od infekcije mehanički, otplavlivanjem patoloških mikroorganizama. U slini se nalaze stanice staničnog imunološkog sustava, imunoglobulini i proteini koji aglutiniraju mikroorganizme i preveniraju adheziju na površinu oralne sluznice, također utječu na rast i metabolizam mikroorganizama (18). Osim nedostatka sline, važan predisponirajući čimbenik razvoja oralnih infekcija je upalno stanje sluznice u kojem je ona vulterabilna i sklona nastanku lezija, kao i reducirana sposobnost regeneracije. Opći nutritivni status bolesnika i opća narušenost djelovanja imunološkog sustava organizma, kao posljedica same maligne bolesti, ali i djelovanja kemoterapije i radioterapije, stvaraju plodno tlo za razvoj i kolonizaciju patološkim mikroorganizmima, kao i nekontrolirano bujanje kolonija bakterija i ponajviše gljiva normalne oralne flore. Upravo je i najčešći uzročnik sekundarne infekcije pripadnik normalne flore, *Candida albicans*. Uzrokuje oralnu kandidijazu, koja se klinički očituje subjektivnim simptomima pečenja i žarenja te nelagode u ustima. Klinički znaci se javljaju u dva oblika, eritematoni i pseudomembranozni, koji je izgleda bjelkastih naslaga na površini sluznice. Naslage se lagano daju sastrugati, dok je podležeća sluznica eritematozna i sklona krvarenju. Bakterijske infekcije najčešće nastaju na mjestima olakšanog prodora u dublja tkiva, dakle u sklopu parodontne bolesti, karijesa, postekstrakcijskih rana i dekubitalnih rana (19, 20).

### **3.2.6. Edem**

Edem nastaje uslijed oštećenja tkiva ionizirajućim zračenjem. U tijeku upalnog odgovora, potaknutog oštećenjem tkiva ionizirajućim zračenjem, dolazi do stvaranja i oslobađanja čimbenika upale u tkivu. Posljedično dolazi do ekstravazacije tekućine iz malih krvnih žila, tkivo je edematozno, pokrovni epitel je postradiacijski također upalno promijenjen i vulnerabilan te sve zajedno pridonosi sklonosti razvoja ulceracija i dekubitalnih rana (9).

### **3.2.7. Orofacijalna bol**

Orofacijalna bol je prisutna u 50% bolesnika s karcinomom glave i vrata prije radioterapije, a posljedica je rasta samog tumora ili operativnog zahvata. U tijeku radioterapije bol se javlja u 80% bolesnika, a u 30% bolesnika 6 mjeseci nakon terapije. Posljedica je mukozitisa, kserostomije i infekcije (21).

## **3.3. Kasni neželjeni učinci**

Kasni neželjeni učinci mogu se javiti bilo kada, bilo za nekoliko tjedana ili godina. Zahvaćena su tkiva s niskim indeksom proliferacije, kao što je vezivno, mišićno i koštano. Kasni neželjeni učinci posljedica su nemogućnosti cijeljenja tkiva, te se radi o fibrozi, kroničnim nezacijeljujućim ulkusima, osteoradionekrozi i limfedemu. U kasne neželjene učinke ubrajaju se radijacijski karijes, osteoradionekroza, smetnje cijeljenja mekih tkiva, fibroza, trizam i kronična kserostomija (1).

### **3.3.1. Radijacijski karijes**

Radioterapija posredno uzrokuje karijesne promjene na tvrdim zubnim tkivima. Smanjenim lučenjem sline smanjeno je fiziološko čišćenje usne šupljine i nedostaje protektivno antibakterijsko i pufersko djelovanje sline, a bolnost kao posljedica mukozitisa

otežava održavanje oralne higijene, što rezultira razvojem radijacijskog karijesa. On je po svojim karakteristikama brzo progresivan (22).

### **3.3.2. Osteoradionekroza**

Osteoradionekroza se definira kao nezacjeljujuća eksponirana kost u području koje je prethodno tretirano radioterapijom. Za postavljanje dijagnoze potrebno je da je kost eksponirana u trajanju od tri do šest mjeseci. Prisutnost simptoma u trajanju i tek nekoliko tjedana rani je znak razvoja osteoradionekroze (23). Osteoradionekroza čeljusti javlja se pri ozubljenj i bezuboj čeljusti, može se javiti spontano ili nakon traume, kao što je npr. vađenje zuba, parodontološki zahvati, postavljanje implantata i biopsija. Vađenje zuba prije ili nakon radioterapije ima sličnu incidenciju pojavnosti osteoradionekroze, a uzrokuje je u 50% slučajeva (24). Tijek osteoradionekroze može biti asimptomatičan ili se bolesnici mogu žaliti na nelagodu, uslijed kontakta oštrog koštanog ruba, i/ili bolne senzacije. Ovisno o lokalizaciji i opsegu lezije, simptomi variraju od boli, zadaha, disgeuzije, utrnutosti, trizma, otežanog žvakanja i govora, patoloških fraktura, fistula i sustavne infekcije. Klinički, eksponirana nekrotična kost može biti okružena eritematoznom sluznicom, imati fistulu kojom se drenira intra ili ekstraoralno, a povećan je i rizik od nastanka patološke frakture (25). Pojavnost osteoradionekroze ovisna je o dozi zračenja. Pri zračenju s dozama nižim od 50 Gy nije zabilježena, dok je kod doza viših od 60 Gy učestalija pojava (26). U objavljenoj studiji (27) dobivena je incidencija osteoradionekroze od 93% kod radioterapije s dozom višom od 64 Gy. Kombinirana radiokemoterapija dovodi do ranije pojave nego monoterapija ionizirajućim zračenjem (24). Češće se javlja u području mandibularnih molara, što se smatra posljedicom manje perfuzije krvlju u tom području, u odnosu na ostale djelove čeljusti. Primjećena je povećana incidencija kod bolesnika s visokim indeksom tjelesne mase i upotrebom kortikosteroida, pri dozama zračenja višim od 66 Gy (26).

Više je predloženih teorija patohistološkog mehanizma nastanka osteoradionekeoze. Postoji hipoteza da ionizirajuće zračenje uzrokuje hijalinizaciju, obliteraciju i okluziju malnih krvnih žila kosti. Ionizirajuće zračenje negativno utječe na proliferaciju koštane srži, periosta, endotela, kolagenana i sposobnost cijeljenja kosti. Kost postaje hipoksičnom, hipovaskularnom i hipocelularnom, čime ne postoji adekvatan potencijal cijeljenja, te dolazi do devitalizacije. Ako je nadležno tkivo oštećeno, kost lakše postaje eksponirana, a time i podložna infekciji (28). Predlaže se i teorija da je fibro-nekrotični proces uzrok osteoradionekeoze (29). U nekrotičnoj kosti dokazano je postojanje širokog spektra mikroorganizama, no infektivni proces se ne smatra uzrokom osteoradionekeoze (30, 31).

U prevenciji osteoradionekeoze važna je higijena usne šupljine, ispiranje usne šupljine klorheksidinom i topikalna fluoridacija (25). U slučaju potrebe za vađenjem zuba, preporuča se da to bude obavljeno minimalno deset dana prije početka radioterapije (32).

