



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



Miloš Z. Stojanović

**KOMPARATIVNA ANALIZA
NUTRITIVNOG STATUSA I KVALITETA ŽIVOTA
KOD PACIJENATA SA ORALNIM KARCINOMOM
SA I BEZ SUPORTIVNE TERAPIJE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2024.



UNIVERSITY OF NIŠ
FACULTY OF MEDICINE



Miloš Z. Stojanović

**COMPARATIVE ANALYSIS OF
THE NUTRITIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE
IN PATIENTS WITH ORAL CARCINOMA
WITH OR WITHOUT SUPPORTIVE THERAPY**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2024.

Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:	Prof. dr Dragan Krasić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu
Naslov:	KOMPARATIVNA ANALIZA NUTRITIVNOG STATUSA I KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA ORALNIM KARCINOMOM SA I BEZ SUPORTIVNE TERAPIJE
Rezime:	Pacijenti sa oralnim karcinomom u većini slučajeva, još u trenutku prvog pregleda već imaju određeni stepen poremećaja nutritivnog statusa i gubitka telesne mase. Dodatna hirurška i hemio radijaciona terapija dovode do promene nutritivnog statusa i smanjenog unosa makro i mikro nutrijenata. Sve to dovodi do smanjenja uspešnosti onkološke terapije i duže hospitalizacije. Zato pravovremeno prepoznavanje stanja malnutricije i njeno sprečavanje predstavlja važan deo protokola lečenja pacijenata sa oralnim karcinomom. Zbog svega navedenog ova vrsta problema zaslužuje posebnu kliničku pažnju i interdisciplinarni pristup u lečenju. Cilj ovog istraživanja je bio da se izvrši procena rezultata nutritivnog statusa i kvaliteta života pacijenata sa oralnim karcinomom sa suportivnom terapijom i bez nje i da se, shodno cilju, usvoji metodologija analize nutritivnog statusa i izrade individualnog plana suportivne terapije i plana ishrane. Takođe, i da se uporede rezultati nutritivnog statusa i kvaliteta života kod pacijenata sa i bez suportivne terapije u odnosu na: vrednosti bodi mas indeksa (BMI), serumskog albumina, prognostičkog nutricionog indeksa (PNI), nutricionog risk indeksa (NRI), učestalosti malnutricije, kvaliteta života u obe grupe u smislu sposobnosti gutanja, govora, bola, ukusa i dr. Istraživanje je sprovedeno u Službi za maksilofacijalnu hirurgiju Klinike za dentalnu medicinu Niš. Ovo istraživanje je uključilo 50 bolesnika sa oralnim karcinomom. Kod 25 ispitanika korišćena je nutritivno suportivna terapija kao dopuna standardnom higijensko dijetetskom režimu ishrane za vreme hirurško-onkološkog tretmana, a 25 bolesnika je bilo na standardnom higijensko dijetetskom režimu ishrane bez suportivne terapije. Poređenje vrednosti ispitivanih parametara između grupa vršeno je odgovarajućim statističkim testovima. Rezultati ove doktorske disertacije imaju veliki značaj i primenljivost u smislu korišćenja terapijskih modaliteta u analizi nutritivnog statusa i kvaliteta života i značaja primene suportivne terapije kod pacijenata sa oralnim karcinomom. Standardizacijom parametara analize nutritivnog statusa i kvaliteta života smanjuje prosečno vreme analize istog. BMI, NRI i PNI su tri najvažnija parametra analize nutritivnog statusa. Rezultati ove studije ukazuju da primena suportivne terapije značajno poboljšava nutritivni status, sprečava nastanak malnutricije i sledstvenih komplikacija. Takođe primena iste dovodi i do poboljšanja kvaliteta života kod pacijenata sa oralnim karcinomom.

Naučna oblast: Naučna disciplina:	Medicinske nauke
	Kliničke medicinske nauke, Maksilofacijalna hirurgija
Ključne reči:	Oralni karcinom, nutritivni status, suportivna terapija, bodi mas indeks, nutritivni risk indeks, serumski albumin, kvalitet života
UDK:	616.31-006.6:613(043.3)
CERIF klasifikacija:	B 600
Tip licence Kreativne zajednice:	CC BY-NC-ND

Data on Doctoral Dissertation

Doctoral Supervisor:	Prof. Dr. Dragan Krasić , Full professor of Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, University of Niš
Title:	COMPARATIVE ANALYSIS OF THE NUTRITIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ORAL CARCINOMA WITH OR WITHOUT SUPPORTIVE THERAPY
Abstract:	Patients with oral cancer, in most cases, already have a certain degree of nutritional status disorder and body mass loss at the time of their first examination. Additional surgical and chemoradiation therapy lead to changes in nutritional status and reduced intake of macro and micronutrients. This all leads to reduced effectiveness of oncological therapy and longer hospitalization. Therefore, timely recognition of malnutrition and its prevention is an important part of the treatment protocol for patients with oral cancer. Given all the above, this type of problem deserves special clinical attention and an interdisciplinary approach to treatment. The aim of this research was to evaluate the results of nutritional status and quality of life in patients with oral cancer with or without supportive therapy, and to adopt a methodology for analyzing nutritional status and creating an individual plan of supportive therapy and dietary plan. Additionally, to compare the results of nutritional status and quality of life in patients with or without supportive therapy in relation to: body mass index (BMI), serum albumin, prognostic nutritional index (PNI), nutritional risk index (NRI), frequency of malnutrition and quality of life in both groups in terms of swallowing ability, speech, pain, taste, etc. The research was conducted in the Maxillofacial Surgery Service of the Clinic for Dental Medicine Niš. This study included 50 patients with oral cancer. In 25 respondents, nutritional supportive therapy was used as a supplement to the standard hygienic-dietary regime during surgical-oncological treatment, and 25 patients were on a standard hygienic-dietary regime without supportive therapy. Appropriate statistical tests were utilized for comparison of the tested parameter values between the groups. The results of this doctoral dissertation have great significance and applicability in terms of using therapeutic modalities in the analysis of nutritional status and quality of life, and the importance of applying supportive therapy in patients with oral cancer. Standardizing parameters for analyzing nutritional status and quality of life reduces the average time for their analysis. BMI, NRI, and PNI are the three most important parameters for analyzing nutritional status. The results of this study indicate that the application of supportive therapy significantly improves nutritional status, prevents the occurrence of malnutrition and subsequent complications. It also improves the quality of life in patients with oral cancer.

