

Onkološki pacijent u ordinaciji dentalne medicine

Balta, Martina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:661590>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Martina Balta

ONKOLOŠKI PACIJENT U ORDINACIJI DENTALNE MEDICINE

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2020.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

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

Lektor hrvatskog jezika: Ivana Buljubašić Srb, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Dina Lulić, mag.educ.philol.angl

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 41 stranica

CD

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

Prije svega zahvaljujem svom mentoru doc. dr. sc. Marku Graniću na pomoći, savjetima i strpljenju koje mi je pružio prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojim roditeljima, bratu i prijateljima koji su me podržali i bodrili u proteklim godinama studiranja i olakšali put do stjecanja ovog zvanja.

Onkološki pacijent u ordinaciji dentalne medicine

Sažetak

Onkološki pacijenti rizična su skupina pacijenata čijem liječenju treba pristupiti multidisciplinarno kako bi se ostvarili najbolji rezultati i olakšao život za vrijeme i nakon terapije. Takav način liječenja uključuje suradnju doktora različitih grana medicine kao što su onkologija, kirurgija, radiologija, dentalna medicina, otorinolaringologija, dermatologija, interna medicina, ginekologija i mnoge druge. Nažalost, unatoč tome što bi multidisciplinarni pristup liječenju trebao biti moralna obaveza svakog liječnika, u mnogim zemljama takva svijest još nije postignuta. Radioterapija i kemoterapija jedan su od osnovnih i najčešćih načina liječenja onkoloških pacijenata. Tijekom terapije često se razvijaju akutne i kronične oralne komplikacije koje narušavaju kvalitetu života pacijenta te mogu, zbog svog visokog razvojnog intenziteta, dovesti do prekida osnovne terapije. Stoga je važno uključiti doktora dentalne medicine u terapiju onkoloških pacijenata prije početka, za vrijeme i nakon terapije. Uloga doktora dentalne medicine neizostavna je. Svaki doktor dentalne medicine trebao bi biti upoznat s terapijskim postupcima malignih bolesti i njihovim nuspojavama kako bi znao na koji način pristupiti takvom pacijentu. Dužnost doktora dentalne medicine jest prevenirati i ublažiti razvoj oralnih komplikacija, educirati pacijenta o njima, sanirati usnu šupljinu prije terapije, poznavati rizik od dentalnih postupaka za vrijeme terapije i dugoročno pratiti pacijenta nakon terapije zbog povećanog rizika od razvoja novog ili rekurentnog tumora u području usne šupljine.

Ključne riječi: multidisciplinarni pristup, radioterapija, kemoterapija, oralne komplikacije

Oncology Patient in Dental practice

Summary

Oncology patients belong to a risk group whose treatment needs to be accessed multidisciplinary in order to achieve the best results and make life easier during and after therapy. Such a treatment method involves the cooperation of doctors of different branches of medicine such as oncology, surgery, radiology, dentistry, otolaryngology, dermatology, internal medicine, gynecology, and many others. Unfortunately, although a multidisciplinary approach to treatment should be the moral obligation of every doctor, in Croatia and many other countries such awareness has not yet been achieved. Radiotherapy and chemotherapy are some of the most basic and most common ways of treating oncology patients. During therapy, acute and chronic oral complications develop that impair patient's quality of life and may lead to discontinuation of therapy due to their high developmental intensity. Therefore, it is important to involve the dentist in the treatment of oncology patients before initiation, during, and after therapy. The role of the dentist is indispensable. Every dentist should be familiar with the therapeutic procedures of malignancies and their side effects in order to know how to approach such a patient. It is the duty of the dentist to pre-convene and mitigate the development of oral complications, educate the patient about them, repair the oral cavity before therapy, know the risk of dental procedures during therapy, and monitor the patient long-term after therapy due to the increased risk of developing a new or recurrent tumor in the area of the oral cavity.

Keywords: multidisciplinary approach, radiotherapy, chemotherapy, oral complications

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija	3
1.2. Etiologija.....	3
1.3. Epidemiologija	4
1.4. Liječenje	5
2. STOMATOLOŠKI PRISTUP ONKOLOŠKOM BOLESNIKU	6
2.1. Stomatološki pristup onkološkom pacijentu na radioterapiji glave i vrata	7
2.1.1. Pristup prije zračenja	10
2.1.2. Pristup za vrijeme zračenja	17
2.1.3. Pristup nakon zračenja.....	17
2.2. Stomatološki pristup onkološkom pacijentu na kemoterapiji.....	19
2.2.1. Pristup prije početka kemoterapije	24
2.2.2. Pristup za vrijeme kemoterapije	25
2.2.3. Pristup poslije kemoterapije	26
3. RASPRAVA	27
4. ZAKLJUČAK	29
5. LITERATURA.....	31
6. ŽIVOTOPIS.....	35

Popis skraćenica

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

RNA – ribonukleinska kiselina

HIV – virus humane imunodeficijencije

EBV – Epstein-Barrov virus

ORN – osteoradionekroza

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

TMZ – temporomandibularni zglob

MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer

ISOO – International Society of Oral Oncology

KKS – kompletna krva slika

DKS – diferencijalna krvna slika

1. UVOD

Zloćudna novotvorina, odnosno maligni tumor veliki je javnozdravstveni problem i drugi po redu uzrok smrti u Hrvatskoj i svijetu. Napretkom znanosti razvijeni su mnogi načini liječenja onkoloških pacijenata koji im omogućuju veće preživljavanje i veću kvalitetu života. U sklopu tih terapijskih postupaka pojavljuju se mnoge nuspojave na području cijelog tijela što zahtijeva multidisciplinarni način liječenja, tj. suradnju liječnika mnogih grana medicine (1,2).

Dentalna medicina, jedna od grana medicine, neizostavan je dio onkološkog liječenja zbog velike prevalencije akutnih i kroničnih oralnih komplikacija koje narušavaju kvalitetu života pacijenta i negativno utječu na ishod onkološkog liječenja. Kako bi se to spriječilo, potrebno je doktora dentalne medicine uključiti u onkološki tim (1). Svi onkološki pacijenti trebali bi proći detaljni stomatološki pregled prije početka radioterapije i kemoterapije. Pregled bi trebalo obaviti odmah nakon dijagnoze, a najkasnije tri tjedna prije početka terapije. Dužnost doktora dentalne medicine jest prevenirati i ublažiti razvoj oralnih komplikacija, educirati pacijenta o njima, sanirati usnu šupljinu prije terapije, poznavati rizik od stomatoloških postupaka za vrijeme terapije i dugoročno pratiti pacijenta nakon terapije zbog povećanog rizika od razvoja novog ili rekurentnog tumora u području usne šupljine (2,3).

Svrha je rada prikazati važnost doktora dentalne medicine kao člana onkološkog tima, tj. važnost multidisciplinarnog načina liječenja. Onkološki pacijenti rizična su skupina pacijenata u ordinaciji dentalne medicine, a njihov broj raste. Zbog toga bi svaki doktor dentalne medicine trebao biti upoznat s terapijskim postupcima malignih bolesti i njihovim nuspojavama kako bi znao na koji pravilan način pristupiti takvom pacijentu.

1.1. Definicija

Onkologija je medicinska disciplina koja se bavi prevencijom, dijagnostikom i liječenjem zloćudnih bolesti. Naziv dolazi od grčke riječi *onkos* – tumor, i *logos* – znanost, što znači znanost o tumorima. Povezana je s nizom drugih grana medicine koje sudjeluju u multidisciplinarnom liječenju bolesnika oboljelog od zloćudne bolesti, kao što su kirurgija, interna medicina, otorinolaringologija, neurologija, dermatologija, dentalna medicina, urologija, ginekologija, ortopedija itd. Također je povezana s dijagnostičkim granama koje dijagnosticiraju bolest – citologijom, patologijom, medicinskom biokemijom, radiologijom i nuklearnom medicinom. Za zloćudne tumore često se upotrebljava naziv rak koji dolazi od latinske riječi *cancer*, što je riječ grčkog podrijetla *karkinos*, a opisuje širenje raka poput rakovih kliješta (1).

1.2. Etiologija

Svim vrstama zloćudnih tumora zajedničko je da nastaju zloćudnom pretvorbom zdravih stanica u stanice koje se nekontrolirano dijele i formiraju nakupinu koju zovemo rak (1). Uzrok su zloćudne pretvorbe genske mutacije, kromosomske translokacije, smanjena ili povećana ekspresija faktora transkripcije, faktora rasta i drugih. Navedeni procesi dovode do gubitka sposobnosti regulacije sinteze deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i staničnog metabolizma (3). Mutacijom protoonkogeni, gena koji kontroliraju staničnu proliferaciju i diferencijaciju, nastaju onkogeni koji uzrokuju nekontrolirani rast i diobu stanica, a mutacijom tumor-supresorskih gena gubi se kontrola nad diobom stanica i staničnih mehanizama popravka DNA. Krajnji je rezultat masa koja ima sposobnost nekontrolirane proliferacije, stvaranja vlastitih krvnih žila (neovaskularizacija) i metastaziranja (lokalno, putem krvnih ili limfnih žila) (3). Uzroci zloćudne pretvorbe mogu biti nasljedni, tj. prisutni u zametnim stanicama i prenositi se na potomke ili mogu nastati tijekom života pod utjecajem različitih čimbenika rizika.