### **3.3.3. Fibroza i trizam**

Visoke doze zračenja mogu rezultirati fibrozom koja može biti otežana formiranjem ožiljnog tkiva nakon operativnog zahvata. Fibroza može uzrokovati probleme temporomandibularnog zgloba, strikture ždrijela i jednjaka, ograničiti pokrete glave i vrata. Fibroza mastikatornog mišićja dovodi do trizma i progresivne ankiloze („lockjaw“). Posljedice su otežano hranjenje i žvakanje, gutanje i govor, nemogućnost održavanja oralne higijene i otežano postavljanje orotrahealnog tubusa u slučaju potrebe (1).

Trizam se javlja kao posljedica oštećenja sluznice i miškulature zračenjem. Izraženost simptoma proporcionalna je primijenjenoj dozi zračenja, stoga je bitno optimalizirati radioterapiju. Izrađuju se individualni otvarači za usta da se postojeći trizam smanji i da se spriječi pogoršanje (1, 33, 34).

### **3.3.4. Kronična kserostomija**

Kronična kserostomija je trajno smanjenje funkcije žlijezda slinovnica ispod 25% njihovih početnih mogućnosti. Posljedica je nemogućnosti regeneracije oštećenog žljezdanog tkiva i zahtjeva doživotnu simptomatsku terapiju (35). Karakteriziraju je rekurentne oralne infekcije, atrofija oralnog epitela, erozije i ulceracije koje uzrokuju bolne senzacije. Karijes i parodontne bolesti su učestali, uslijed čega mnogi bolesnici završe bezubi (36).

## **3.4. Terapija oralnih neželjenih učinaka radioterapije**

Terapiji neželjenih učinaka radioterapije treba se pristupiti odmah. Idealno bi bilo i prije njihovog nastanka pokušati ih prevenirati, zbog njihovog značajnog utjecaja na kvalitetu života bolesnika. Prioritet u sanaciji imaju neželjeni učinci koje bolesnici doživljavaju najviše opterećujućima. Kao najopterećujuće bolesnici navode bolno grlo i bolne ulceracije u ustima, koji su posljedica ujedno i najčešćih komplikacija, mukozitisa, kserostomije i infekcije (1, 37).

### **3.4.1. Opće preporuke**

Tijekom radioterapije opća je preporuka odmarati se i pratiti odredbe liječnika. Konzumirati uravnoteženu i prilagođenu prehranu. Jako je bitno izbjegavati štetne životne navike, kao što je pušenje i konzumacija alkohola. Pušenje može pojačati intenzitet i duljinu trajanja mukozitisa, kserostomije te kompromitirati ishod liječenja, pa je od velike koristi prestanak pušenja. Konzumacija alkohola u neprimjerenim količinama utjecajem na opće stanje pacijenta te utjecajem na imunološki sustav kompromitirat će samu terapiju, utjecati na metabolizam kemoterapeutika i drugih medikamenata, ali i povećati podložnost infektivnim stanjima i razvoju njihove teže kliničke slike (5, 38).



### 3.4.2. Terapija mukozitisa

Cilj liječenja oralnog mukozitisa je kontrola boli, regeneracija epitela i sprječavanje sekundarnih infekcija (39). Sustavnim pregledom 570 radova donesene su nove smjernice u terapiji oralnog mukozitisa koji nastaje kao posljedica terapije karcinoma. Izdvojivši smjernice za prevenciju i liječenje oralnog mukozitisa induciranog radioterapijom dobiju se slijedeće preporuke i sugestije:

- preporuča se ispiranje usta benzidaminom u prevenciji oralnog mukozitisa kod bolesnika koji su u tijeku radioterapije u području glave i vrata, uz dozu ionizirajućeg zračenja do 50 Gy, u slučaju kada nema konkomitantne kemoterapije
- savjetuje se održavanje odgovarajuće oralne higijene, te terapija laserom prosječne valne duljine svjetlosne zrake od 632.8 nm i peroralna konzumacija suplemenata cinka
- ne preporuča se korištenje polimiksina, tobramicina, amfotericina B, bacitracina, klotrimazola i gentamicina kod oralnog mukozitisa koji je posljedica radioterapije glave i vrata. Također se ne preporuča ispirati usta sukralfatom.
- ne savjetuje se ispirati usta klorheksidinom ili misoprostolom te uzimati peroralno pilokarpin u prevenciji oralnog mukozitisa kod radioterapije glave i vrata (40).

U prevenciji mukozitisa najbitnija je higijena usne šupljine (41). Preporuča se kontrola doktora dentalne medicine i sanacija karijesa prije početka radioterapije (42). Adekvatna higijena usta uključuje redovito pranje zuba mekanom četkicom, korištenje interdentalnog konca i četkica. Redovito čišćenje bi značilo čišćenje nakon svakog jela i prije spavanja. U slučaju vulnerabilnosti i bolnosti, koja onemogućuje primjenu krutih sredstava za čišćenje, moguće je korištenje vlažne gaze i ispiranje usta tekućinom. Prema smjernicama se preporučuje da se usta ispiru benzidaminom (42). Benzidamin hidroklorid ima dokazan značajni učinak na prevenciju oralnog mukozitisa. Dokazano je da djeluje protuupalno, antimikrobno, analgetski i citoprotetivno (43). Benzidamin se koristi i u kombinaciji s

CAM2028. CAM2028 je analgetik, za koji je istraživanjem dokazano da već 5 minuta po aplikaciji snižava intenzitet boli za 40% kod postradijacijskog oralnog mukozitisa (20). Laser kratkih valnih duljina (632.8-660 nm) utječe na površinski sloj epitela, dok laser duljih valnih duljina penetrira dublje i utječe na subepitelno tkivo (44). Terapija laserom niskog intenziteta mijenja procese u mitohondrijima, što dovodi do povećane produkcije adenozin tri fosfataze koja proizvodi intracelularne radikale kisika. Te promjene rezultiraju proliferacijom fibroblasta, sintezom kolagena, prilagodbom upalnog odgovora, potiču angiogenezu i reparaciju tkiva (45). Djelovanjem lasera, osim proliferacije fibroblasta, utječe se na transformaciju fibroblasta u miofibroblaste koji potiču cijeljenje sluznice (46). Angiogenezu terapija laserom potiče povećavajući stvaranje vaskularnog epitelnog čimbenika rasta, time nadalje utječe pozitivno na mikrocirkulaciju, te na regeneraciju tkiva (47). Utječe i na smanjenje boli kao posljedicu modulacije upalnih procesa, promjenu podražljivosti i provodljivosti perifernih neurona depolarizacijom membrana i otpuštanje endogenih endorfina i eukefalina (48). Cink, element u tragovima, prisutan u ljudskom organizmu, potreban je za reparatorne procese i djeluje antioksidativno. Suplementi cinka odgađaju razvoj i ublažuju mukozitis (49).