Scientific Field:	Medical Sciences
Scientific Discipline:	Clinical Medical Sciences, Maxillofacial Surgery
Key Words:	Oral Carcinoma, nutritional status, body mass index, serum albumin, nutritional risk index, quality of life
UDC:	616.31-006.6:613(043.3)
CERIF Classification:	B 600
Creative Commons License Type:	CC BY-NC-ND

SADRŽAJ

1. UVOD	12
2. USNA DUPLJA ILI ORALNA ŠUPLJINA.....	15
2.1. ANATOMIJA	15
2.2. EMBRIOLOGIJA	18
3. ORALNI KARCINOM (OK).....	20
4. NUTRITIVNA ANALIZA I KVALITET ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA OK.....	34
4.1. NUTRITIVNE POTREBE.....	37
4.2. ANALIZA NUTRITIVNOG STATUSA.....	40
4.3. ANALIZA KVALITETA ŽIVOTA	44
5. CILJ ISTRAŽIVANJA	46
5.1. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA.....	46
6. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA.....	47
7. REZULTATI.....	50
7.1. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE.....	50
7.2. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE U ODNOSU NA ISPITIVANE GRUPE	56
7.3. REZULTATI U ODNOSU NA POTHRANJENOST	64
7.4. POVEZANOST VREDNOSTI NUTRITIVNIH PARAMETARA NAKON OPERACIJE SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM PARAMETRIMA	65
7.5. UČESTALOST KOMPLIKACIJA	67

8. DISKUSIJA.....	69
8.1. ANALIZA PARAMETARA NUTRITIVNOG STATUSA	69
8.2. KVALITET ŽIVOTA	75
8.3. DEMOGRAFSKI PODACI.....	79
8.4. SUPORTIVNA TERAPIJA.....	81
8.5. POTHRANJENOST	85
8.6. KOMPLIKACIJE.....	90
 9. ZAKLJUČAK	 91
 10. LITERATURA	 93
 11. BIOGRAFIJA AUTORA.....	 115

Svojoj porodici
uz neizmernu zahvalnost na bezuslovnoj podršci,
odricanju i razumevanju tokom svih ovih godina

Z a h v a l n i c a

izuzetnim ljudima koji su sve vreme bili sa mnom na ovom putu

*Najveću zahvalnost iskazujem svom mentoru
prof. dr Draganu Krasiću
na nesebičnoj pomoći i korisnim savetima prilikom koncipiranja,
pisanja i kritičke revizije ove doktorske disertacije*

*Veliko hvala na svakodnevnoj podršci i pomoći
u toku izrade doktorske disertacije
medicinskom osoblju odeljenja za Maksilofacijalnu hirurgiju
Klinike za dentalnu medicinu Niš.*

Miloš Stojanović

Skraćenice

BMI	– indeks telesne mase (Body Mass Index)
HPV	– humani papiloma virus
NRI	– indeks nutritivnog rizika (Nutrition Risk Index)
OK	– oralni karcinom (planocelularni karcinom usne duplje)
PNI	– prognostički nutritivni indeks
QoL	– kvalitet života (Quality of Life)
SA	– serumski albumin (vrednost albumina u serumu)

1. UVOD

Oralni karcinom (OK) od svih malignih tumora glave i vrata ima najveću učestalost, koja konstantno raste, posebno u razvijenim zemljama (1). Prognoza OK je nepredvidiva, čije petogodišnje preživljavanje manje ili oko 50%. Obzirom na virusnu etiologiju razlikujemo dve vrste OK i to: u vezi ili ne sa oralnim humanim papiloma virusom (HPV-infekcija) (2). Prvi tip povezan sa HPV-om, a drugi ne-povezan sa HPV-om. U drugoj grupi se kao etiološki faktori navode uglavnom pušenje duvana i upotreba alkohola. Najnovija istraživanja ističu da je genetska osnova najdominantnija u etiopatogenezi OK. Još uvek, kao i u većini malignih stanja ne zna se tačni uzročnik nastanka istog. Dijagnoza OK se postavlja na osnovu rezultata biopsije zahvaćenog tkiva i patohistološke analize. Najveći broj pripada planocelularnom karcinomu. Terapijski protokol lečenja podrazumeva hirurški tretman, radioterapiju, hemoterapiju ili kombinaciju ovih terapija (3). Pod hirurškim tretmanom podrazumevamo ablaciju tumora sa sledstvenom limfadenektomijom drenažnog područja i eventualnom rekonstrukcijom defekta.

Najveći broj pacijenata sa OK se javljaju u odmakloj fazi bolesti i već pri prvom kliničkom pregledu imaju određeni stepen poremećaja nutritivnog statusa i gubitka težine. To je uslovljeno anatomskom lokalizacijom i veličinom tumorskog procesa, sa narušenim u prvom redu, funkcijama gutanja i žvakanja. Kao posledica toga skoro polovina pacijenata sa OK ima određeni stepen pothranjenosti u trenutku prvog pregleda (4). Mnoga istraživanja su pronašle uzročno-posledičnu vezu pothranjenosti i stope preživljavanja (5). Iz svega navedenog, tumorski proces i hirurško-onkološka terapija, kao standardni tretmanski protokol lečenja OK, dovode do uvećanja pothranjenosti sa gubitkom telesne mase i albumina (6). Kao krajnji rezultat imamo pogoršanje nutritivnog statusa, pad imuniteta i povećanje incidence posttretmanskih komplikacija (7). U neposrednom postoperativnom toku, zatim za vreme i nakon hemioiradijacione terapije imaju smanjeni unos mikro i makronutritijenata, sa sledstvenim i kalorijskim deficitom. Kao jedan od osnovnih zadataka terapeuta je i prevencija toga, i nadoknada istih. To podrazumeva uvođenje suportivno nutritivne terapije. Pregledom dostupne literature ne postoje jedinstveni protokoli analize nutritivnog statusa pacijenata sa OK, kao i algoritmi suportivne terapije. Kao i većina onkoloških pacijenata, pacijenti sa OK, imaju poremećen kvalitet života (Quality of Life – QoL) pri prvom pregledu. U prvom redu to se odnosi na otežano gutanje, govora, žvakanje i prisustvo bola (8). Pored ovih simptoma navode se i kserostomija, bol,