Čimbenici rizika dijele se na:

- čimbenici povezani sa stilom života (konzumacija alkohola, pušenje, neadekvatne prehrambene i seksualne navike)
- čimbenici povezani s profesionalnom izloženošću (azbest, arsen, nikal, dioksin...)
- okolišni čimbenici (Sunčevo zračenje, radon, aflatoksin...)
- biološki čimbenici (Epstein-Barrov virus (EBV), virus hepatitisa B i C, virus humane imunodeficijencije (HIV)...))

Ovisno o čimbeniku rizika razlikujemo kemijsku, fizikalnu i biološku karcinogenezu.

Kemijska karcinogeneza nastaje genotoksičnim (oštećuju DNA) ili negenotoksičnim (povećavaju djelovanje genotoksičnih tvari) djelovanjem egzogenih (pušenje, aflatoksin) i/ili endogenih (slobodni kisikovi radikali) karcinogenika.

Fizikalna karcinogeneza nastaje djelovanjem ionizirajućeg i/ili ultraljubičastog zračenja koji ioniziraju i oštećuju DNA.

Biološka karcinogeneza nastaje djelovanjem raznih RNA i DNA virusa koji narušavaju normalan stanični metabolizam. (2)

1.3. Epidemiologija

Zloćudni tumor jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu. U razvijenim zemljama drugi je uzrok smrti po učestalosti, nakon kardiovaskularnih bolesti. Prema najnovijim međunarodnim podacima godišnje se otkrije 12,7 milijuna novih slučajeva, 7,6 milijuna umire, a 28 milijuna osoba živi s bolesti tijekom prvih 5 godina od postavljanja dijagnoze. Smatra se da svaki treći stanovnik Europe tijekom života oboli od nekog oblika zloćudne bolesti, a četvrtina ih umire. Najučestaliji je zloćudni tumor pluća (1,61 milijuna oboljelih), dojke (1,38 milijuna) i kolorektalni tumor (1,24 milijuna). U muškaraca je najučestaliji zloćudni tumor pluća, zatim prostate te kolorektalni tumor. U žena je najučestaliji zloćudni tumor dojke, zatim kolorektalni tumor, vrata maternice i pluća. Vodeći je uzrok smrti zloćudni tumor pluća, zatim želuca i jetre (2). Incidenciju zloćudnog tumora u Hrvatskoj

prati i proučava Registar za zloćudne bolesti Republike Hrvatske, populacijski registar pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Prema podacima iz Registra za 2015. godine ukupan broj novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti bio je 22 503 (11 969 muškaraca i 10 534 žena). Stopa incidencije iznosila je 535,3/100 000; 590,0/100 000 za muškarce i 484,3/100 000 za žene. Odnos M : Ž jest 53 : 47. U Hrvatskoj je 2015. godine od zloćudnih bolesti umrlo 14 012 osoba, 8 030 muškaraca i 5 982 žene. Stope mortaliteta bile su 333,3/100 000; odnosno 395,8/100 000 (M) i 275,0/100 000 (Ž). Odnos M : Ž jest 57 : 43. (4)

1.4. Liječenje

Liječenje onkoloških bolesnika složen je proces koji zahtijeva znanje i stručnost velikog broja liječnika i drugog osoblja, tj. multidisciplinarni pristup. Svrha multidisciplinarnog pristupa unaprjeđenje je ukupne skrbi o bolesniku sa zloćudnom bolesti, tj. poboljšanje rezultata liječenja uz manju učestalost neželjenih posljedica liječenja od samog početka. Takav pristup liječenju trebao bi biti moralna obaveza svakog liječnika koji skrbi o bolesniku sa zloćudnom bolesti (2). Strategije su liječenja onkoloških bolesnika razne; kirurško liječenje, radioterapija, kemoterapija, imunoterapija, hormonska terapija, transplantacija koštane srži i dr. (3). Navedene strategije mogu se upotrebljavati samostalno ili kombinirati, ovisno o TNM klasifikaciji zloćudnih tumora, tj. veličini tumora (T), regionalnim metastazama (N), udaljenim metastazama (M) i općem stanju bolesnika. U nekih se onkoloških pacijenata može primijeniti jedan od navedenih načina liječenja, npr. samo operacija kod ranih stadija karcinoma probavnog trakta, ili samo kemoterapija kod leukemija, ili samo radioterapija kod određenih stadija ginekoloških tumora. Zbog nedostataka samo jednog terapijskog protokola u onkologiji je danas češća primjena više vrsta liječenja, tzv. multimodalni terapijski pristup. Kombiniranjem više vrsta liječenja postignut je najznačajniji napredak u tretmanu zloćudnih tumora u posljednjih dvadeset godina. Ponekad se jedan protokol primjenjuje s ciljem potenciranja efekta drugog načina liječenja. Primjerice, davanje citostatika može povećati radiosenzibilnosti određenog zloćudnog tumora, kirurška redukcija tumorske mase povećava efikasnost naknadne radioterapije ili kemoterapije ili preoperativno zračenje ili kemoterapija mogu smanjenjem tumorske mase olakšati kirurški zahvat ili prevesti inoperabilnu bolest u operabilnu. Onkološki tretman nosi i određeni rizik od komplikacija i oštećenja. Komplikacije terapije često zahtijevaju dodatnu njegu i liječenje.

2. STOMATOLOŠKI PRISTUP ONKOLOŠKOM BOLESNIKU

2.1. Stomatološki pristup onkološkom pacijentu na radioterapiji glave i vrata

Radioterapija je česta metoda liječenja zloćudnih tumora u području glave i vrata. Može se upotrebljavati samostalno ili u kombinaciji s kirurškim zahvatom i/ili kemoterapijom (6,7).

Temelji se na ionizacijskom zračenju (γ -zračenje ili x-zračenje) bolesnog tkiva uz što veću zaštitu okolnog, zdravog tkiva. Ionizacijsko zračenje dovodi do stvaranja slobodnih radikala koji ireverzibilno i neselektivno ometaju replikaciju DNA i odvijanje biokemijskih staničnih procesa što rezultira staničnom smrću. Na takvo zračenje najosjetljivije su stanice s visokom mitotičkom aktivnosti, kao što su to zloćudne tumorske stanice, ali i zdrave stanice sluznice usne šupljine, ždrijela i jednjaka, stanice žlijezda slinovnica, očne leće, kože, koštane srži i druge (1,2). Način primjene radioterapije može biti vanjski (teleradioterapija) ili unutarnji (brahiradioterapija). Kod teleradioterapije upotrebljava se izvor zračenja koji se nalazi izvan bolesnikova tijela (linearni akcelerator, kobaltni uređaj), a kod brahiradioterapije unosi se izvor zračenja u tumor ili neposredno u blizini tumora (implantati s radioaktivnim izvorom). Prednost je brahiradioterapije mogućnost primjene veće doze zračenja na tumorsko tkivo uz poštenije djelovanje na okolne zdrave stanice (1,2). Doze radioterapije ovise o vrsti, lokalizaciji i razvoju zloćudne promjene i o tome upotrebljava li se samostalno ili u kombinaciji s drugim terapijskim postupcima. Većina pacijenta tijekom radioterapije prima ukupnu dozu od 50 do 70 Gy u razdoblju od 5 do 7 tjedana. Standardni način frakcioniranja jest zračenje jednom dnevno dozom od 1,5 do 2 Gy po frakciji tijekom 5 dana tjedno (1,8). Zbog visoke mitotičke aktivnosti stanica u području usne šupljine razvijaju se oralne komplikacije radioterapije. Pojava oralnih komplikacija ovisi o ukupnoj dozi zračenja, veličini i broju frakcija, lokalizaciji i volumenu ozračenog tkiva, dobi pacijenta, njegovu općem stanju i dodatnoj primjeni kemoterapije (9). Oralne komplikacije dijele se na akutne i kronične. Akutne komplikacije započinju za vrijeme trajanja zračenja i traju nekoliko tjedana nakon završetka terapije. Kronične komplikacije započinju nekoliko tjedana, mjeseci ili godina nakon završetka zračenja. **Akutne komplikacije** jesu mukozitis, kserostomija i poremećaj okusa, a **kronične su komplikacije** radijacijski karijes, trizmus i osteoradionekroza (ORN) (8).

Oralni mukozitis jedna je od najčešćih akutnih komplikacija radioterapije koja se javlja 1 – 2 tjedna od početka terapije, a traje 1 –3 tjedna nakon završetka terapije. Manifestira se kao bolna upala sluznice usne šupljine koja narušava njezinu funkciju i kvalitetu života pacijenta

te povećava rizik od nastanka infekcije. Dodatna primjena kemoterapije, češće doze zračenja, nesanirani zubi, loša oralna higijena te loše navike pogoršavaju kliničku sliku. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) klinička slika mukozitisa klasificira se prema 4 stupnja:

stupanj 1: eritem, bolnost usne šupljine

stupanj 2: eritem, ulceracije, moguće uzimanje krute hrane

stupanj 3: ulceracije, moguće uzimanje tekuće hrane

stupanj 4: potrebna parenteralna prehrana.