Preporučena terapija boli za oralni mukozitis uzrokovan radioterapijom glave i vrata se ne nalazi u smjernica, dok se za oralne mukozitise druge etiologije preporuča kupirati bol lokalno ili sustavno. U smjernicama liječenja oralnog mukozitisa sekundarno terapiji karcinoma preporuča se lokalna primjena 2%-tne otopine morfin klorida ili 0,5%-tne otopine doksepina, dok se u sustavnoj terapiji preporuča morfin klorid i fentanil (50).

Mukozitis kao bolno stanje može ograničavati konzumaciju hrane i pića. U tim slučajevima savjetuje se prilagoditi konzistenciju i vrstu hrane, tj. konzumirati mekšu do tekuću hranu i izbjegavati kiselu i začinjenu hranu (5).

Objavljeni su brojni radovi o utjecaju raznih fizikalnih ili kemijskih metoda prevencije i liječenja oralnog mukozitisa. Od fizikalnih metoda, osim terapije laserom, spominje se i krioterapija (51). Krioterapija, primjenjuje se u toku primarne terapije, a sastoji se od držanja komadića leda u ustima u trajanju od 5 do 30 minuta. Ova metoda je jeftina, lako dostupna, sigurna i dobro prihvaćena, kako u odraslih tako i u pedijatrijskih pacijenata (52). No krioterapija nije uvrštena u smjernice liječenja jer njezin utjecaj u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa, koji je posljedica radioterapije, nije dovoljno značajan. Također, brojni tradicionalni, narodni i medicinski pripravci su istraživani, no nisu uvršteni u objavljene smjernice prevencije i liječenja oralnog mukozitisa uzrokovanog radioterapijom (40). Ukratko će biti navedena često primjenjivana terapijska i preventivna sredstva, koja se ne nalaze u objavljenim smjernicama. Od narodnih lijekova olakšanje tegoba se može postići jednostavnim ispiranjem usta čajem kamilice, kadulje ili aloe vere koji su protuupalnog djelovanja (43, 53, 54). Gel ekstrakta *Calendule officinalis* se pokazao učinkovit u prevenciji i terapiji oralnog mukozitisa. Nije poznat točan mehanizam djelovanja, no smatra se da je uspjeh posljedica antioksidativnog učinka *Calendule* (55). Japanski tradicionalni lijek, *hangeshashinto*, koristi se za ublažavanje simptoma oralnog mukozitisa. *Hangeshashinto* održava oralnu homeostatu na dva načina, povećavajući produkciju antimikrobnih peptida i antioksidativnim djelovanjem snižava stupanj oštećenja oralnog epitela koje uzrokuju oksidi (56-59).

Terapija amifostinom pokazala je dobre rezultete u prevenciji mukozitisa. Amifostin se u dozi od 300 mg/m<sup>2</sup> primjenjivao 15-30 minuta prije radioterapije, u trajanju od 5-6 tjedana. U odnosu na kontrolnu grupu, u kojoj su u trećem tjednu radioterapije svi bolesnici imali mukozitis drugog stupnja, u grupi na amifostinu je imalo svega 9%. U petom tjednu terapije u kontrolnoj grupi je 52.2% bolesnika imalo mukozitis četvrtog stupnja, dok na amifostinu 4,5% (60).

### 3.4.3. Terapija kserostomije

Kserostomija je čest i težak neželjeni učinak, ona je rani, no nažalost i kasni (kroničan) neželjeni učinak radioterapije zbog ireperabilnog oštećenja žljezdanog tkiva zračenjem. Izrazito utječe na kvalitetu života bolesnika, a terapijske mogućnosti su slabe. Stoga je važna prevencija. U prevenciji se primjenjuje radioterapija poštedna za žljezdano tkivo, primjena citoprotektivne tvari, čuvanje žljezdanog tkiva stimulacijom pilokarpinom, kirurški transver submandibularne žlijezde (35, 61). Amifosfatin djeluje direktno radioprotektivno na način da nakon parenteralne primjene hidrolizom ulazi u endotel i sprječava utjecaj radijacije na deoksiribonukleinsku kiselinu. Primjenjuje se prije svake radioterapije u dozi od 200mg/m<sup>2</sup>. Dokazano značajno reducira incidenciju težeg stupnja akutne kserostomije te kroničnu kserostomiju (62, 63). Učinkovitost primjene pilokarpina i botulina u prevenciji radijacijske kserostomije nije dokazana (64). Kirurški transfer submandibularne žlijezde, glandulopeksija, sastoji se od operativnog zahvata kojim se submandibularna žlijezda premješta submentalno. Primjenom ove tehnike samo 19% bolesnika razvilo je radijacijsku kserostomiju. Tehnika ima ograničenja, poput nemogućnosti korištenja kod tumora oralne šupljine i orofarinksa (65).

U prevenciji se savjetuje izbjegavati konzumaciju alkohola, duhana i kofeina jer i oni sami imaju isušujući učinak na sluznicu i mogu egzacerbirati simptome (66).

Cilj terapije kserostomije je održati vlažnost sluznice potičući funkciju preostalog funkcionalnog žljezdanog tkiva ili koristeći preparate zamjenske sline, prevenirati infekciju mekih i tvrdih tkiva usne šupljine te liječiti sekundarne infekcije (67). Primarno, terapija kserostomije je simptomatska (68). Stimulacija preostalog funkcionalnog žljezdanog tkiva postiže se okusnim stimuliranjem ili farmakološkim (67). Ispiranje vrlo blagom vodenom otopinom limunske kiseline, koja se spravlja sa svega nekoliko kapi iscjeđena limunskog soka u čašu vode, djeluje na način da stimulira preostalo žljezdano tkivo. Limunska kiselina i kisela pića pomažu u stimulaciji salivacije, no mogu uzrokovati i eroziju tvrdog zubnog tkiva, stoga se trebaju koristiti s oprezom (69). Samo žvakanje stimulira sekreciju u preostalom funkcionalnom žljezdanom tkivu (70). Od farmakoloških stimulatora sline preporučuje se pilokarpin, svakodnevno 2,5mg, 3 puta na dan. Pilokarpin je parasimpatomimietik koji je muskarinski agonist i stimulira egzokrinu funkciju žlijezda. Dobiveni rezultati ukazuju na poboljšanje simptoma kserostomije u više od 50% bolesnika (71, 72).

Savjetuje se unos dovoljne količine tekućine. Ispiranje usne šupljine blagom vodenom otopinom kuhinjske soli ili sode bikarbone može osvježiti usta, razrijediti viskoznu slinu i olakšati umjerenu bolnost. Supstitucijska terapija preparatima umjetne sline i često vlaženje usta vodom su glavni način olakšavanja tegoba (1). Preparati zamjenske sline su različitog sastava (polietilen oksid, ksantan, mucin, karboksimetil celuloza, hidroksi propil celuloza, aloe vera), te dolaze u različitim oblicima (gel, sprej i tekućina za ispiranje usta). Svi preparati zamjenske sline pružaju olakšanje, no mana im je kratkotrajnost djelovanja (64). Dok postoji rezidualna žljezdana aktivnost, bolji rezultati se postižu primjenom stimulatora sline nego supstitucijskih preparata sline (73). U prevenciji bolesti mekih i tvrdih tkiva usne šupljine preporuča se adekvatna higijena usne šupljine s preparatima koji sadrže fluor, antimikrobna sredstva za prevenciju karijesa, nadomjesci i stimulatori sline (74).