poremećaj ukusa i dr. Sledstveni hirurško-onkološki tretman dovodi do ponovnog pada ovih parametara kvaliteta života. Dobar deo pacijenata se žali i na psihogene i emocionalne probleme. Iz svega navedenog možemo zaključiti da jedino multidisciplinarnim pristupom dobijamo optimalan postoperativni oporavak sa pozitivnim ishodom hirurško-onkološki tretiranih pacijenata. Takođe, prehirurške nutricionističke analize i posthirurška nutritivna suportivna terapija pokazuju neophodnost integrisanja u standardni protokol lečenja pacijenata sa OK. Tim sastavljen od hirurga, onkologa, anesteziologa, nutricioniste, psihologa treba da bude deo svakog onkološkog centra, kako kod nas, tako i u inostranstvu.

Od svih onkoloških pacijenata, populacija pacijenata sa OK, je posebno vulnerabilna usled prisustva tumora, što najčešće dovodi do poteškoća u ishrani, kako pre tako i posle hirurško-onkološkog lečenja. Sve ovo rezultira, povećanjem rizika od pothranjenosti, što predstavlja dodatni faktor rizika za uspešan oporavak, jer izaziva podložnost infekcijama i komplikacijama tokom lečenja. Problem pothranjenosti kod pacijenata obolelih OK neadekvatno je sagledan i obrađen u našim kliničkim ustanovama, a metaboličke promene koje nastaju usled pothranjenosti se često ne leče na odgovarajući način. Rezultat poremećaja ishrane uzrokuje gubitak težine i mišićne mase, aktivacije kataboličkog metaboličkog stanja što sve zajedno povećava rizik od postoperativnih komplikacija i produženo vreme oporavka (9). Sveobuhvatno u izboru tretmana treba uzeti u obzir i lične osobine pacijenata, smanjen kvalitet života, psihičko stanje ovih pacijenata i strah za budućnost, koji značajno utiču na proces oporavka.

Brojna istraživanja su iznela da su najčešće korišćeni parametri procene nutritivnog statusa kod onkoloških pacijenata indeks telesne mase (BMI) i serumski albumin (SA), uključujući pacijente sa OK, karcinomom rektuma i drugim (10). U novijim studijama predložena su sledeća dva nova parametra: prognostički nutritivni indeks (PNI) i indeks nutritivnog rizika (NRI). PNI kombinuje SA sa brojem limfocita, dok NRI kombinuje telesnu masu, visinu i SA (11,12). Generalno ne postoji široki konsenzus oko najpodesnijih parametara analize nutritivnog statusa kod pacijenata sa OK. Neka istraživanja predlažu i neke druge parametra za analizu nutritivnog statusa (13). Ove parametre smo dobijali pri kliničkom pregledu i pripremi pacijenata za hirurško-onkološki tretman uz određivanje vitalnih parametara (telesna masa, visina) i uzorkovane krvi.

U našem monocentričnom istraživanju smo komparirali status uhranjenosti i kvalitet života kod 50 pacijenata sa oralnim karcinomom, pre i posle hirurško onkološkog tretmana, koji su bili sa i bez suportivne nutritivne terapije. Jedan od ciljeva istraživanja je bio da se utvrde najpogodniji parametri za analizu nutritivnog statusa sa ciljem kliničke upotrebe i da se uvidi

neophodnost suportivne terapije. Pored ovoga, cilj je bio i ispitivanje učestalosti pothranjenosti i stepena promene parametara kvaliteta života, pre svega gutanja, govora i bola, pre i posle tretmana u obe grupe, kao i utvrđivanje povezanosti nutritivnog statusa i posttretmanskih komplikacija.

2. USNA DUPLJA ILI ORALNA ŠUPLJINA

2.1. ANATOMIJA

Oralna duplja je jedna od telesnih duplji i predstavlja početni deo digestivnog trakta. Glavne funkcije su u pripremi hrane, žvakanju, govoru, disanju, anatomskej potpori lica i dr. Veličina i oblik usne duplje se menjaju sa godinama uslovljeni prisustvom zuba i okolnih anatomskih struktura, kako koštanih tako i mekotkivnih. Površina je prekrivena pločastoslojevitim epitelom bez orožavanja digestivnog tipa. u usnu duplju se izlivaju velike i male pljuvačne žlezde, produkujući salivu, koja ima višestruku suportivnu ulogu u funkcijama oralne duplje. U anatomsom smislu oralna duplja je podeljena u predvorje ili vestibulum i usna duplja u pravom smislu reči ili *cavitas oris propria*. Predvorje ili vestibulum je polukružni prostor ograničen usnama i obrazima sa prednje strane i zubnim lukovima i alveolarnim grebenima prekrivenih gingivom, sa zadnje strane. Usna duplja u pravom smislu reči je smeštena u posteriornom delu, prostirući se od zubnih lukova do ždrelnog suženja, preko koga se graniči sa oralnim spratom ždrela. Komunikacija između ovih delova se odigrava preko retromolarnog prostora i interdentalnih prostora. Najveći deo ispunjava jezik. Ždrelna suženje se ograničeno odozgo granicom tvrdog i mekog nepca, bočno nepčano ždrelnim lukovima i inferiorno terminalnim sulkusom jezika. U funkcionalnom smislu na nivou istmusa prestaje voljna faza gutanja i počinje refleksna faza.

U smislu inervacije mišića oralne duplje za volje pokrete ona dolazi od grana facijalnog nerva, hipoglosnog nerva i motornog korena trigeminalnog nerva. izuzetak od svih Mišića jezika koji nije inervisan od hipoglosni nerva je palatoglosni mišić, koji je inervisan od faringealnog pleksusa i funkcionalno pripada farinksu.