Simptomi mukozitisa prisutni su za čitavo vrijeme zračenja, a najizraženiji su na njegovu kraju. Uključuju jaku bol koju je ponekad teško ili nemoguće kontrolirati opioidnim analgeticima ili morfijem, disfagiju, otežano hranjenje i poteškoće u govoru. U nekih bolesnika simptomi mukozitisa tako su intenzivni da je potrebno uvesti parenteralnu prehranu, dok je u nekih potrebno prekinuti terapiju. Kako bi se to spriječilo, potrebno je sanirati usnu šupljinu prije radioterapije i provesti pravilnu simptomatsku terapiju koja se temelji na kontroli boli i pravilnom održavanju oralne higijene (10,11).

Kserostomija je akutna komplikacija zračenja koja nastaje zbog oštećenja stanica žlijezda slinovnica. Serozne žlijezde radiosenzitivnije su od mukoznih žlijezda zbog čega je obujam zračenja parotidne žlijezde jedan od glavnih faktora razvoja kserostomije. Doze zračenja od 60 Gy smanjuju lučenje sline za 80 %. Zbog nedostataka sline, njezinih antimikrobnih i puferskih svojstava i vlaženja sluznice povećava se rizik za nastanak karijesa, oralnih infekcija, poremećaja okusa, disfagije i otežanog govora (10,11,12). Kserostomija predstavlja značajan problem jer se u većini slučajeva radi o ireverzibilnim promjenama te suhoća usta traje doživotno. Liječenje kserostomije ovisi o intenzitetu oštećenja žlijezda slinovnica. Ako je preostalo dovoljno aktivnog žljezdanog tkiva, moguće ga je lokalno ili sistemski stimulirati te na taj način potaknuti lučenje sline. Ako je žljezdano tkivo potpuno uništeno, preporučuju se preparati umjetne sline (13,14).

Poremećaj okusa akutna je reverzibilna komplikacija zračenja koja često prethodi pojavi mukozitisa. Nastaje zbog djelovanja ionizacijskog zračenja na okusne pupoljke te zbog promjena u količini i sastavu sline. Stupanj povrata okusa i potrebno vrijeme za oporavak ovise o dozi zračenja. U većine pacijenata dođe do spontanog povrata okusa unutar godinu dana (8,9,15).

Radijacijski karijes kronična je direktna i indirektna posljedica zračenja koja se očituje unutar 3 mjeseca od početka radioterapije. Indirektno djelovanje zračenja, tj. kvalitativne i kvantitativne promjene slinje smatraju se glavnim uzrokom njegova razvoja, a direktno djelovanje zračenja, tj. smanjenje tvrdoće cakline i dentina tome dodatno pogoduju. Klinički se manifestira pojavom karijesne lezije u cervikalnoj trećini vestibularnih i oralnih ploha, najčešće na sjekutićima i očnjacima, koja zahvati čitav obujam krune zuba i dovodi do amputacije krune unutar 4 – 6 mjeseci. Unatoč velikoj destrukciji zubnih tkiva i brzom napredovanju kliničkih simptoma boli nema ili je bol tek neznatna (8). Iako zračeni pacijenti zbog suhoće usta imaju lošiju oralnu higijenu, učestalost parodontnih bolesti nije veća od one u općoj populaciji. Radijacijski karijes naime toliko brzo napreduje da pacijenti izgube zube prije nego što se parodontna bolest stigne razviti (16).

Trizmus je kronična komplikacija zračenja koja nastaje zbog ireverzibilne fibroze žvačnih mišića i/ili temporomandibularnog zgloba (TMZ). U rijetkim slučajevima može se razviti zbog zahvaćanja žvačnih mišića tumorom. Razvija se 3 – 6 mjeseci nakon završetka zračenja i ireverzibilnog je karaktera. Opseg promjena ovisi o ukupnoj dozi zračenja, opsegu zračenja (unilateralno ili bilateralno) te zahvaćenosti žvačnih mišića, pogotovo medijalnog pterigoidnog mišića (8). Nastale promjene uzrokuju otežano otvaranje usta, govor, održavanje oralne higijene i hranjenje što uveliko smanjuje kvalitete života i oporavak pacijenta. Kako bi se spriječio ili barem usporio razvoj trizmusa, potrebno je pacijentu dati upute o redovitim i upornim vježbama koje treba izvoditi od samog početka radioterapije (17).

Osteoradioneckroza (ORN) jest najozbiljnija komplikacija zračenja koja se očituje kao ishemična nekroza kosti nastala oštećenjem endotelne stanice i obliteracijom krvnih žila uz posljedični razvitak hipovaskularizacije i hipoksije tkiva, smanjenje broja koštanih stanica i razvitak progresivne fibroze kosti. Zbog veće radiosenzitivnosti osteoblasta od osteoklasta dolazi do brže osteolize. Češće se razvija u mandibuli nego u maksili zbog kompaktnije građe i slabije vaskularizacije mandibule. Rizik za nastanak osteoradioneckroze veći je u pacijenata koji su primili visoke doze zračenja (preko 65 Gy) i one koji imaju veći volumen ozračene kosti (8). Čimbenici kao što su pušenje, alkoholizam, nekontrolirani dijabetes u kombinaciji s lošom prehranom i neadekvatnom oralnom higijenom dodatno povećavaju rizik. Može nastati spontano ili kao posljedica traume kosti (ekstrakcija zubi, parodontološka terapija) i neadekvatnim protetskim radom (loše prilagođene proteze). Klinički se očituje kao bolno područje ekspanzije, nekrotične kosti unutar ozračenog područja. U uznapredovalom stadiju može doći do stvaranja kožne fistule i/ili patološke frakture čeljusti (16). Rizik za nastanak

ORN jest doživotan i kirurškim zahvatom u području ozračene kosti se udvostručuje, stoga je važno ekstrahirati zube s lošom prognozom i sanirati usnu šupljinu prije početka zračenja kako bismo kasniju pojavu komplikacija sveli na minimum. Ako se ORN razvije, manji defekti liječe se ispiranjem antiseptičkim otopinama i antibioticima, a veći defekti tretiraju se kombinacijom kirurškog zahvata i hiperbarične oksigenacije (9, 10).

2.1.1. Pristup prije zračenja

Prije početka zračenja pacijenta sa zloćudnim tumorom u području glave i vrata doktor dentalne medicine kao član onkološkog tima ima tri osnovne dužnosti, a to su sanacija usne šupljine, prevencija nastanka oralnih komplikacija i edukacija pacijenta o njima. Stomatološka priprema pacijenta treba započeti što prije kako bi se osigurao dovoljno dugo razdoblje za cijeljenje i oporavak tkiva, minimalno 2 – 3 tjedna prije početka zračenja. Prvi stomatološki pregled pacijenta temelji se na uzimanju anamneze (medicinske i stomatološke), kliničkom pregledu (intraoralni i ekstraoralni) i analizi rendgenskih snimki (18, 19, 20).

Anamneza predstavlja način upoznavanja liječnika s pacijentom i njegovim cjelokupnim zdravstvenim stanjem. Anamneza mora sadržavati opće podatke pacijenta, razlog dolaska, sadašnje tegobe, dosadašnje bolesti, obiteljsku, socijalnu i radnu anamnezu, podatke o lijekovima koje je pacijent uzimao ili uzima, eventualne alergije (npr. na lijekove, materijale) i podatak o navikama pacijenta (npr. pušenje, konzumiranje alkohola). Navedeni podaci omogućuju detaljno praćenje zdravstvenog pacijentova stanja te ocjenu može li stomatološki zahvat ugroziti zdravlje pacijenta. Prije stomatološke pripreme doktor dentalne medicine mora biti upoznat s dijagnozom tumora po TNM klasifikaciji i načinu liječenja. Onkolog bi trebao proslijediti detaljne informacije o prognozi i načinu liječenja (radioterapija, kemoterapija, kirurški zahvat), planiranom vremenu početka liječenja, ukupnoj dozi zračenja, broju i veličini frakcija i području zračenja (zahvaćenost gornje i donje čeljusti, žlijezda slinovnica) (18, 19, 20).

Klinički pregled sastoji se od ekstraoralnog i intraoralnog pregleda. Ekstraoralnim pregledom procjenjuje se opći izgled, boju kože, asimetriju, oticanje, crvenilo, limfadenopatiju, pojavu fistula i sl. Intraoralni pregled sastoji se od pregleda mekih tkiva i denticije, a uključuje inspekciju, palpaciju, perkusiju, pomičnost zuba, sondiranje parodonta, testove vitaliteta

pulpe, procjenu funkcije žlijezda slinovnica, procjenu interincizalne udaljenosti maksimalno otvorenih usta bez simptoma boli, procjenu oralne higijene i detekciju i pregled proteza ili ortodontskih naprava. Kod pregleda denticije potrebno je zabilježiti vrstu bezubosti (djelomična ili totalna bezubost) te procijeniti stanje zubi. Korisno je KEP indeksom označiti kariozne, ekstrahirane i plombirane zube. Pregled oralne sluznice uključuje pregled svih dijelova oralne sluznice po regijama. Počinje od usana, zatim slijede predvorje i obrazna sluznica, nepce i jezik, dno usne šupljine i na kraju gingiva (21, 22). Parodontni status procjenjuje se na temelju indeksa koje je razvila SZO. To su Community Periodontal Index of Treatment Needs i njegova modificirana verzija Periodontal Screening and Recording (23). Funkcija žlijezda slinovnica može se provjeriti kvantitativnom metodom, sijaletrijom kojom mjerimo količinu stimulirane i nestimulirane izlučene sline u jedinici vremena. Prvo se mjeri volumen nestimulirane sline, a potom volumen stimulirane sline u jedinici vremena. Oralna higijena procjenjuje se bojenjem zubi 1%-tnim eozinom, nakon čega dobivamo obojeni dentobakterijski plak te određujemo stupanj zahvaćenosti zubne površine plakom. Za procjenu oralne higijene moguće je upotrijebiti i indekse plaka (22). Procjena maksimalnog otvaranja usta bez boli, tj. maksimalno ugodno otvaranje određuje se mjerenjem udaljenosti između gornji i donjih inciziva koju pacijent postigne otvarajući usta, a da ne osjeti bol ili nelagodu.