Uspjeh u terapiji kserostomije pokazala je akupunktura, uobičajena terapija je 2 puta tjedno kroz 6 tjedana. U teoriji akupunktura potiče parasimpatički živčani sustav, što rezultira povećanjem prokrvljenosti u području slinovnica i povećava stvaranje sline, moguće i regeneraciju tkiva (75-77). U tijeku je istraživanje terapije matičnim stanicama (78). Terapija hiperbaričnim kisikom pokazala je dobre rezultate u liječenju kserostomije, istraživanje je provedeno na 434 bolesnika koji su na taj način liječili kserostomiju i disgeuziju. Pozitivni rezultati također su dobiveni u odvojenoj studiji, čime je potvrđena učinkovitost ovog oblika terapije kserostomije. Terapija hiperbaričnim kisikom se primjenjuje nakon završene radioterapije. Izvodi se tijekom 5 dana u tjednu, ukupno 30 tretmana. Tretman se sastoji od 90-minutnog boravka bolesnika u hiperbaričnoj komori tijekom kojeg udišu kisik uz povišen tlak zraka u komori na 2,5 atmosfere (79). Transkutana električna stimulacija živaca pokazala se učinkovitom u povećavanju produkcije sline kod zdravih osoba, ali i u tijeku radioterapije. Primijenjena u tijeku radioterapije, povećavajući lučenje sline, smanjuje pojavnost i intenzitet neželjenih učinaka (80).

#### **3.4.4. Terapija radijacijskog karijesa**

Dobra oralna higijena i topikalna primjena fluorida umanjit će rizik od nastanka karijesa i oralnih infekcija. Preporuča se dnevna aplikacija fluorida u obliku gela u trajanju od 5 minuta, a pokazala se najučinkovitijom u prevenciji. Učinkovita alternativa je i korištenje zubne paste s fluoridom. Pažljivo čišćenje zubi prevenirat će karijes, parodontne bolesti i infekciju čeljusti. Izrađuju se individualne akrilatne nagrizne udlage za zube u koje se stavlja Aminfluorid žele i bolesnik ih drži na zubima za vrijeme samoga zračenja. Svaka dodatna dnevna aplikacija fluorida umanjuje za 14% karijesnu destrukciju zuba. Ako postoji potreba za liječenjem ili vađenjem zuba, potrebno je to učiniti prije početka radioterapije. U toku

radioterapije sposobnost cijeljenja kosti je narušena te je potrebno vađenje zuba obaviti minimalno 10 dana prije početka radioterapije (32, 81-83).

#### **3.4.5. Terapija osteoradionekroze**

Prije početka radioterapije vrlo je bitan pregled i procjena doktora dentalne medicine. Cilj djelovanja doktora dentalne medicine je izvršiti sve potrebne terapijske postupke prije radioterapije te osmisliti program prevencije tijekom i nakon radioterapije (83). Kao visoko rizični faktor razvoja osteoradionekroze navodi se vađenje zuba. U prošlosti se savjetovala ekstrakcija svih zubi. Danas to više nije metoda izbora. Sada se preporuča izvaditi sve zube s lošom prognozom, a u obzir bi se trebalo uzeti i zube koji bi u budućnosti mogli biti problematični zbog otežene oralne higijene (82). Agresivan pristup ekstrakciji nije preporučljiv zbog narušavanja sposobnosti žvakanja, gutanja, utjecaja na psihičko stanje bolesnika, ukupnu kvalitetu života. Potrebno je sačuvati neke zube radi nošenja protetskih nadomjestaka, a i upitna je mogućnost nošenja dentalnih protetskih nadomjestaka uslijed postradijacijskog mukozitisa, kserostomije i trizma (83). Ukoliko postoje zubi koje je potrebno izvaditi, zahvat bi se trebao izvesti što je ranije moguće kako bi se omogućilo što bolje cijeljenje do početka radioterapije. Preporuča se da to bude 14-21 dan, najmanje 10 dana (32, 82, 84).

Preventivni režim uključuje adekvatnu oralnu higijenu, što bi značilo čišćenje mekom zubnom četkicom nakon svakog jela i prije spavanja, ispiranje usne šupljine klorheksidinom, korištenje zubnih pasti s fluoridom ili udlaga s fluoridnim gelom (82, 84). Kontroverzna je primjena antibiotika u prevenciji infekcije, zabilježena je incidencija postekstrakcijske osteoradionekroze od 3,6 % uz korištenje antibiotika, a 2,6-3,4 % bez upotrebe antibiotika (85). Nakon radioterapije povećan je rizik razvoja karijesa i parodontne bolesti zbog kserostomije i/ili ograničene oralne higijene zbog boli i/ili trizma. U slučaju potrebe za vađenjem zuba savjetuje se prije zahvata ispirati usta 0,2%-tnim klorheksidinom. Jedan sat

prije zahvata vađenja zuba savjetuje se uzeti 3 grama penicilinskog antibiotika ili 600 miligrama klindamicina. Nakon vađenja savjetuje se uzimati amoksicilin u dozi od 250 mg/dan ili metronidazol 200 mg /dan tijekom 3 do 5 dana. Potrebna je tjedna kontrola do cijeljenja. Preoperativno kod rizičnih pacijenata (zahvat u molarnom području mandibule i zračenja visokim dozama, iznad 60Gy) moguća je primjena hiperbaričnog kisika (25). Hiperbarični kisik potiče vaskularizaciju i povišuje oksigenaciju tkiva, potiče stvaranje kolagena i stanica čime pomaže cijeljenje. Pokazao se učinkovit u prevenciji osteoradionekroze. Zabilježena je incidencija od 5,4% osteoradionekroze u bolesnika koji su bili u terapiji hiperbaričnim kisikom i antibiotikom, u usporedbi s 29,9 % bolesnika u terapiji samo antibiotikom (86).

Konzervativna terapija osteoradionekroze sastoji se u zaglađivanju oštih rubova eksponirane kosti te primjeni antibiotika širokog spektra, peroralno ili intravenski. Uz antibiotsku terapiju, u 40% slučajeva, došlo je do potpunog cijeljenja, u ostalim slučajevima se tijekom nastavio u kronični ili agresivniji oblik osteoradionekroze (24, 87). U težim slučajevima osteoradionekroze preporuča se terapija hiperbaričnim kisikom, uz moguću potrebu za kirurškom terapijom (88).