Oralna duplja je sa prednje strane oivičena usnama. One predstavljaju sluzokožno mišićni organ, formiraju otvor preko koga oralna duplja komunicira sa spoljnom sredinom. Najveći deo usana sačinjava m. *orbicularis oris* i još desetak radijalno raspoređenih mimičnih mišića oko njega, koji omogućavaju pokrete usana i regulatornu ulogu otvaranja i zatvaranja usnog otvora. U histološkom smislu usne su spolja prekrivene kožom, a unutra sluzokožom. Granica prelaska je definisana kao *vermilion*. Uglovi usana predstavljeni su komisurama i definisani spojem gornje i donje usne. Na sredini spojene strane gornje usne se nalazi vertikalni brazdasti nabor označen kao *filtrum*, sa lučnom granicom ka *vermilionu*, koju označavao kao *Kupidonov luk*.

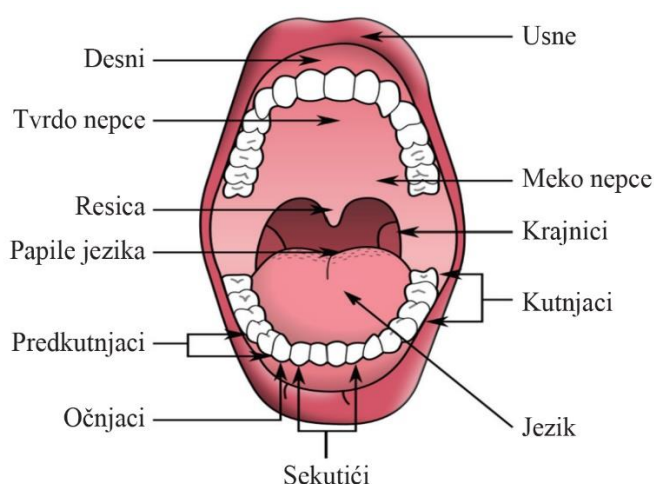
Sluzokoža je nekeratinizirajući pločasto slojevitog tipa, veoma tanka i intimno pripojena za mišićni sloj preko podsluzokožnog sloja. U podsluzokožnom sloju su smeštene male pljuvačne žlezde, koje se otvaraju na površini sluzokože na usnoj duplji. Pripadaju mukoznom tipu žlezdi i inervisani su senzornim vlaknima od n.mandibularisa, i motornim od grana facijalnog nerva. Glavni arterijski krvni sudovi usana su gornja i donja labijalna arterija, koje su grane facijalne arterije i prate ih istoimeni venski sudovi. Venska drenaža donje usne se vrši u submentalne limfne noduse, a gornje u obrazne i submandibularne limfne noduse. Na sredini mukozne strane obe usne nalazi se sluzokožna duplikatura, koju označavamo kao labijalni frenulum.

Usne zajedno sa obraznom sluzokožom sačinjavaju prednje i spoljne zidove predvorja ili vestibuluma. Sa zadnje strane vestibulum je ograničen zubnim lukovima i alveolarnim delovima vilica, dok se spoj na gornjem i donjem delu vestibuluma označava kao gornji i donji svod, ili forniks. Alveolarni nastavci su prekriveni gingivom, dok je obrazni prostor prekriven istom mukozom kao i usne. Na sredini obraznog prostora u visini gornjeg prvog molara se nalazi Stenonova papila, a iza nje se prostire Stenonov kanal, preko koga se izlučuje sadržaj parotidne žlezde. Najveći deo obraznog predela sačinjava obrazni mišić sa svojom fascijom, uz pripoje okolnih mimičnih mišića. Motorna inervacija ide od facijalnog nerva, a senzorna od grana donjeviličnog i gornjeviličnog nerva. Arterijski sudovi su grane facijalne arterije, praćene istoimenim venskim sudovima. Limfna drenaža se vrši u podvilične limfne noduse.

Najveći deo usne duplje je ispunjen sluzokožno mišićnim organom, jezikom. Sastoji se od tela, korena i vrha, koji se spajaju na bočnim ivicama, odvajajući ventralnu i dorzalnu stranu. Prednje 2/3 trećine pripadaju oralnoj duplji, a zadnja 1/3 orofarinksu sa granicom predstavljenom terminalnim sulkusom. Ispred sredine ovih sulkusa nalazi se foramen cekum, koji predstavlja ostatak tireoglosalnog duktusa. Na mukozi dorzalne strane nalaze se brojne papile, sa senzornom inervacijom i imaju ulogu prenošenja nadražaja čula ukusa. Sluzokoža na dorzalnoj strani i vrhu jezika je deblja i izbrazdana, dok se na ventralnoj strani polako istanjuje i bez jasne granice prebacuje na pod usta. Najveći deo strukture jezika građen je od mišića. Svi mišići su podeljeni prema pripoju na unutrašnje (pripajaju na dubokoj strani mukoze i fibroznom skeletu jezika) i spoljne koji se pripajaju i na okolnim kostima. Njihova uloga je u promeni oblika i veličine jezika, kojima on ostvaruje ulogu u procesima žvakanja, gutanja, govora i dr. Arterijska krv dolazi dominantno preko jezične arterije i sa manjim udelom grana facijalne i ascedentne faringealne arterije. Venska drenaža prati istoimene arterijske sudove ulivajući se u duboku jugularnu venu. Limfna drenaža je kompleksna i sačinjena od površnog i dubokog spleta. Površni se pruža od vrha do papila cirkumvalata i drenira se u duboki. Duboki je podeljen u 3

podgrupe i svaka se drenira u limfne noduse I, II i III grupe. Motorna inervacija dolazi od hipoglosnog nerva, osim palatoglosnog mišića koji je inervisan od faringealnog plexusa. Senzorna inervacija prednje 2/3 dolazi od jezičnog nerva, a zadnja 1/3 od glosofaringealnog nerva. Horda timpani prenosi nadražaje čula ukusa iz papila (14).