Analiza rendgenskih snimki neizostavan je dio stomatološkog pregleda. Ekstraoralna snimka, ortopantomogram je obavezan način procjene stanja tvrdih zubnih tkiva, kosti i postojanja periapikalnih procesa. Ako je potrebno, dodatna analiza intraoralnih snimki (retroalveolarna i zagrizna snimka) može pomoći u dijagnostici i liječenju (24). Nakon procjene stanja usne šupljine bolesnika potrebno je izraditi plan liječenja i dogovoriti termine budućih posjeta s pacijentom.

Plan liječenja uključuje uklanjanje tvrdih zubnih naslaga, struganje i poliranje korijena, sanaciju karijesnih lezija, endodontske zahvate, ekstrakciju zubi i zamjenu neadekvatnih restaurativnih ispuna. S obzirom na to da je razdoblje između postavljanja dijagnoze i početka zračenja najčešće kratko, stomatolog se treba primarno posvetiti akutnim uznapredovalim hitnim stanjima.

Svi kariozni zubi trebaju se sanirati ispunima. Preporučuje se izrada trajnih kompozitnih ili privremenih stakleno-ionomernih ispuna. Amalgam je potrebno izbjegavati jer može uzrokovati efekt povratnog rasipanja i oštetiti oralnu sluznicu. Postojeće amalgamske ispune treba zamijeniti kompozitnim ispunima. U slučaju nepostojanja dovoljno vremena

preporučuje se izrada silikonskih štitova koji preveniraju radijacijski efekt povratnog rasipanja i posljedični mukozitis (22, 25).

Endodontski zahvati izvode se ovisno o preostalom vremenu prije početka radioterapije i kooperativnosti pacijenta. U slučaju nepostojanja dovoljno vremena i nedostatka pacijentove kooperativnosti, preporučuje se ekstrakcija zuba (26).

Ekstrakcije zubi prije zračenja potrebne su kako bi se smanjio rizik za nastanak osteoradionekroze. Preporučuje se ekstrahirati sve zube s upitnom prognozom.

To su:

- zubi s opsežnim karijesnim lezijama koji imaju upitni status pulpe ili eksponiranu pulpu
- zubi s velikim periapikalnim promjenama
- uznapredovala parodontna bolest (opsežni gubitak kosti i mobilnost zuba te eksponirane furkacije)
- zaostali korjenovi koji nisu u potpunosti prekriveni kosti ili pokazuju prosvjetljenje kosti
- impaktirani ili poluimpaktirani zubi, posebno umnjaci koji nisu u potpunosti prekriveni alveolarnom kosti ili su u kontaktu s usnom šupljinom
- zubi u blizini tumora (27).

Nakon ekstrakcije oštre rubove alveola treba zagladiti da ne nastanu koštane izbočine koje bi poslije mogle iritirati sluznicu i dovesti do nekroze. Ekstrakcijske rane potrebno je zašiti, a antibiotike ordinirati samo u slučaju pojave infekcije. U pravilu sve kirurške zahvate treba završiti najmanje 14 dana prije početka zračenja. Rizik za nastanak osteoradionekroze sveden je na minimum ako se ekstrakcije učine 21 ili više dana prije početka zračenja. Nakon toga potrebno je odstraniti supragingivne i subgingivne naslage. U slučaju provođenja inicijalne parodontološke terapije, tj. struganja i poliranja korjenova, potrebno je osigurati razdoblje od najmanje dva tjedna prije početka radioterapije za oporavak i cijeljenje tkiva (25).

Osim liječenja patoloških stanja jednako su važni i preventivni postupci prije početka radioterapije kako bi se prevalencija oralnih komplikacije zračenja svela na minimum. To uključuje prilagodbu i korekciju proteza, uklanjanje ortodontskih bravica, privjesaka ispuna, oštih rubova zubi i ispuna, uklanjanje plaka, kemijsku kontrola plaka, redovito pranje zubi,

upotrebu zubnog konca te primjenu topikalnih fluorida. S ciljem smanjenja zračenja u područjima nezahvaćenima tumorom moguće je izraditi određenu zaštitu za pacijenta prije početka same terapije zračenjem. Tako postoje prilagodljive oralne naprave koje se upotrebljavaju tijekom radioterapije koje minimaliziraju učinak zračenja na područja nezahvaćena tumorom i pomažu u imobilizaciji glave i vrata. To su otvarači usta (*mouth openers*), naprave za pozicioniranje (*mouth pieces*) i udlage protiv efekta povratnog rasipanja (*space retainers*) u osoba s metalnim ispunima. Oralna sluznica lako se traumatizira zbog čega je potrebno ukloniti potencijale uzroke lokalne traume jer ona može dovesti do razvoja osteoradionekroze. Pacijentima se savjetuje da ne nose proteze za vrijeme trajanja radioterapije, osim ako to nije neophodno. Ako pacijent nosi proteze, potrebno je osigurati njihovo pravilno prilijevanje i korigirati dijelove koji bi mogli oštetiti oralnu sluznicu te poslije uzrokovati probleme. U tom slučaju, njihov oblik potrebno je prilagoditi, a pacijente treba upozoriti na moguće rizike zbog njihova nošenja i potaknuti ih da se drže uputa o oralnoj higijeni (22, 28).

S obzirom na to da onkološki pacijenti zračeni u području glave i vrata pripadaju visokorizičnoj skupini za nastanak karijesa, koji može dovesti do rapidne potpune destrukcije zuba i razvitka osteoradionekroze, potrebno je pojačati mjere održavanja oralne higijene. Dodatna topikalna primjena fluorida smatra se najučinkovitijim načinom zaštite tvrdih zubnih tkiva od nastanka karijesnih lezija. Fluoridi djeluju tako što inhibiraju demineralizaciju početne karijesne lezije i metabolizam kariogenih bakterija te potiču remineralizaciju. Nakon topikalne primjene fluoridi se ugrađuju u plak i demineraliziranu caklinu te njihova koncentracija u slini raste. Na površini cakline stvara se teško topljivi spoj kalcijeva fluorida koji površinu zuba čini otpornijom na kiseline. Topikalnu fluoridaciju moguće je provoditi profesionalno, u ordinaciji i kod kuće. Preparati fluora koji se upotrebljavaju u prevenciji radijacijskog karijesa jesu: zubne paste s visokim udjelom fluora, fluoridni gelovi, fluoridni lakovi, otopine za ispiranje usta (26). Pacijentima liječenim radioterapijom preporučuje se upotreba zubnih pasta s visokim udjelom fluora. Maksimalna koncentracija fluorida u zubnim pastama iznosi 1.1 % NaF (5000 ppm F). One se upotrebljavaju jednom dnevno te se izdaju samo na recept (27). Fluoridni gelovi apliciraju se s pomoću individualnih udlaga i preporučuje se započeti s njihovom primjenom nekoliko dana prije početka radioterapije. Najčešće se primjenjuju 1.1% neutralni natrijev fluorid gel ili 0.4% kositrov fluorid gel. Potrebno je osigurati da udlaga prekrije sve zubne površine i pripaziti da pritom ne dođe do iritacije gingive ili oralne sluznice. Pacijenti koji ne mogu upotrebljavati udlagu, trebaju

nanositi fluoridni gel na zube s pomoću četkice. Fluoridni gel treba ostaviti da djeluje 5 – 10 minuta. Pacijenti koji imaju zube moraju doživotno primjenjivati fluore, zbog ireverzibilnog oštećenja žlijezda slinovnica (28). Fluoridni lakovi imaju veliku prednost u tome što omogućuju dugotrajnu visoku koncentraciju fluora i što se mogu aplicirati na teško dostupna mjesta, ali smiju se upotrijebiti samo 2 – 4 puta godišnje, isključivo profesionalno, zbog velikih koncentracija fluora (5% NaF) (33). Preporučuje se i uporaba fluoridnih vodica za ispiranje nekoliko puta dnevno (0.05% NaF), i to u vrijeme različito od pranja zubi jer natrij lauril sulfat iz zubnih pasta inhibira antiseptički učinak klorheksidina iz vodica za ispiranje usta. Vodice za ispiranje usta ne smiju sadržavati alkohol jer alkohol dodatno izaziva osjećaj suhoće usta.