Ultrazvuk potiče prokrvljenost i metabolizam kosti. Koristi se u području mandibule kroz 10 minuta na dan tijekom 50 dana, a pokazao je dobre rezultate u terapiji osteoradionekroze (89). Pentoksifilin i vitamin E koriste se u terapiji uznapredovale osteoradionekroze. Djeluju potičući cijeljenje, pentoksifilin snižava viskoznost krvi, povećava oksigenaciju tkiva, potiče stvaranje kolagena i smanjuje proliferaciju fibroblasta. Vitamin E je antioksidans. U studiji Delanian i sur. (90) primjenjivana je doza od 800 mg pentoksifilina i 1000 i.j. vitamina E svakodnevno kroz 6 mjeseci, što je dovelo do regresije eksponirane kosti u 100% slučajeva, dok je u 89% došlo do potpunog cijeljenja (90, 91).



Kirurška terapija se sastoji od lokalnog debridmana i ekscizije nekrotične kosti s primarnim zatvaranjem rane. U teškim slučajevima potrebna je radikalnija resekcija kosti, gdje je moguća potreba rekonstrukcije koštanim i kožnim graftom (92, 93).

#### **3.4.6. Terapija trizma**

Trizam je bitno prevenirati, a prevencija se sastoji od vježbanja otvaranja usta otvaračima za usta i masaže muskulature, fizikalne terapije vratne muskulature i pravilnog držanja tijela, održavanja oralne higijene. Vježbe istezanja vrata preporučuje se raditi dva puta dnevno, jednostavne su, a sastoje se od fleksije glave lateralno, dorzalno-ventralno, te okretanja glave lijevo - desno, te vježbi ramenog pojasa. Masaža se sastoji od cirkularnog masiranja prstima maseteričnog mišića. Vježbe otvaranja usta dijele se u aktivne i pasivne. Aktivne se izvode tako da se maksimalno otvaraju usta i nakon toga izvode lateralne kretnje, dok se pasivne izvode tako da se palac i kažiprst stave na gornju, odnosno donju čeljust i izvodi kretnja otvaranja usta do mjesta otpora u kojoj se zadrži 30 sekundi. Razvijeni trizam se tretira istom fizikalnom terapijom uz medikamentoznu pomoć, analgeticima za bol i spazmoliticima (33, 34).

#### **3.4.7. Terapija sekundarnih oralnih infekcija**

Sekundarne oralne infekcije su najčešće gljivične, potom bakterijske. Orofaringealna kandidijaza javlja u 30-40% bolesnika u tijeku kemoradioterapije. Profilaksu gljivične infekcije provodi 35% terapeuta povremeno, dok rutinski njih 20%. Njih 40% propisuje antimikotrike kod suspektne gljivične infekcije, a 20% čeka pojavu simptomatskih kliničkih znakova. Terapija može biti lokalna ili sustavna. U 59% slučajeva, u liječenju sekundarne gljivične infekcije propisuje se topikalni flukonazol, a u 36% itrakonazol (2). U prevenciji gljivične infekcije, pri korištenju flukonazola, prevalencija infekcije bila je samo 1,9% (94).

Oralne bakterijske infekcije su zahtjevnije u imunosuprimiranih bolesnika, kao što su onkološki. Češće infekcija progredira do bakterijemije i razvoja sepse. Terapija je sustavna, peroralna ili parenteralna antibiotska terapija, ovisno o težini kliničke slike. Jasne smjernice terapije sekundarnih oralnih infekcija nisu definirane i protokoli variraju ovisno o medicinskom centru. Posljedica je to i zemljopisne različitosti u prevladavajućoj oralnoj flori te zabilježenoj rezistenciji mikroorganizama (95).

U stanjima i zahvatima u usnoj šupljini kojima se dira u integritet sluznice i u kojima postoji mogućnost prolazne bakterijemije, imunosuprimiranim bolesnicima je potrebno dati antibiotsku profilaksu. Dobra oralna higijena vrlo je bitna u sprječavanju razvoja sekundarnih infekcija, mehaničko čišćenje je kao i uvijek najbitnije, no zbog raznih bolnih stanja uzrokovanih mukozitisom i kserostomijom ono se ne može kvalitetno provoditi, a ponekad se ne može uopće provoditi. U takvim slučajevima za sprječavanje razvoja infekcija bolesnicima se preporuča ispiranje usta 0,12% otopinom klorheksidin diglukonata. U kliničkoj studiji pokazalo se da su pacijenti koji su koristili za ispiranje klorheksidin diglukonat imali značajno nižu incidenciju i težinu infekcija oralnih mekih tkiva te je zabilježena redukcija u ukupnom broju oralnih streptokoka i gljiva iz roda kandidate (22, 96).

#### 4. RASPRAVA

Maligna bolest je najzahtjevnija i najteža bolest današnjice koja zahtjeva vrlo agresivne oblike terapije. Radioterapija i kemoterapija su neselektivne, iz tog razloga koliko destruktivno djeluju na maligno tkivo, djeluju i na normalna tkiva, uzrokujući brojne neželjene učinke. Kirurška terapija je selektivna, no često vrlo opsežna i, ponekad, zbog uznapredovalog stanja bolesti, neizvediva. Rijetko će sam kirurški zahvat biti dovoljna terapija i najčešće se maligna bolest liječi kombinacijom s radioterapijom i kemoterapijom (1).

Radioterapija, kao i kemoterapija, imaju brojne neželjene učinke koje se prema vremenu kliničke pojavnosti svrstavaju u rane i kasne (1). Rani neželjeni učinci su prema kliničkoj slici dramatičniji od kasnih, teže narušavaju opće fizičko i psihičko stanje, mogu dovesti do ozbiljnog ugrožavanja života, kao što je, npr. u slučaju sustavnih infekcija. Kasni neželjeni učinci su kroničnog tijeka, često doživotni i predstavljaju opterećenje bolesniku, zahtjevaju doživotnu aktivnu zdravstvenu opskrbu.

Najbitnija je prevencija neželjenih učinaka. Multidisciplinarni pristup u koji su uključeni doktori dentalne medicine značajan je, kako u prevenciji, tako i u terapiji. Najbitnija metoda u prevenciji većine neželjenih učinaka je adekvatna oralna higijena (66). U terapiji mukozitisa zamjećuju se recentno objavljene smjernice koje u nekim slučajevima, kao npr. terapiji sekundarnih infekcija, variraju ovisno o medicinskom centru. Također postoje i ograničenja vezana za mukozitis koji je posljedica radioterapije. Čime se uviđa potreba da se daljnjim istraživanjem prošire i jasnije definiraju smjernice i za neželjene učinke radioterapije. Postojećim smjernicama omogućuje se sistematizirani pristup terapiji neželjenih učinaka, a time i lakše praćenje uspješnosti. U terapiji oralnog mukozitisa i kserostomije uočljiva su najopsežnija istraživanja i najširi spektar prevencije i terapije. Razlog tomu vjerojatno je što se upravo ti neželjeni učinci radioterapije smatraju, a i sami bolesnici ih navode, kao

najopterećujuće neželjene učinke. Objavljene su smjernice dokazano učinkovitih terapijskih postupaka, no terapijski spektar seže i šire. Od biljnih pripravaka narodne medicine, antimikrobnih lijekova, do mehaničkih sredstava kao što su krioterapija ledom. Daljnjim istraživanjem moguće je da i neki od navedenih budu uvršteni u preporuke. Prevencija i terapija neželjenih učinaka omogućava da se kemoradioterapijski tretman odvija bez prekida te se poboljšava kvaliteta života.