Pod usta je potkovičastog oblika, i leži ispod jezika i oivičen je bočno i napred unutrašnjom stranom tela donje vilice. Najbitnije anatomske strukture smeštene u njemu su podjezična žlezda, izvodni kanal podvilične žlezde i jezični nervi. Središnji deo zauzima duplikatura sluzokože koja povezuje pod usta sa ventralnom stranom jezika. Sa obe strane iste se nalaze submandibularne papile preko kojih se otvara istoimeni kanal do odgovarajuće žlezde. U histološkoj građi pod usta je najpre prekriven tankim slojem pločastoslojevite mukoze, sa sledstvenim podsluzokožnim slojem u kome su smeštene i male pljuvačne žlezde. Ispod njega se nalaze mišići poda usta, od kojih je najveći milohioidni mišić. Oni zajedno sačinjavaju milohioidnu dijafragmu i odvajaju oralnu duplju od vrata. Preko poda usta se izliva saliva iz podjezične i podvilične žlezde, a takođe i malih pljuvačnih žlezdi. U distalnom delu pod usta je u bliskom odnosu sa podviličnom žlezdom, smeštenoj u svojoj loži. Od nervnih struktura jedna od najbitnijih je jezični nerv ili lingvalis, kao grana donjeviličnog nerva, ulazi u predeo poda usta preko milohioideusa i spolja od hipoglosnog nerva. U najbližem odnosu sa mandibulom je u nivou trećeg molara zatim nastavlja površnije i završava se multiplim granama inervišući sluzokožu jezika, poda usta i gingivu donjih zuba sa zadnje strane. Osim njega treba napomenuti, da pošto ukrsti Vartonov kanal, ispod prolazi i hipoglosni nerv. Na medijalnom delu od ovih struktura prolazi glosofaringealni nerv i jezična arterija (15).



Slika 1. Usna duplja

Izvor: https://bio.libretexts.org/Courses/West_Hills_College_-_Lemoore/Human_Anatomy_Laboratory_Manual_%28Hartline%29/20%3A_Digestive_System/20.04%3A_Oral_Cavity,
modifikovano u skladu sa CC BY-NC-SA

Krov usne duplje sačinjava tvrdo nepce. On odvaja oralnu duplju od nosne duplje. Ograničen je napred i bočno zubima i alveolarnim nastavcima gornjih vilica, a pozadi se nastavlja u meko nepce. Od anatomskih struktura treba pomenuti sledeće: na srednjoj liniji se nalazi u prednjem delu nazopalatinalna papila od koje se pruža istoimeni kanala sa istoimenim neurovaskularnim snopom. U zadnjem delu tvrdo nepce sadrži neurovaskularni snop velikih i malih nepčanih struktura, koje izlaze kroz istoimene koštane otvore. Prednji deo tvrdog nepca koji sadrži incizive se naziva premaksila, i ima poseban embriološki značaj. U histološkom smislu tvrdo nepce prekriven je zadebljalim slojem oralne sluzokože, sa oskudnim podsluzokožnim slojem intimno sraslim za periost koštanih struktura. Senzitivna inervacija ide preko nepčanih nerava, gde prednji deo do nivo očnjaka ide preko nazopalatinalnog nerva, zadnji preko velikog nepčanog nerva, a predeo mekog nepca i uvule preko malih nepčanih nerava. Vaskularna peteljka ide preko nazopalatinalne i velike nepčane arterije, koje su grane gornjevilične arterije. Limfna drenaža ide u limfne noduse nivoa I, II i III (14,15,16).

2.2. EMBRIOLOGIJA

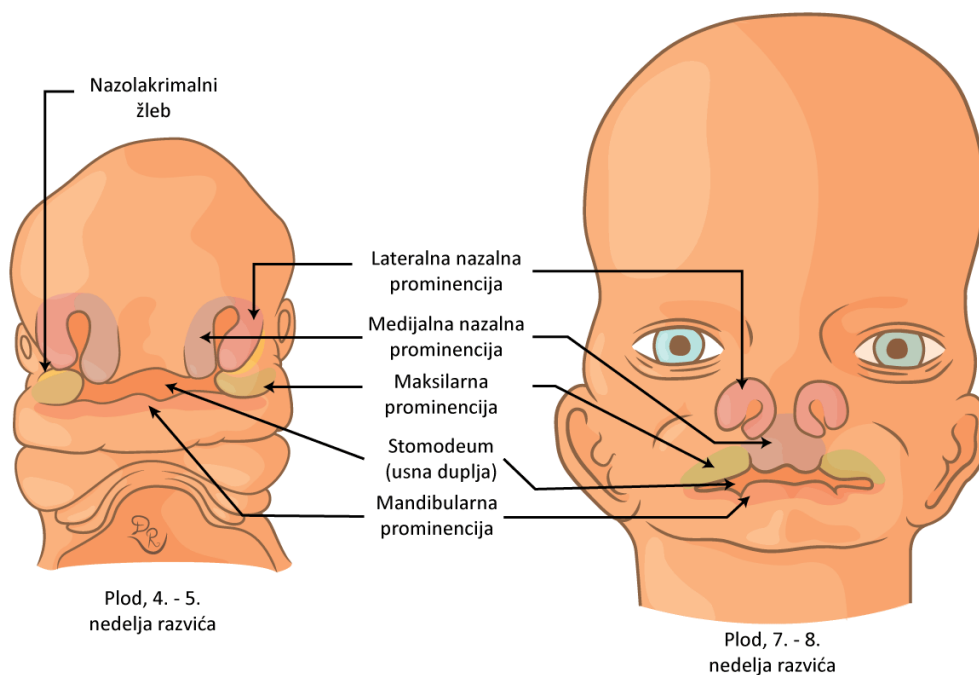
Razviću usne duplje prethodi razvoj privremenog faringealnog sistema u 3. i 4. nedelji razvića i to u predelu glave i vrata budućeg embriona. U procesu nastanka ovog sistema ćelije nervnog grebena i to sa cefaličnog dela migriraju ka ovom predelu, mešaju se sa mezenhimalnom ćelijama. Sve to dovodi do razvitka frontonazalnog pupoljka u smeru ka frontalnoj regiji, i faringealnog sistema koji je usmeren ka predelu lica i vrata (17). Faringealni sistem formiraju 5 pari paralelnih valjkastih ispupčenja, nazvanih faringealni lukovi. Spolja su spojeni plitkim faringealnim usecima. Sa unutrašnje strane ka primitivnom crevu su odvojeni faringealnim špagovima. Spoljna površina lukova je prekrivena ektodermom, a unutrašnja ektodermom. Izuzetak je prvi faringealni luk, koji je i sa unutrašnje strane obložen ektodermom, i od njega se formira usna duplja. U središnjem delu lukova je smešten mezoderm. U svakom luku se formira po jedna hrskavica, od koje se razvijaju kosti i hrskavice odgovarajućeg regiona. Pored hrskavice nastaje aortni luk, moždani živac sa mišićima i vezivnim tkivom tog regiona.