Edukacija i motivacija pacijenta su uz liječenje i preventivu jednako važne sastavnice stomatološke obrade pacijenta prije početka radioterapije. Uloga doktora dentalne medicine jest motivirati pacijenta da redovito dolazi na stomatološke preglede prije, za vrijeme i nakon radioterapije i educirati pacijenta o oralnim komplikacijama i načinima njihove prevencije i kontrole. Motivacija pacijenta neizostavan je čimbenik na koji znatno utječe prevalencija oralnih komplikacija i ishod terapije. S obzirom na veliku količinu informacija preporučuje se pacijenta opskrbiti informativnim letcima na kojima su napisane detaljne upute kojih se treba pridržavati. Danas postoji mnogo sličnih naputaka, a među boljima se ističu smjernice koje su predstavili Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) i International Society of Oral Oncology (ISOO) (22, 28).

Navedeni protokoli uključuju sljedeće smjernice za: prehranu i unos tekućine, gutanje, njegu usne šupljine, njegu kože, prehranu sondom i njegu sonde, tekućinu za ispiranje (recept), njegu proteza, upute o uporabi udlage za aplikaciju fluorida. Sa stomatološkog aspekta najvažnije su smjernice vezane uz njegu usne šupljine. To uključuje pravilnu tehniku četkanja zubi, uporabu mekih četkica, paste s visokim udjelom fluora, udlaga za fluoridaciju zubnog konca, vodica za ispiranje usta, liječenje i kontrolu suhoće usta i mukozitisa te izvođenje vježbi žvačnih mišića zbog prevencije nastanka trizmusa.

Smjernice za održavanje oralne higijene:

1. Upotreba zubnog konca
 - upotrebljavajte zubni konac s voskom barem jednom dnevno.
2. Četkanje
 - upotrebljavajte mekanu zubnu četkicu; ježno četkajte nakon jela i prije spavanja; ježno četkajte jezik.
3. Ispiranje
 - tekućinu za ispiranje možete sami pripremiti tako da se pomiješa 1 čajna žličica kuhinjske soli i 1 čajna žličica sode bikarbone s litrom vode
 - isperite, mućkajte i pljunite otopinu nekoliko puta nakon četkanja zubi ili čišćenja zubnim koncem
 - osigurajte vremenski razmak od 20 minuta između ispiranja ljekovitim otopinama
 - preporučuje se ispirati usnu šupljinu svaka 2 sata
 - ne ispirati usnu šupljinu čajem od kadulje jer on pojačava osjećaj suhoće usta.
4. Upotreba dodatnih preparata s fluorom (udlage za aplikaciju fluorida)
 - oprati zube prije stavljanja udlage
 - napuniti žljebove udlage gelom za fluoridaciju do 1/3
 - staviti udlagu s gelom u usta, ispljunuti višak
 - ostaviti udlagu da djeluje 5 minuta
 - nakon svake uporabe očistiti i osušiti udlagu (ne koristiti se vrućom vodom)
 - višak ispljunuti, ne jesti, ne piti niti ispirati barem 30 minuta (29).

Smjernice za liječenje i kontrolu suhoće usta:

- poticati lučenje sline žvakanjem tvrdih bombona i žvakaćih guma bez šećera
- upotrebljavati preparate umjetne sline
- dnevno piti 1,5 – 2 l tekućine (vode ili pića bez šećera)
- uzimati tekućinu za vrijeme jela
- izbjegavati krutu, začinjenu, slanu i jako kiselu hranu
- izbjegavati kavu, čaj, pušenje, alkohol i otopine za ispiranje usta koje sadrže alkohol
- upotrebljavati ovlaživače prostora, osobito noću
- po potrebi upotrebljavati korijen sljeza (Rp/Radix althaeae, 1 žlicu preliti s 1 dl hladne vode, ostaviti preko noći, za ispiranje usta po potrebi) (25, 30).

Smjernice za liječenje i kontrolu mukozitisa:

- upotrebljavati preparate za smanjene simptome boli (topikalni lokalni anestetik, gel Gelclair za prekrivanje ogoljelih živčanih završetaka)
- upotrebljavati antiseptike za kontrolu infekcije i smanjenje upale.

Smjernice za njegu usnica:

- upotrebljavajte lubrikantna sredstva topljiva u vodi, na bazi voska ili ulja
- nanesite nakon čišćenja zubi, prije spavanja i po potrebi
- nemojte upotrebljavati vazelin.

Smjernice za uporabu protetskih nadomjestaka (potpune i djelomične proteze):

- proteze je potrebno nositi što manje, najbolje ih je ne nositi
- trebaju se redovito čistiti i ispirati, poželjno je poslije svakog obroka i prije spavanja
- preko noći se ostavljaju u čistoj otopini.

Smjernice za prevenciju i kontrolu razvoja trizmusa:

- s početkom radioterapije potrebno je početi izvoditi vježbe maksimalnog otvaranja usta
- kažiprsti se postavljaju na donje, a palci na gornje sjekutiće te se potom usta maksimalno otvaraju dok se ne osjeti nelagoda
- vježbanjem mišića u trajanju od 1 minute dnevno značajno se smanjuje rizik nastanka trizmusa
- vježba se treba izvoditi tijekom trajanja radioterapije i barem 6 mjeseci nakon završetka, dok neki autori preporučuju i doživotno (10).

2.1.2. Pristup za vrijeme zračenja

Doktor dentalne medicine za vrijeme radioterapije treba redovito pratiti, motivirati i ohrabrivati pacijenta kako bi na vrijeme prevenirao i liječio nastale oralne komplikacije (16). S obzirom na moguće akutne i kronične komplikacije radioterapije potrebno je pacijentu ponoviti upute o pravilnom održavanju oralne higijene, pravilnoj prehrani, ublažavanju simptoma nastalih komplikacija (sistemske analgetici i lokalni anestetici) i vježbama otvaranja usta (31). U rijetkim slučajevima zbog visokog intenziteta mukozitisa potrebno je prekinuti radioterapiju što pacijentu smanjuje mogućnost izlječenja. Redovitim izvođenjem vježbi otvaranja može se prevenirati nastanak trizmusa. Redovito praćenje i liječenje pacijenta omogućit će pacijentu poboljšanje kvalitete života za vrijeme i nakon radioterapije. Tijekom radioterapije dentalni zahvati trebali bi se izbjegavati, ali u slučaju da je neophodno, potrebno je prvo konzultirati se s onkologom (9).

2.1.3. Pristup nakon zračenja

Nakon završetka radioterapije pacijenta je i dalje potrebno redovito pratiti i motivirati. Prvih šest mjeseci pacijenti trebaju dolaziti na kontrolne preglede svakih četiri do osam tjedana, a poslije po potrebi.

Pacijenti se trebaju nastaviti pridržavati uputa o oralnoj higijeni, pravilnoj prehrani, vježbama otvaranja usta. Trebali bi nastaviti izbjegavati konzumiranje alkohola i duhana. Bitno je naglasiti pacijentu kako se kronične komplikacije (radijacijski karijes, trizmus i osteoradionekroza) mogu pojaviti godinama nakon radioterapije zbog čega je važno pridržavati se navedenih uputa. Zbog mogućnosti razvoja osteoradionekroze potrebno je izbjegavati ekstrakcije zubi i dati prednost endodontskom liječenju. U slučaju potrebe za bilo kakvim kirurškim zahvatom preporučuje se dati pacijentu antibiotsku profilaksu prije zahvata (9). Pacijenti bi trebali izbjegavati nošenje mobilnih proteza tijekom prvih šest mjeseci nakon radioterapije jer i minimalna dugotrajna trauma sluznice može dovesti do ulceracija i nekroze kosti. Neodgovarajuće proteze potrebno je zamijeniti novima (3,32). Dentalne implantate moguće je ugraditi 12 do 18 mjeseci nakon radioterapije, ali uz veliki oprez zbog promjena u

kosti uzrokovanih radioterapijom. Postoji veliki rizik od nastanka osteoradionekroze. Rizik je malo manji kod dentalnih implantata ugrađenih u gornjoj čeljusti ili prednjoj regiji donje čeljusti (3). S obzirom na to da pacijenti liječeni od tumora gornjeg aerodigestivnog trakta imaju povećan rizik od nastanka novog ili rekurentnog tumora, važno je svaki put temeljito pregledati pacijenta kako bi se zloćudna promjena uočila na vrijeme (31).

2.2. Stomatološki pristup onkološkom pacijentu na kemoterapiji

Kemoterapija je jedan od osnovnih oblika sistemskog liječenja 60 – 70 % bolesnika sa zloćudnom bolesti. Temelji se na sistemskoj primjeni citostatika, lijekova koji neselektivno djeluju na brzo proliferirajuće stanice ometajući sintezu proteina, RNA ili DNA. Prvi je citostatik dušikov plikavac ili iperit (bojni otrov) koji se počeo upotrebljavati 1943. u liječenju Hodgikove bolesti (2).

Napretkom znanosti otkrivene su mnogobrojne vrste citostatika koje se dijele u tri osnovne skupine prema mehanizmu djelovanja – alkilirajući spojevi, antimetaboliti i prirodni produkti.

Alkilirajući spojevi (ciklofosfamid, lomustin, cisplastin) oštećuju staničnu funkciju stvarajući kovalentne veze s biološkim važnim molekulama (DNA, RNA, proteini).