Što su neželjeni učinci manje prisutni to su i terapijske opcije uže i manje istražene. Kod radijacijskog karijesa terapija je jasna, ali je zato naglašena prevencija, jer terapija radijacijskog karijesa nije po svojim postupcima značajno različita od terapije karijesa druge etiologije, s jedinom razlikom ograničenja intervencije u oralnoj šupljini u neposrednom periodu prethodno i nakon radioterapije.

Sustavnim praćenjem onkoloških bolesnika, pružanjem većih i učinkovitijih mogućnosti prevencije i terapije, njihovom primjenom ostvareni su uvjeti da su bolesnici zdraviji, zadovoljniji, njihova kvaliteta života je na višoj razini. Bitno je uvijek imati na umu kompleksnost terapije onkološke bolesti i potrebu za multidisciplinim pristupom onkološkom bolesniku, poticati suradnju s doktorima dentalne medicine i usmjeravati bolesnike na redovne kontrole.

## 5. ZAKLJUČAK

Tijekom istraživanja literature za izradu ovog rada stječe se uvid u važnost prevencije i terapije neželjenih učinaka radioterapije. U objavljenoj literaturi dostupni su rezultati brojnih i raznovrsnih metoda i sredstava prevencije i terapije, koji su s obzirom na uspješnost uvršteni u objavljene smjernice postupanja kod neželjenih učinaka radioterapije. Naglasak je na prevenciji neželjenih učinaka, a u osnovi prevencije i terapije se nalazi adekvatna oralna higijena. Učinkovitost preporučenih preventivnih i terapijskih mjera je dokazana, zabilježeno je da značajno djeluju na neželjene učinke radioterapije kod karcinoma glave i vrata. Smjernice preventivnog i terapijskog djelovanja su definirane, no postoji potreba za njihovim daljnjim unapređenjem. Uočeni pozitivni rezultati u objavljenim radovima, u kojima se istražuju nova preventivna i terapijska sredstva, daju nadu da će se sadašnje smjernice obogatiti u budućnosti. Uspješna prevencija i terapija neželjenih učinaka radioterapije utječe i na tijek liječenja osnovne bolesti, a bitno podiže i kvalitetu života onkoloških bolesnika.

## 6. SAŽETAK

Terapijske opcije kod neoplazme u području glave i vrata su kirurški zahvat, radioterapija i kemoterapija. Radioterapija je poštena u odnosu na tkivo, za razliku od kirurških zahvata, koji često imaju značajan mutilirajući ishod u pogledu estetike i funkcije. Biološki učinak radioterapije nije selektivan za maligne stanice te u toku terapije nastaju brojni neželjeni učinci koji su prema vremenu pojave svrstani u rane i kasne. Rani neželjeni učinci radioterapije u području glave i vrata su mučnina i povraćanje, oralni mukozitis, kserostomija, promjene okusa, sekundarne infekcije, edem i bol. Kasni su radijacijski karijes, osteoradionekroza, fibroza, trizam i kronična kserostomija. Svrha ovog rada bila je kroz pregled objavljene literature proučiti mogućnosti i uspješnost terapije oralnih komplikacija koje nastaju kao posljedica radioterapije u onkoloških bolesnika. Preventivne i terapijske mogućnosti su širokog spektra, dokazano su učinkovite i omogućuju onkološkim bolesnicima kvalitetniji život. Naglasak je na prevenciji neželjenih učinaka. U preventivnim i terapijskim opcijama uočljiv je naglasak na adekvatnoj oralnoj higijeni.

Ključne riječi: Karcinom glave i vrata; Neželjeni učinci; Onkološki bolesnici; Prevencija; Radioterapija; Terapija.

## 7. SUMMARY

Therapeutic options for treatment of head and neck carcinoma are surgery, radiotherapy and chemotherapy. Radiotherapy is tissue sparing unlike surgical approach, which has considerable mutilating effect on esthetic and function. Biologic effect of radiotherapy is not selective for cancer cells and causes many side effects which are divided, by the time of onset, in early and late ones. Early side effects are nausea and vomiting, oral mucositis, xerostomia, changes in taste, secondary infections, edema and pain. Late side effects are radiation caries, osteoradionecrosis, fibrosis, trismus and chronic xerostomia. The goal of this graduate work was to explore possibilities and efficacy in management of radiotherapy induced oral complications in oncological patients. Preventive and therapeutic options for radiotherapy induced oral complications are broad spectrum and proven to be effective, so they improve the quality of life in cancer patients. Prevention is very important. In preventive and therapeutic options the emphasis is on adequate oral hygiene.

Key words: Cancer patients; Head and neck cancer; Prevention; Radiotherapy; Side effects; Therapy.

## 8. LITERATURA

1. Aljinović Ratković N, Uglešić V. Kako poboljšati kvalitetu života bolesnika s rakom glave i vrata. Pristupljeno 1.10.2011. Dostupno na: [http://www.kbd.hr/fileadmin/Arhiva/Dokumenti/K-MFK/Kvaliteta\\_zivota\\_bolesnika\\_s\\_rakom\\_glave\\_i\\_vrata.pdf](http://www.kbd.hr/fileadmin/Arhiva/Dokumenti/K-MFK/Kvaliteta_zivota_bolesnika_s_rakom_glave_i_vrata.pdf)
2. Bartochowska A, Skowronek J, Wierzbicka M, Leszczynska M, Szyfter W. Is there a place for brachytherapy in the salvage treatment of cervical lymph node metastases of head and neck cancers? Brachytherapy. Pristupljeno 10.08.2015. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26249122>
3. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14:199-212.
4. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patient with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. Radiother Oncol. 2003;66:253-62.
5. Chencharick JD. Nutritional Consequences of the Radiotherapy of Head and Neck Cancer. Cancer. 1983;51:811-5.
6. Treister N, Sonis S. Mucositis: Biology and management. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;15:123-9.
7. Hancock PJ, Epstein JB, Sadler GR. Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer. J Can Dent Assoc. 2003;69:585-90.
8. Rosenthal DI, Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. Semin Radiat Oncol. 2009;19:29-34.



9. Sonis ST, Elting LS, Keefe D i sur. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*. 2004;100:1995–2025.
10. Dörr W, Hamilton CS, Boyd T, Reed B, Denham JW. Radiationinduced changes in cellularity and proliferation in human oral mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:911–7.
11. Rosenthal DI, Lewin JS, Eisbruch A. Prevention and treatment of dysphagia and aspiration after chemoradiation for head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:2636-43.
12. Camp-Sorrell D. Chemotherapy: toxicity management. U: Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M et al., ur. *Cancer nursing principles and practice*. Boston: Jones & Bartlett, 2000; str. 444–86.
13. Alvariño-Martín C, Sarrión-Pérez MG. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *J Clin Exp Dent*. 2014;6:74–80.
14. Dirix P, Nuyts S, Vander Poorten V, Delaere P, Van den Bogaert W. The influence of xerostomia after radiotherapy on quality of life: results of a questionnaire in head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2008;16:171-9.
15. Leslie MD, Glaser MG. Impaired salivary gland function after radiotherapy compounded by commonly prescribed medications. *Clin Oncol*. 1993;5:290–2.
16. Chao KS, Deasy JO, Markman J i sur. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:907–16.

17. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs.* 2002;25:461-7.
18. Güneri P, Alpöz E, Epstein JB, Çankaya H, Ateş M. In vitro antimicrobial effects of commercially available mouth- wetting agents. *Spec Care Dentist.* 2011;31:123–8.
19. Belgioia L, Bacigalupo A, Alterio D, Russi E, Corvò R. Management of oropharyngeal mycosis in head and neck cancer occurring during (chemo) radiotherapy: an Italian radio-oncologist survey. *Tumori.* 2015;101:321-7.
20. Hadjieva T, Cavallin-Ståhl E, Linden M, Tiberg F.. Treatment of oral mucositis pain following radiation therapy for head-and-neck cancer using a bioadhesive barrier-forming lipid solution. *Support Care Cancer.* 2014;22:1557–62.
21. Epstein JB. Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head & Neck.* 1999;21:1–11.
22. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J.* 2014;59:20-8.
23. Brown DH, Evans AW, Sandor GKB. Hyperbaric oxygen therapy in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Adv Otorhinolaryngol.* 1998;54:14 –32.
24. Reuther T, Schuster T, Mende A, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaw as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients-a report of a 30 year retrospective review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32:289-95.
25. M.Burke, M. Fenlon. Osteoradionecrosis – a review of prevention and management. *Journal of Disability and Oral Health.* 2010;11/1:3-9.
26. Curi MM, Lauria L. Osteoradionecrosis of the jaws: a retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:540-4.

27. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Basholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: Clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:1088-93.
28. Store G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: Clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol.* 2000;25:378-84.
29. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. *Head and Neck.* 2005;27:114-23.
30. Kanatas AN, Rogers SN, Martin MV. A survey of antibiotic prescribing by maxillofacial consultants for dental extractions following radiotherapy to the oral cavity. *Br Dent J.* 2002;192:157-60.
31. Store G, Eribe ER, Olsen I. DNA-DNA hybridization demonstrates multiple bacteria in osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:193-6.
32. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:275-81.
33. Lindblom U, Gärskog O, Kjellén E i sur. Radiation-induced trismus in the ARTSCAN head and neck trial. *Acta Oncol.* 2014;53:620-7.
34. Van der Molen L, Heemsbergen WD, de Jong R i sur. Dysphagia and trismus after concomitant chemo-Intensity-Modulated Radiation Therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer; dose-effect relationships for swallowing and mastication structures. *Radiother Oncol.* 2013;106:364-9.
35. Anand AK, Jain J, Negi PS i sur. Can dose reduction to one parotid gland prevent xerostomia? A feasibility study for locally advanced head and neck cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol.* 2006;18:497-504.

36. Arslan A, Orhan K, Canpolat C, Delilbasi C, Dural S. Impact of xerostomia on oral complaints in a group of elderly Turkish removable denture wearers. *Arch of Gerontol Geriatr.* 2009;49:263-7.
37. Rose-Ped AM, Bellm LA, Epstein JB, Trotti A, Gwede C, Fuchs HJ. Complications of radiation therapy for head and neck cancers. The patient's perspective. *Cancer Nurs.* 2002;25:461-7.
38. Williams K, Beeken RJ, Wardle J. Health behaviour advice to cancer patients: the perspective of social network members, *Br J Cancer.* 2013;108:831–5.
39. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol.* 2007;5:3-11.
40. Lalla RV, Bowen J, Barasch A i sur. MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy, *Cancer.* 2014;120:1453-61.
41. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS i sur. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer.* 2007;109:820–31.
42. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2006;15:541–7.
43. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2:2-14.
44. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA i sur. A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer.* 2007;15:1145–54.

45. Mohkowska T, Mayberry J. It is time to test low level laser therapy in Great Britain. *Postgrad Med J.* 2005;81:436–41.
46. Bjordal JM, Bensadoun RJ, Tuner J, Frigo L, Gjerde K, Lopes-Martins RA. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 2011;19:1069–77.
47. Zhang WG, Wu CY, Pan WX, Tian L, Xia JL. Low-power Helium-Neon laser irradiation enhances the expression of VEGF in murine myocardium. *Chin Med J.* 2004;117:1476-80.
48. Chow RT, Johnson MI, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. Efficacy of low-level laser therapy in the management of neck pain: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo or active-treatment controlled trials. *Lancet.* 2009;374:1897–908.
49. Lin LC, Que J, Lin LK, Lin FC. Zinc supplementation to improve mucositis and dermatitis in patients after radiotherapy for head-and-neck cancers: a double-blind, randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65:745-50.
50. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004;100:2026–46.
51. Peterson DE, Ohrn K, Bowen J, Fliedner M, Lees J, Loprinzi C. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2013;21:327–32.
52. Douglas EP, Kerstin O, Joanne B. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2013;21:327-32.
53. Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR i sur. Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU-induced mucositis. *Cancer.* 1996;77:522–5.

54. Ahmadi A. Potential prevention: aloe vera mouthwash may reduce radiation-induced oral mucositis in head and neck cancer patients. *Chin J Integr Med.* 2012;18:635–40.
55. Babae N, Moslemi D, Khalilpour M i sur. Antioxidant capacity of calendula officinalis flower extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *Daru.* 2013;21:18. doi: 10.1186/2008-2231-21-18.
56. Kono T, Kaneko A, Omiya Y, Miyano K, Uezono Y. Traditional Japanese oral mucositis medicine hangeshashinto to upregulate antimicrobial peptides in human salivary gland cells. *J Clin Oncol.* 2014;3:517.
57. Kawashima K, Fujimura Y, Makino T, Kano Y. Pharmacological properties of traditional medicine (XXXII): protective effects of hangeshashinto and the combinations of its major constituents on gastric lesions in rats. *Biol Pharm Bull.* 2006;29:1973-5.
58. Matsumoto C, Sekine-Suzuki E, Nyui M i sur. Analysis of the antioxidative function of the radioprotective Japanese traditional (Kampo) medicine, hangeshashinto, in an aqueous phase. *J Radiat Res.* 2015;56:669-77.
59. Hatakeyama H, Takahashi H, Oridate N i sur. Hangeshashinto Improves the Completion Rate of Chemoradiotherapy and the Nutritional Status in Patients with Head and Neck Cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015;77:100-8.
60. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvals N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:739-47.
61. Brennan MT, Shariff G, Lockhart PB, Fox PC. Treatment of xerostomia: a systematic review of therapeutic trials. *Dent Clin North Am.* 2002;46:847–56.