U 3. nedelji intrauterinog života počinje razviće stomatodeuma – primitivne usne duplje. Inicijalno se ektoderm uvlači u nivou buko-faringealne membrane, i sve to rezultira formiranjem dvoslojne orofaringealne membrane, koja nestaje 26. dana i uspostavlja se komunikacija primitivne usne duplje i creva. Lice se razvija od 4. do 10. nedelje razvića. i to rastom i spajanjem 5 pupoljaka i to frontonazalnog od koga nastaju čelo, nos i srednja trećina usne, dva gornjevilična od kojih nastaju obrazi i spoljnje trećine gornje usne i dva donjevilična od kojih

nastaju donja usna i brada. U 4. nedelji od prvih faringealnih lukova se formiraju gornjevilični i donjevilični pupoljci. Rast pupoljaka se odvija proliferacijom mezenhima. Gornjevilični pupoljci se nalaze na bočnim stranama stomatodeuma, a donjevilični ispod istog.

Krajem 4. nedelje nastaju dva ovalna zadebljanja na ektodermu čeononosnog nastavka, nosne plakode. U 5. nedelji iz istih se proliferacijom mezenhima dolazi do formiranja nosnih produžetaka, spoljnih i unutrašnjih a između njih nastaju nosne jamice. U 5. nedelji nestaje orofaringealna membrana i stvara se embrionalna usna duplja. U 6. nedelji lice se razvija kao celina. Spajanjem unutrašnjih nosnih produžetaka nastaje intermaksilarni segment, od koga nastaje srednja trećina gornje usne i primarno nepce. Gornjevilični produžeci rastu ka sredini i spajanjem nastaju ostatak gornje usne i obrazi. Spajanjem sa donjeviličnim nastaje usni otvor.

Jezik se formira sinhronizovanom interakcijom pupoljaka prva 4 faringealna luka. Pred kraj 4. nedelje na unutrašnjem delu prvog faringealnog luka se pojavljuje tuberkulum impar, ili središnji pupoljak jezika. Zatim se u sledećoj nedelji formiraju još dva bočna pupoljka jezika, i spajaju se sa središnjim i formiraju prednje dve trećine jezika. Zadnja trećina jezika se formira od kopule, na unutrašnjem delu 2. faringealnog luka. Zatim sa 3. i 4. proliferišu još dva pupoljka koji formiraju hipofaringealno uzdignuće, i sa kupulom formiraju zadnje dve trećine jezika. Granica između dve embriološka dela predstavljena je sulkus terminalisom. Svi mišići jezika su mezodermalnog porekla, papile se razvijaju tek u 8. nedelji embrionalnog razvoja (17).

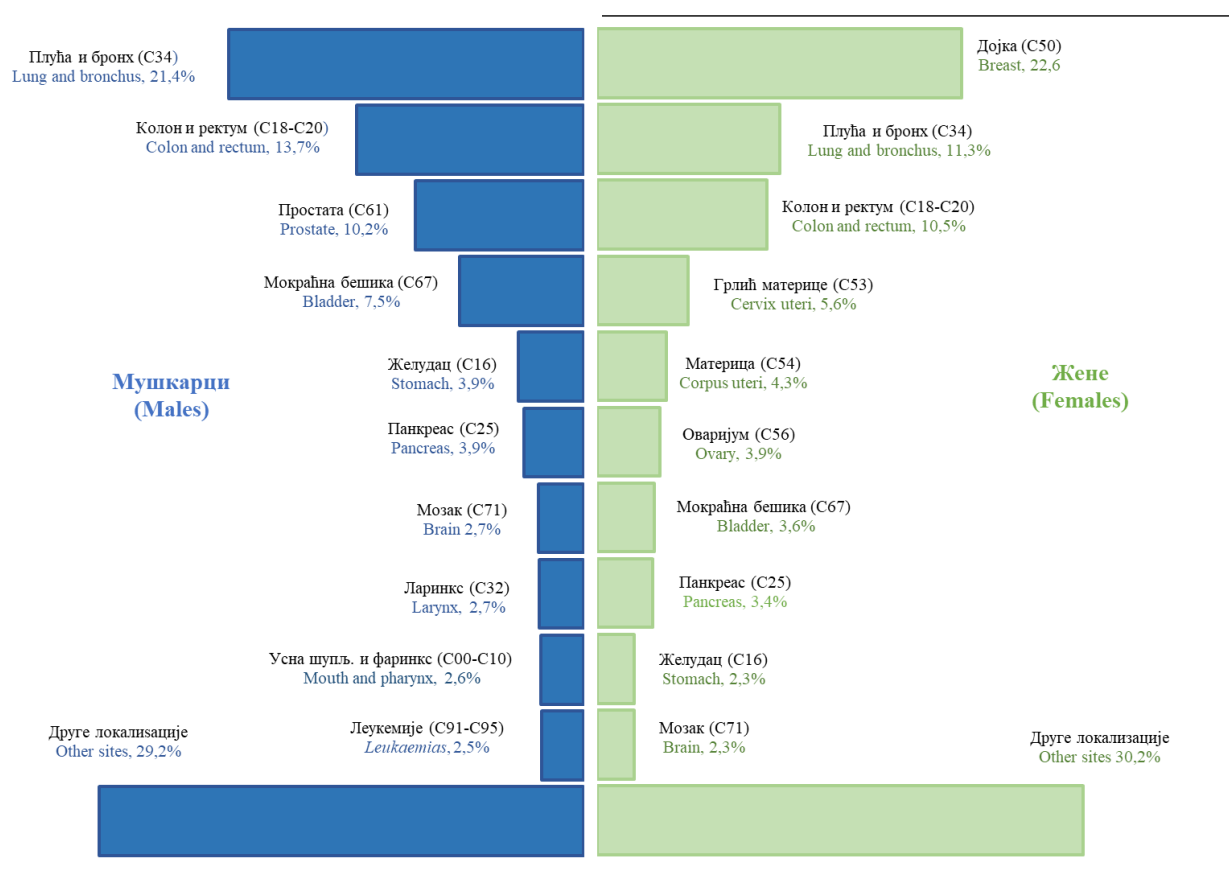


Slika 2. Razviće lica

Izvor: <https://www.fascija.com/specijalna-embriologija/razvice-lica-od-pupoljaka-do-definitivnih-struktura/>