Antimetaboliti (5-fluorouracil, metotreksat) strukturni su analozi normalno pristunih staničnih metabolita uključenih u sintezu DNA i RNA. Njihov citotoksični učinak temelji se na strukturnoj sličnosti s normalnim staničnim metabolitima zbog čega zauzimaju njihovo mjesto na enzimima ili u nukleinskim kiselinama i sprječavaju njihovo djelovanje.

Prirodni produkti (bleomicin, antramicin, etopozid) djelomično su ili potpuno sintetizirani spojevi na temelju aktivne kemijske strukture izvornog spoja izoliranog iz prirodne tvari koji posjeduju citotoksični učinak (1).

Citostatici se najčešće primjenjuju intravenski (u obliku bolus injekcija ili u infuziji koja možete trajati do nekoliko sati, dana ili čak i tjedana). Međutim, mogu se primjenjivati i peroralno, intrarterijski (5-fluorouracil za rak jetre), intraperitonealno (cisplastin za rak jajnika), intraperikardijalno (doksorubicin za zloćudni perikardijalni izljev) ili intrapleuralno (bleomicin za mezoteliom). Mogu se ordinirati kao monokemoterapija (primjena samo jednog citostatika) ili kao polikemoterapija (primjena više citostatika zajedno). Polikemoterapija ima prednost pred monokemoterapijom jer pojačava protutumorski učinak i sprječava nastanak rezistentnih klonova tumorskih stanica (1,2).

Kemoterapija se danas primjenjuje u nekoliko kliničkih indikacija:

1. Liječenje uznapredovale, tj. metastatske bolesti

Svrha kemoterapije u ovom je slučaju smanjenje tumorske mase i posljedičnih simptoma, tj. poboljšanje kvalitete života pacijenta. Mogućnost potpunog izlječenja u takvim je situacijama rijetko, stoga govorimo o palijativnom načinu liječenja kojem je glavni cilj produljiti pacijentu život i poboljšati njegovu kvalitetu.

2. Adjuvantno liječenje

Ovakav način liječenja označuje primjenu sustavne terapije nakon što je kirurški uklonjen primarni tumor s eventualnim regionalnim metastazama, u svrhu uništavanja mikrometastaza koje vjerojatno postoje u trenutku kirurškog zahvata te smanjenja rizika od ponovnog povrata bolesti.

3. Neoadjuvantno (primarno) liječenje

Ovakav način liječenja upotrebljava se kod granično operabilnih i inoperabilnih stadija tumora. Sistemska terapija upotrebljava se kao incijalni oblik liječenja sa svrhom smanjenja tumora i njegove pretvorbe u operabilni stadij (*down staging*). Nakon toga se pristupa lokalnom načinu liječenja, tj. provođenju uspješnijeg i/ili poštenijeg kirurškog zahvata.

4. Konkomitantno liječenje

Ovakav način liječenja označuje primjenu sustavne kemoterapije i lokalne radioterapije. Neki citostatici (cisplastin, 5-fluorouracil) svojim mehanizmom djelovanja imaju učinak radiosenzibilizatora te aplicirani neposredno prije zračenja pojačavaju njegovu učinkovitost (1,2).

Primjena kemoterapije ima 2 osnovna problema, a to su rezistencija tumorskih stanica na citostatike i toksičnost citostatika.

Rezistencija tumorskih stanica na citostatike preprjeka je u izlječenju mnogih vrsta tumora čijem razvoju pogoduje primjena nižih, suboptimalnih doza citostatika tijekom duljeg vremena. Ona može biti idiopatska (prirođena) ili stečena, a najčešći su mehanizmi zaslužni za njezin razvoj: smanjeno djelovanje enzima koji aktiviraju lijek, povećano djelovanje enzima koji inaktiviraju lijek, mutacije u ciljnim molekulama i povećano izbacivanje lijeka iz stanica.

Toksičnost citostatika temelji se na neselektivnom djelovanju citostatika na brzo proliferirajuće stanice što uključuje ciljane tumorske stanice, ali i zdrave, normalne stanice koje se brzo dijele. Toksičnost ovisi o vrsti lijeka, njegovoj dozi, putu unosa, načinu ordiniranja (npr. svaki tjedan ili svaka tri tjedna, iv. bolus ili kontinuirana infuzija) i bolesnikovoj predispoziciji (alergija, oštećena jetrena ili bubrežna funkcija). Prije primjene terapije treba poznavati najčešće, ali i one rjeđe nuspojave koje može izazvati pojedini citostatik kako bi ih mogli spriječiti ili ublažiti ordiniranjem prikladne premedikacije i kontrolom pacijentova ponašanja i navika. Najčešće su zahvaćene brzo proliferirajuće stanice probavnog trakta, koštane srži i dlačni folikuli što dovodi do razvoja supresije koštane srži, mučnina, povraćanja, proljeva, mukozitisa i alopecije (2). Razlikujemo opću (mučnina, povraćanje, gubitak teka i umor) i specifičnu (uzorkovana toksičnim djelovanjem na pojedini organ ili organski sustav) toksičnost (1).

Specifična toksičnost dijeli se na:

1. Dermatološku toksičnost (alopecija, lokalne ili sustavne kožne reakcije)
2. Kardiotoksičnost (poremećaji ritma, dekompenzacija srca)
3. Pulomnalna toksičnost (pneumonitis, plućna fibroza)
4. Nefrotoksičnost (različiti stupnjevi bubrežne insuficijencije)
5. Neurotoksičnost (periferna neuropatija, encefalopatija)
6. Toksični učinci na spolne žlijezde (sterilitet, češće u muškaraca)
7. Indukcija sekundarnih tumora (najčešća u osoba koje su u mladosti liječene zbog neoplazmi krvotvornog ili limfatičnog sustava) (1).

Nuspojave kemoterapije su:

1. Supresija koštane srži

Zbog velike frakcije rasta koštana srž tkivo je s najizraženijim toksičnim učinkom citostatika. Supresija koštane srži rezultira manjkom svih krvnih stanica (leukociti, eritrociti i trombociti). Leukopenija i trombocitopenija nastupaju mnogo prije nego anemija zbog različitog životnog vijeka stanica: poluvijek granulocita je pet do šest dana, trombocita oko šest dana, a eritrocita oko 120 dana. Leukocitopenija je obično izraženija od trombocitopenije. Maksimalna supresija koštane srži obično je 7 – 14 dana nakon ordinirane kemoterapije te je u tom vremenu obavezno kontrolirati KKS i DKS. Važno je poznavati specifično djelovanje pojedinih citostatika koji izazivaju odgođenu mijelosupresiju (lomustin, tri do šest tjedana nakon kemoterapije) te sukladno tome prilagoditi praćenje bolesnika (2).

2. Mučnina i povraćanje

To su najčešće nuspojave kemoterapije. Pojavljuju se zbog stimulacije receptora za povraćanje u središnjem živčanom sustavu i probavnom sustavu. Tegobe su obično kratkotrajne, blagog do umjerenog karaktera, dobro odgovaraju na simpotomatsku terapiju. Rjeđe mogu uzrokovati dehidraciju, elektrolitnu neravnotežu i za život opasna stanja. Prije aplikacije većine citostatika ordinira se premedikacija antiemeticima. (2)

3. Mukozitis

Upala sluznice usne šupljine (stomatitis) obično se pojavljuje pet do sedam dana nakon primjene lijeka. Takve upalne promjene ne pojavljuju se samo na sluznici usne šupljine, nego na sluznici cijelog probavnog sustava (mukozitis) zbog čega bolesnik osjeća bol i otežano gutanje. Mukozitis je ozbiljna nuspojava jer u bolesnika s neutropenijom može dovesti do razvoja infekcije, pa i sepse (2). Infekcije mogu biti uzorkovane bakterijama, virusima i gljivicama. Bakterijske infekcije najčešće su uzorkovane skupinom gram-negativnih bakterija (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Proteus*) i sklone su rapidnom širenju. Gram-pozitivne bakterije (stafilokoki) rijetki su uzročnici jer su pacijentima često profilaktički ordinirani antibiotici. Virusne infekcije najčešće su uzrokovane skupinom herpes virusa (*herpes simplex* ili *herpes zoster*), a mogu se očitovati u obliku kroničnih bolnih

ucelaracija. Gljivične infekcije najčešće su uzrokovane *Candidom Albicans* ili rijede drugim skupinama gljiva (*medical problems in dentistry*). Intenzitet razvoja mukozitisa ovisi o mnogim čimbenicima: o vrsti, dozi i načinu primjene citostatika (npr. učestalije kod kontinuirane infuzije 5-fluorouracila nego kod iv. bolusa), o bolesnikovu općem stanju i stanju usne šupljine i o istodobnoj primjeni radioterapije (konkomitantno liječenje) (2).

4. Proljev

Najčešće ga uzrokuju antimetaboliti (irinotekan, paklitaksel). Može biti uzrokovan izravnim djelovanjem citostatika na sluznicu i motilitet probavnog sustava, ili posredno, uzrokujući neutropeniju i pojavu proljeva zbog razvoja infekcije (2).