62. Giatromanolaki A, Sivridis E, Maltezos E, Koukourakis MI. Down-regulation of intestinal-type alkaline phosphatase in the tumor vasculature and stroma provides a strong basis for explaining amifostine selectivity. *Semin Oncol.* 2002;29:14–21.
63. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M i sur. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:3339–45.
64. Kałużny J, Wierzbicka M, Nogala H, Milecki P, Kopeć T. Radiotherapy induced xerostomia: mechanisms, diagnostics, prevention and treatment-evidence based up to 2013. *Otolaryngol Pol.* 2014;68:1-14.
65. Jha N, Seikaly H, McGaw T. Submandibular salivaery gland transver prevents radiation-induced xerostomia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:7-11.
66. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis—complicating the treatment of cancer. *Neoplasia.* 2004;6:423-31.
67. Wu AJ. Optimizing dry mouth treatment for individuals with Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34:1001-10.
68. Dost F, Farah CS. Stimulating the discussion on saliva substitutes: a clinical perspective. *Aust Dent J.* 2013;58:11–7.
69. Jensdottir T, Nauntofte B, Buchwald C, Hansen HS, Bardow A. Effects of sucking acidic candies on saliva in unilaterally irradiated pharyngeal cancer patients. *Oral Oncol.* 2006;42:317–22.
70. Mese H, Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. *J Oral Rehabil.* 2007;34:711-23.
71. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D i sur. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of

- radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol.* 1993;11:1124–31.
72. Rieke JW, Hafermann MD, Johnson JT i sur. Oral pilocarpine for radiation-induced xerostomia: integrated efficacy and safety results from two prospective randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:661–9.
73. Bjornstrom M, Axell T, Birkhed D. Comparison between saliva stimulants and saliva substitutes in patients with symptoms related to dry mouth. A multi-centre study. *Swed Dent J.* 1990;14:153–61.
74. Hahnel S, Rosentritt M, Handel G, Bürgers R. Influence of saliva substitute films on initial *Streptococcus mutans* adhesion to enamel and dental substrata. *J Dent.* 2008;36:977–83.
75. Blom M, Dawidson I, Fernberg JO, Johnson G, Angmar-Månsson B. Acupuncture treatment of patients with radiation-induced xerostomia. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996;32B:182–90.
76. Jung HC, Weon KC, Weechang K, Sun MC, Chong KC, Chang GS. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med.* 2008;14:523-5.
77. Wong RK, Jones GW, Sagar SM, Babjak AF, Whelan T. A phase I–II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2003;57:472–80.
78. Pringle S, Van Os R, Coppes RP. Concise review: Adult salivary gland stem cells and a potential therapy for xerostomia. *Stem Cells.* 2012;31:613–9.
79. Teguh DN, Levendag PC, Noever I, Voet P, van der Est H, van Rooij P. Early hyperbaric oxygen therapy for reducing radiotherapy side effects: early results of a



- randomized trial in oropharyngeal and nasopharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:711-6.
80. Lakshman AR, Babu GS, Rao S. Evaluation of effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on salivary flow rate in radiation induced xerostomia patients: A pilot study. *J Cancer Res Ther.* 2015;11:229-33.
81. Horiot JC, Wambersie A. Prevention of caries and of osteoradionecrosis in patients irradiated in oncology. *Rev Belge Med Dent.* 1991;4:72-86.
82. Shaw MJ, Kumar NDK, Duggal M, Fiske J, Lewis D, Kinsella T, Nisbett T. Clinical Guidelines. The oral management of oncology patients requiring radiotherapy: chemotherapy: bone marrow transplantation. The Dental Faculty of the Royal College of Surgeons of England, London 1999. Pristupljeno 1.8.2015. Dostupno na: [http://www.rcseng.ac.uk/fds/publications-clinical-guidelines/clinical\\_guidelines/documents/clinical-guidelines-for-the-oral-management-of-oncology-patients-requiring-radiotherapy-chemotherapy-and-or-bone-marrow-transplantation](http://www.rcseng.ac.uk/fds/publications-clinical-guidelines/clinical_guidelines/documents/clinical-guidelines-for-the-oral-management-of-oncology-patients-requiring-radiotherapy-chemotherapy-and-or-bone-marrow-transplantation)
83. Allison P, Locker D, Feine JS. The relationship between dental status and health-related quality of life in upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 1999;35:138-43.
84. Sulaiman F, Huryn JM, Zlotolow IM. Dental extractions in the irradiated head and neck patient: A retrospective analysis of Memorial SloanKettering Cancer Centre protocols, criteria and end results. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1123-31.
85. Whal MJ. Osteonecrosis prevention myths. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2006;64:661-9.
86. Marx RE, Johnson RP, Kline SN. Prevention of osteoradionecrosis: A randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin. *J Am Dent Assoc.* 1985;111:49-54.

87. Kanatas AN, Rogers SN, Martin MV. A survey of antibiotic prescribing by maxillofacial consultants for dental extractions following radiotherapy to the oral cavity. *Br Dent J.* 2002;192:157-60.
88. Marx RE, Ames JR. The use of hyperbaric oxygen in bony reconstruction of the irradiated and tissue deficient patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 1982;40:412-20.
89. Reher P. Ultrasound for the treatment of osteoradionecrosis *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55:1193-4.
90. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: A phase II trial. *Head and Neck.* 2005;27:114-23.
91. Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis by treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Br J Radiol.* 2002;75:467-9.
92. Buchbinder D, St Hilaire H. The use of free tissue transfer in advanced osteoradionecrosis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:961-4.
93. Yanagiya K, Takato T, Akagawa T, Harii K. Reconstruction of large defects that include the mandible with scapular, osteocutaneous and forearm flaps: report of cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993;51:439-44.
94. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH i sur. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010;18:985-92.
95. Heimdahl A. Prevention and management of oral infections in cancer patients. *Support Care Cancer.* 1999;7:224-8.
96. Georgiou M, Patapatiou G, Domoxoudis S, Pistevou-Gompaki K, Papanikolau A. Oral Mucositis: understanding the pathology and management. *Hippokratia.* 2012;16:215-6.

## 9. ŽIVOTOPIS

Ivona Gračanin, rođena 19.kolovoza 1984. u Puli, pohađala osnovnu školu u Puli i maturirala u Općoj gimnaziji Pula. Upisala je studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci 2003. godine, gdje je diplomirala 2009.godine. Studira dentalnu medicinu na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Pripravnički staž kao doktor medicine obavila je pod Domom zdravlja Zagreb-Centar od listopada 2011. do listopada 2012.godine. U studenom 2012. godine položila je državni ispit za doktora medicine. U periodu od travnja 2012. do lipnja 2013. bavila se voloterskim radom u Klinici za tumore (KBC Sestre milosrdnice), kao doktor medicine na odjelu kirurške onkologije i onkoplastične kirurgije. Od lipnja 2013. do veljače 2015. radila je kao doktor medicine u Zavodu za hitnu medicinu Istarske županije, ispostava Pula. U svibnju 2014. godine od strane Županijskog vijeća Istre izabrana na dužnost mrtvozornika za područje Pule i okolice. Trenutačno je zaposlena u Općoj bolnici Pula gdje radi na odjelu psihijatrije kao specijalizant psihijatrije i dežurni liječnik te na objedinjenom hitnom bolničkom prijemu kao dežurni liječnik u hitnoj internističkoj ambulanti.