3. ORALNI KARCINOM (OK)

Oralni karcinom predstavlja kompleksno oboljenje, koje u osnovi ima i genetsku komponentu i uticaj okolnih faktora sa visokom stopom smrtnosti, kako kod nas tako i u svetu (18). Oralni karcinom pripada grupi karcinoma glave i vrata, i po smrtnosti je na sedmom mestu u svetu (19). Najveća učestalost se beleži u Karipskom području, jugoistočnoj i istočnoj Aziji te i u nekim evropskim zemljama. U regionu u Hrvatskoj je registrovano preko 900 novoobolelih (20). U Srbiji prema podacima BATUTA novoregistrovanih u prethodnih godinama preko 600 pacijenata godišnje.



Grafikon 1. Vodeće lokalizacije u obolevanju od raka prema polu,
Republika Srbija, 2020. godina

Tabela 1. Broj novoobolelih slučajeva od raka, prema primarnoj lokalizaciji, uzrastu i polu, Republika Srbija, 2020. godina

МКБ-10		ПОЛ		УЗРАСТ (Age)																
		Укупно																		
(ICD-10)	Примарна локализација 75+	SEX %	(All)	0-	5-	10-	15-	20-	25-	30-	35-	40-	45-	50-	55-	60-	65-	70-		
Primary site Шифра (Code)		M (Male) 4566		22110	50	41	47	68	81	101	174	236	390	658	1101	1922	3223	4820	4632	100%
Укупно (All)		J (Female) 3505		19309	32	39	37	73	68	107	222	416	621	969	1357	1990	2825	3718	3330	
C00	Усна	M	39	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	3	4	6	8	14	0.2%	
	Lip	J	30	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2	5	12	7	0.2%	
C01 11	Језик, корен 0.2% Base of tongue 3	M	40			0	0	0	1		0	0	0	1	1	1	7	9	6	3
		J	10			0	0	0	0		0	0	0	0	2	0	1	1	3	
C02	Језик, други делови	M	101	0	0	0	0	0	2	1	6	6	13	11	21	15	12	14	0.5%	
	Tongue, other & unspecified parts	J	40	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3	2	6	6	9	11	0.2%	
C03 9	Десни 0.1% Gum 0	M	19			0	0	0	0		0	0	0	1	2	1	0	1	3	2
		J	7			0	0	0	0		0	0	0	0	1	0	0	4	0	2
C04	Под уста	M	54	0	0	0	0	0	0	0	2	1	6	9	14	11	5	6	0.2%	
	Floor of mouth	J	13	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	3	4	0.1%	
C05 5	Непце 0.1% Palate 4	M	26			0	0	0	0		0	0	0	0	1	3	6	6	5	
		J	18			0	0	0	0		0	0	0	0	1	0	2	4	3	4
C06	Уста, други делови	M	55	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	6	8	15	16	6	0.2%	
	Mouth, other & unspecified parts	J	28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	0	9	5	9	0.1%	
C07	Паротидна жлезда	M	42			0	0	0	0		1	0	0	1	0	2	1	7	9	
	Parotid gland	J	28			0	0	0	0		0	0	0	1	2	0	8	2	4	5
C08	Пљувачна жлезда	M	33	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	8	9	12	0.1%	
	Other & unspec. major salivary gl.	J	17	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	3	5	5	0.1%	
C09 7	Крајник 0.3% Tonsil 6	M	63			0	0	0	0		0	0	1	2	5	4	8	12	13	11
		J	16			0	0	0	0		0	0	0	1	0	0	1	2	3	3
C10	Орофарингс	M	94	0	0	0	0	0	0	2	1	3	8	11	20	17	18	14	0.4%	
	Oropharynx	J	27	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	2	4	7	6	3	0.1%	
C11 14	Насофарингс 0.3% Nasopharynx 5	M	68			0	0	0	0		1	2	0	5	6	7	9	10	10	4
		J	27			0	0	0	1		0	0	2	3	2	3	1	1	3	6
C12	Пириформни синус	M	8	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	2	1	0.0%	
	Pyiform sinus	J	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.0%	
C13 20	Хипофарингс 0.5% Hypopharynx 3	M	120			0	0	0	0		0	0	0	4	3	9	19	22	23	20
		J	16			0	0	0	0		1	0	0	3	2	0	1	1	3	2
C14	Усне, уста, ждрело, други делови	M	31	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	4	6	6	10	0.1%	
	Other and ill def. sites in the lip, oral cavity & pharynx	J	11	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	3	1	4	0.1%	
C15 58	Једњак 1.4% Oesophagus 14	M	318			0	0	0	0		0	0	5	2	6	21	53	60	81	32
		J	87			0	0	0	0		0	0	1	1	4	4	9	14	20	20
C16	Желудац	M	868	0	0	0	0	0	1	7	4	13	23	33	81	129	199	160	218	3.9%
	Stomach	J	443	0	0	0	0	0	0	4	4	8	20	31	35	62	90	88	101	2.3%
C17 9	Танко црево 0.3% Small intestine 10	M	60			0	0	0	0		1	1	1	1	3	3	7	12	10	12
		J	45			0	0	0	0		0	0	0	1	1	2	8	8	11	4
C18	Дебело црево	M	1519	0	0	0	0	1	2	8	21	30	47	72	120	202	333	334	348	6.9%
	Colon	J	1148	0	0	0	0	0	1	8	17	27	37	64	94	170	219	246	264	5.9%
C19 66	Ректосигмоидни прелаз 1.2% Rectosigmoid junction 28	M	264			0	0	0	0		0	0	2	5	15	10	26	41	52	47
		J	181			0	0	0	1		0	0	2	1	9	7	14	30	50	39
C20	Ректум	M	1241	0	0	0	1	0	0	4	8	12	51	79	114	193	266	261	251	5.6%
	Rectum	J	705	0	0	0	0	0	0	2	8	11	38	42	67	97	146	129	165	3.7%