5. Alopecija

Gubitak kose jedan je od psihološki najtežih nuspojava kemoterapije koja je se pojavljuje 2 – 3 tjedna nakon početka kemoterapije. Citostatici koji najčešće uzrokuju alopeciju jesu doksorubicin, ciklofosfamid, vinkristin i paklitaksel, a nešto rjeđe metotreksat, bleomicin, etopozid i vinblastin. Gubitak kose obično je privremen, kosa ponovno počne rasti 1 – 2 mjeseca nakon završetka kemoterapije (2).

6. Alergijske reakcije

Citostatik koji najčešće uzrokuje anafilaksiju jest asparaginaza, a blaže oblike alergijske reakcije često uzrokuju paklitaksel, bleomicin, cisplastin i dr. Alergijske reakcije najčešće su tipa 1, s blaže izraženim simptomima (crvenilo, urtikarije, blaga hipotenzija), iako mogu biti karakterizirane težim simptomima (bronhospazam, kardiovaskularni spazam i anafilaktički šok). Najčešće se pojavljuju unutar jednog sata od početka kemoterapije, ali mogu se pojaviti 24 sata nakon završetka kemoterapije (2).

2.2.1. Pristup prije početka kemoterapije

Stomatološki pristup pacijentu prije kemoterapije sličan je pristupu pacijentu prije zračenja u području glave i vrata jer se komplikacije koje se razvijaju za vrijeme kemoterapije uveliko preklapaju s komplikacijama radioterapije (mukozitis, kserostomija, poremećaj okusa i abnormalan razvoj kraniofacijalne regije u djece) (3). Takav pristup temelji se na tri osnovne dužnosti: sanaciji usne šupljine, prevenciji nastanka oralnih komplikacija i edukaciji pacijenta o njima.

Stomatološka priprema pacijenta treba započeti što prije kako bi se osiguralo dovoljno dugo razdoblje za cijeljenje i oporavak tkiva, minimalno 7 – 10 dana prije početka kemoterapije. Prvi stomatološki pregled pacijenta temelji se na uzimanju anamneze (medicinske i stomatološke), kliničkom pregledu (intraoralni i ekstraoralni) i analizi rendgenskih snimki (18, 19, 20). Prije stomatološke pripreme doktor dentalne medicine mora biti upoznat s dijagnozom tumora i načinu liječenja. Onkolog bi trebao proslijediti detaljne informacije o prognozi i načinu liječenja (radioterapija, kemoterapija, kirurški zahvat), planiranom vremenu početka liječenja, vrsti lijeka, njegovoj dozi, putu unosa, načinu ordiniranja (npr. svaki tjedan ili svaka tri tjedna, iv. bolus ili kontinuirana infuzija).

Prije primjene terapije treba poznavati najčešće, ali i one rjeđe nuspojave koje može izazvati pojedini citostatik kako bi ih mogli spriječiti ili ublažiti ordiniranjem prikladne premedikacije i kontrolom pacijentova ponašanja i navika (2, 18, 19, 20).

Plan liječenja istovjetan je planu liječenja prije radioterapije. Za sanaciju usne šupljine potrebno je ukloniti tvrde zubne naslage, provesti inicijalnu parodontološku terapiju, sanirati karijesne lezije, obaviti endodontske zahvate, ekstrakciju zubi i zamjenu neadekvatnih restaurativnih ispuna. S obzirom na to da je razdoblje između postavljanja dijagnoze i početka kemoterapije najčešće kratak, stomatolog se treba primarno posvetiti akutnim uznapređovalim hitnim stanjima.

Osim sanacije šupljine, preventivni postupci, edukacija i motivacija pacijenta neizostavni su dijelovi stomatološke pripreme pacijenta. Cilj je takvih postupaka smanjiti prevalenciju razvoja oralnih komplikacija. Oni uključuju prilagodbu i korekciju proteza, uklanjanje ortodontskih bravica, privjesaka ispuna, oštih rubova zubi i ispuna, uklanjanje plaka, kemijsku kontrolu plaka, redovito pranje zubi, upotrebu zubnog konca te primjenu topikalnih fluorida, poštivanje smjernica za: prehranu i unos tekućine, gutanje, njegu usne šupljine,

njegu kože, prehranu sondom, njegu sonde i njegu proteza. Sa stomatološkog aspekta najvažnije su smjernice vezane uz njegu usne šupljine. To uključuje pravilnu tehniku četkanja zubi, uporabu mekih četkica, paste s visokim udjelom fluora, udloga za fluoridaciju, zubnog konca, vodica za ispiranje usta, liječenje i kontrolu suhoće usta i mukozitisa. Smjernice i postupci istovjetni su smjernicama i postupcima prije radioterapije. Razlika je u tome što su radijacijski karijes, osteoradionekroza i trizmus komplikacije vezane samo za radioterapiju (3, 25, 30).

2.2.2. Pristup za vrijeme kemoterapije

Uloga je doktora dentalne medicine za vrijeme kemoterapije prevencija i liječenje oralnih komplikacija kako bi se spriječilo pogoršanje kvalitete života pacijenta i prekid kemoterapije. Pacijenta je potrebno ohrabrivati, motivirati i ponoviti mu sve smjernice o pravilnom održavanju higijene i pravilnoj prehrani. Tijekom kemoterapije dentalni zahvati trebali bi se izbjegavati. U slučaju da je neophodno potrebno je konzultirati se s onkologom (3). Stomatolog treba obratiti pozornost na specifične komplikacije kemoterapije: neurotoksičnost, visoka sklonost krvarenju i sklonost nastanku sistemske/lokalne infekcije.

Neurotoksičnost citostatika (npr. vinblastin) može uzorkovati pojavu boli koja nalikuje na zubobolju bez klinički vidljivih znakova u usnoj šupljini.

Sklonost krvarenju i sklonost nastanku infekcije posljedica su supresije koštane srži zbog čega je potrebno kontrolirati krvnu sliku pacijenta prije dentalnog zahvata. Krvna slika može biti stara maksimalno 24 sata. Ako je broj trombocita manji od $50\,000/\text{mm}^3$, potrebno je odgoditi stomatološki zahvat i transfuziju trombocita. Ako je broj trombocita veći od $50\,000/\text{mm}^3$, moguće je obaviti stomatološki zahvat uz lokalne mjere kontrole krvarenja (antifibrinolitički uložak, kompresija). Ako je broj granulocita manji od $2\,000/\text{mm}^3$, potrebno je ordinirati antibiotsku profilaksu (3).

2.2.3. Pristup poslije kemoterapije

Nakon završetka kemoterapije potrebno je pratiti i motivirati pacijenta. Potrebno je utvrditi je li pacijent izliječen, u remisiji ili prima palijativnu terapiju.

Pacijenti koji su izliječeni ili u remisiji moraju redovito dolaziti na stomatološke kontrole jer se nakon terapije očekuje cijeljenje akutnih oralnih komplikacija, ali treba pripaziti na pojavu novih komplikacija ili neoplastičnih lezija. Pacijentima koji primaju palijativnu skrb potrebno je pružiti preventivnu terapiju i zahvate koje žele i mogu podnijeti (3).

Važno je poznavati specifično djelovanje pojedinih citostatika koji izazivaju odgođenu mijelosupresiju (lomustin, tri do šest tjedana nakon kemoterapije) te sukladno tome prilagoditi stomatološke zahvate. Osim toga, kontrole su potrebne kako bi se motiviralo pacijenta da nastavi s održavanjem dobre oralne higijene, pridržava se pravilne prehrane i izbjegava konzumiranje alkohola i duhana. Tijekom prve dvije godine nakon terapije pacijent bi trebao dolaziti na kontrolu svaka dva mjeseca, a poslije svakih tri do šest mjeseci radi pravovremene prevencije, dijagnoze i liječenja komplikacija. Poslije pet godina potrebno je da dolaze na kontrolu minimalno jednom godišnje (3).

Prije obavljanja stomatoloških zahvata potrebno je tražiti od pacijenta KKS kako bi se izbjegle moguće komplikacije.

3. RASPRAVA

Doktori dentalne medicine imaju važnu ulogu u liječenju onkoloških bolesnika te bi trebali biti obavezni članovi onkološkog tima. Njihova je uloga da pravovremeno otkriju i saniraju oralne bolesti, faktore iritacija i potencijalne izvore infekcije kako bi poboljšali kvalitetu života pacijenta (za vrijeme i poslije terapije) i smanjili mogućnost prekida terapije zbog razvoja akutnih i kroničnih komplikacija (33). Oralne komplikacije tijekom onkološke terapije javljaju se u visokom postotku: kserostomija u 90% slučajeva, oralni mukozitis više od 60%, kandidijaza više od 40%, radijacijski karijes više od 50%, a osteoradionekroza čak do 15% slučajeva (20). To dovodi do povećanja troškova liječenja i nerijetko dovodi do prekida onkološke terapije i produljenog boravka u bolnici (32). Postoje brojna istraživanja koja pokazuju da kontrolni stomatološki pregledi prije početka radioterapije i dalje nisu dostupni pacijentima. Primjerice, The National Head and Neck Cancer Audit 2010 objavljuje da je svega 8.5% pacijenata podvrgnutih radioterapiji posjetilo doktora dentalne medicine prije samog početka terapije. Istraživanja su pokazala da će pacijenti češće poslušati kirurga ili onkologa u vezi oralnih komplikacija, nego samog doktora dentalne medicine. Stoga je važno da onkološki tim posjeduje osnovno znanje o oralnim nuspojavama radioterapije te da upute pacijente na stomatološku obradu. Na taj će način doktoru dentalne medicine olakšati rad (34). Uloga doktora dentalne medicine u tome je da radi s ostalim članovima tima u razdoblju od postavljanja dijagnoze do završetka terapije (18). Optimalno bi bilo da stomatolog prati pacijenta doživotno. Svaki stomatolog trebao bi biti upoznat s terapijskim postupcima malignih bolesti, njihovim nuspojavama i preporucljivim stomatološkim protokolima kako bi znao na koji način pristupiti takvom pacijentu, a to dokazuje činjenica da je uspješno smanjena incidencija osteonekroze nakon što je uveden protokol u kojem su onkolozi, stomatolozi i medicinske sestre educirali pacijenta o prevenciji i dobroj oralnoj higijeni (35).

4. ZAKLJUČAK

Multidisciplinarni način liječenja trebao bi biti jedini i najbolji način liječenja onkoloških pacijenata. Takvim načinom liječenja postigli bi se bolji rezultati liječenja i bolja kvaliteta života pacijenata za vrijeme i nakon terapije.

Doktori dentalne medicine trebali bi biti obavezan dio onkološkog tima od trenutka postavljanja dijagnoze bolesti zbog velike prevalencije akutnih i kroničnih oralnih komplikacija za vrijeme i nakon terapije. Svaki doktor dentalne medicine trebao bi biti upoznat s terapijskim postupcima malignih bolesti i njihovim nuspojavama kako bi znao na koji način pristupiti takvom pacijentu. Dužnost doktora dentalne medicine jest prevenirati i ublažiti razvoj oralnih komplikacija, educirati pacijenta o njima, sanirati usnu šupljinu prije terapije, poznavati rizik od stomatoloških postupaka za vrijeme terapije i dugoročno pratiti pacijenta nakon terapije zbog praćenja i liječenja kroničnih komplikacija i povećanog rizika od razvoja novog ili rekurentnog tumora u području usne šupljine.

5. LITERATURA

1. Bolanča A, Kusić Z, Fröbe A. Onkologija za studente dentalne medicine. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
2. Gugić D, Krajina Z, Kusić Z, Petković M, Šamija M, Vrdoljak E. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
3. Little W. James, Falace Donald, Dental management of medically compromised patients. 7th ed. St. Louis: Molsby Elsevier; 2007. 26: 433-60.
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Zagreb: Bilten br. 40; 2018. 2-8.
5. Platforma Onkologija.hr [Internet]. Zagreb: Koalicija udruga u zdravstvu; c2020. Available from www.onkologija.hr
6. Spiegelberg L, Djasim Um, van Neck Hw Wolvius EB, van der Wal KG. Hyperbaric oxygen therapy in the mangement of radiation-induced injury in the head and neck region: a review of the literature. J Oral Maxilofac. Surg; 2010. 68(8): 1732-9.
7. Sciuba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. Lancet Oncol. 2006. 7: 175-83.
8. Vissink A, Jansma J, Spijkvert FKI, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(3): 199-212.
9. Jham BC, da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. Braz J Otorhinolaryngol. 2006; 72(5): 704-8.
10. Perić M, Perković I, Brailo V. Zračenje glave i vrata i komplikacije u usnoj šupljini. Sonda. 2012;13(23):99-103.
11. Lončar Brzak B, Mravak Stipetić M. Ljestvice za procjenu oralnog mukozitisa. Medix. 2014;20(109/110):213-6.
12. Dirix P, Nuyts S. Evidence - based organ - sparing radiotherapy in head and neck cancer. Lancet Oncol. 2010;11(1):85-91.
13. Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying MTC. Assessment of post - radiotherapy salivary glands. Br J Radiol. 2011;84(1001):393–402.
14. Porter SR, Vučićević Boras V. Kserostomija: novosti. Acta Stomatol Croat. 2007;41(2):95-103.
15. Scully C, Sonis S, Diz PD. Mucosal disease series: Oral mucositis. Oral Dis. 2006;(12): 229-41.
16. Sonis ST. Pathobiology of mucositis. Semin Oncol. Nurs. 2004;20(1):11-5.

17. Vissink A, Burlage FR, Spijkvert FKI, Jansma J, Coppes RP. Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(3): 213-25.
18. Ray-Chaudhuri A, Shah K, Porter RJ. The oral management of patients who have received radiotherapy to the head and neck region. *Br Dent J*. 2013;214(8):387-93.
19. Samim F, Epstein JB, Zumsteg ZS, Ho AS, Barasch A. Oral and dental health in head and neck cancer survivors. *Cancers Head Neck*. 2016;1(1):14.
20. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J*. 2014;59(1):20-8.
21. Jawad H, Hodson NA, Nixon PJ. A reviews of dental treatment of head and neck cancer patients, before during and after radiotherapy: Part 1. *Br Dent J*. 2015;218(2):65-8.
22. Cekić-Arambašin A. Dijagnostika u oralnoj medicini. In: Cekić-Arambašin A, editor. *Oralna Medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 46-60.
23. Sennhenn-Kirchner S, Freund F, Grundmann S, Martin A, Borg-von Zepelin M, Christiansen H, et al. Dental therapy before and after radiotherapy – an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Investig*. 2009;13(2):157-64.
24. Atri R, Dhull AK, Nair V, Dhankhar R, Kaushal V. Oro dental care related to radiotherapy for head and neck cancer. *J Oral Health Comm Dent*. 2007;1(3):59-62.
25. Murdoch-Kinch CA, Zwetchkenbaum S. Dental management of the head and neck cancer patient treated with radiation therapy. *J Mich Dent Assoc*. 2011;93(7):28-37.
26. Verzak Ž, Burazin A, Černi I, Čuković-Bagić I. Fluoridi i karijes. *Medix*. 2007;13(71):155-6.
27. Tavss EA, Mellberg JR, Joziak M, Gambogi RJ, Fisher SW. Relationship between dentifrice fluoride concentration and clinical caries reduction. *Am J Dent*. 2003;16(6):369-74.
28. Yen PK. Oral complications of cancer treatment. *Geriatr Nurs*. 2004;25(6):370-1.
29. MASCC/ISOO Oral Care Study Group, International Society of Oral Oncology (ISOO). How to care for yourself before head and neck radiation begins [Internet]. Sudbury(Ontario): Northeast Cancer Centre; 2014 [updated 2016 Apr; cited 2018 Aug 12]. Available from:
http://www.mascc.org/assets/StudyGroups/oralcare/en_head_neck_beforeradiation.pdf
30. Kumar N, Brooke A, Burke M, John R, O'Donnell A, Soldani F. The Oral Management of Oncology Patients Requiring Radiotherapy, Chemotherapy and/or

Bone Marrow Transplantation – Clinical Guidelines[Internet]. London: The Royal College of Surgeons of England/The British Society for Disability and Oral Health; 2016 [updated 2012;cited 2018Aug12]. Available from: <https://www.rcseng.ac.uk/dentalfaculties/fds/publicationsguidelines/clinical-guidelines/>.

31. Topić B. Prevencija i liječenje oralnih komplikacija radio(kemo)terapije u području glave i vrata. Zbornik radova: međunarodni simpozij. 2016;47:133-50.
32. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje. 1. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 658 p
33. Alajbeg I. Stomatolog u onkološkom timu za glavu i vrat. In: Topić B. Interdisciplinarnost u dijagnozi i terapiji premalignih i malignih lezija oralnih sluznica: knjiga 47. Sarajevo: ANUBiH CLXV; 2016. p. 151-61.
34. Alajbeg I, Pastorčić Grgić M, Gršić K, Andabak-Rogulj A, Stubljar B, Tomičević T. Strategies for prevention and treatment of head and neck radiotherapy complications – our experiences. Book of Abstracts of the 1st International Congress on head and neck tumors; 19-22 October 2011; Zagreb, Hrvatska.
35. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. Cancer Treat Rev. 2018;69:177-87.

6. ŽIVOTOPIS

Martina Balta rođena je 27. 4. 1995. u Rijeci. Nakon osnovne škole upisala je opću gimnaziju u Srednjoj školi Mate Balote u Poreču. Nakon završene srednje škole upisala je integrirani preddiplomski i diplomski studij Dentalne medicine Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studiranja veliki dio vremena asistirala je u stomatološkim ordinacijama (Poliklinika Zubović, Dental centar Dadić, ordinacija profesora Darka Božića) gdje je stekla mnoga znanja o struci. Tijekom studiranja bila je aktivni član Studentskih sekcija, udruženja studenata koji su dobrovoljno organizirali sastanke tijekom cijele godine i međusobno si prenosili stečeno znanje. Glavni projekt Studentskih sekcija jest organizacija međunarodnog Simpozija studenata dentalne medicine na kojem su studenti Dentalne medicine u Zagrebu glavni organizatori, predavači i voditelji radionica uz mentorstvo fakultetskih nastavnika. Godine 2019. bila je predsjednica organizacijskog odbora 4. Simpozija studenata Dentalne medicine i višegodišnja je voditeljica Studentske sekcije za bazične znanosti.