C21 37	Анус и анални канал 0.4% <i>Anus & anal canal</i> 12	М	79	0	0	0	0	0	0	0	3	1	2	13	7	16
		Ж	56	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	5	9	11
C22	Јетра, жучни канали <i>Liver & intrahepatic bile ducts</i>	М	485	1	0	0	0	2	0	2	2	0	13	25	45	77
		Ж	347	0	1	0	0	0	0	1	1	3	6	21	38	56
C23 22	Жучна кеса 0.3% <i>Gallbladder</i> 34	М	73	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	6	9
		Ж	109	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	5	18
C24	Жучни канали, други делови <i>Biliary tract, other & unspec. parts</i>	М	124	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	6	15	31
		Ж	115	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	25	31
C25 3.6%	Панкреас <i>Pancreas</i>	М	791	0	0	0	0	0	0	0	4	4	5	19	51	88
		Ж	662	0	0	1	1	2	1	4	10	18	34	75	91	118
C26	Орг. за вар., нед. одређ. лок. <i>Other & ill-defined digestive organs</i>	М	30	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	0	4	4
		Ж	24	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	5	4
C30 4	Носна шупљина и средње уво 0.1% <i>Nasal cavity & middle ear</i> 4	М	27	0	0	0	0	0	0	1	1	2	2	0	4	1
		Ж	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

Tabela 2. Ukupan broj novoobolelih i broj novoobolelih od raka sa procentom registrovanih samo na osnovu prijave smrti prema primarnoj lokalizaciji i polu, Republika Srbija, 2020. godina

МКБ-10 (ICD-10)		ПОЛ SEX	Укупно (All)	Број регистрованих само на основу пријаве смрти Number of cases registered from death certificates only		%
Примарна локализација Primary site Шифра (Code) Укупно (All)		М (Male) Ж (Female)	22110 19309	1647 1192		7.4% 6.2%
C00	Усна	М	39	1		2.6%
	Lip	Ж	30	1		3.3%
C01	Језик, корен	М	40	2		5.0%
Base of tongue		Ж	10	2		20.0%
C02	Језик, други делови	М	101	5		4.9%
	Tongue, other & unspecified parts	Ж	40	4		10.0%
C03	Десни	М	19	2		10.5%
Gum		Ж	7	1		14.3%
C04	Под уста	М	54	3		5.5%
	Floor of mouth	Ж	13	2		15.4%
C05	Непце	М	26	1		3.8%
Palate		Ж	18	1		5.6%
C06	Уста, други делови	М	55	5		9.1%
	Mouth, other & unspecified parts	Ж	28	2		7.1%

Oralni karcinom se može razviti na polju prekanceroza ili de novo. Od prekanceroza u prvom redu spadaju leukoplakije i eritroplakije. U najvećem broju poreklo OK je od pločasto-slojevitog epitela i histopatološki pripada planocelularnom karcinomu. U mnogo manjem procentu su zastupljeni i karcinomi porekla drugih histopatoloških struktura, u prvom redu malih pljuvačnih žlezdi. Ukoliko se jave reč je o adenokarcinomima.

Kao glavni etiološki faktori navode se pušenje i alkohol, ali u novijim studijama i humani papiloma virus (HPV) tip 16 (21,22). Oralni seks i ljubljenje predstavljaju najčešći put prenošenja oralne HPV infekcije. U slučajevima HPV-povezanim OK, oralna mukoza je izložena HPV infekciji, koja perzistira i ne prolazi. Ovo sve vodi ka prekancerozi koja perzistira

ili ređe regredira. I posle eventualno progredira u invazivni OK. Period može iznositi i oko 10 godina, ali u proseku iznosi 1 do 2 godine (22).

I pored sveobuhvatnog napretka medicine, kako dijagnostičkih tako i terapijskih metoda, i dalje je niska stopa petogodišnjeg preživljavanja kod pacijenata sa OK i iznosi oko 50 odsto i nije se bitno menjala poslednjih dekada (23,24).

Jedan od glavnih problema pacijenata sa OK uslovljen je da se oni uglavnom javljaju u uznapređovalom stanju, sa pojavom hroničnog bola, otežanim gutanjem o žvakanjem, sa često i estetskim problemima, što dalje pacijenta vodi u socijalno-psihološku problematiku.

U prošlom veku OK se uglavnom javljao kod starije populacije u sedmoj deceniji života. Međutim, u poslednjoj deceniji sve veći broj pacijenata sa OK pripada mlađoj populaciji, te se javlja potreba za što boljim i detaljnijim pregledom usne duplje u cilju ranog otkrivanja OK. U prvom redu se baca akcenat sa što bolju obučenost doktora dentalne medicine a i doktora opšte prakse radi pravovremenog otkrivanja i upućivanja pacijenata MFH. Pravovremeno otkrivanje povećava uspešnost lečenja i stopu preživljavanja pacijenata sa OK.

Kao što smo već pomenuli, OK uglavnom prethode lezije na oralnoj sluzokoži. U dijagnostici ovih lezija pa i samog OK, najvažniju ulogu igra klinički pregled usne duplje. Kao dopunske metode mogu se koristiti i bojenje metilenskim plavim, luminescencija i dr. Ali kod svake sumnje biopsija i histopatološka (HP) verifikacija predstavljaju zlatni standard.

Pregledom dostupne literature koja se bavila dijagnozom promena na oralnoj sluzokoži zaključeno je da pregled od strane doktora dentalne medicine igra ključnu ulogu u pravovremenom otkrivanju OK.

Permanentna edukacija lekara i ostalog zdravstvenog osoblja, pa i širih društvenih slojeva, predstavlja jedini put u ranom otkrivanju i uspešnom lečenju OK, sa tendencijom povećanja petogodišnjeg preživljavanja

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije OK obuhvata grupu malignih oboljenja lokalizovanih na usnama, prednje 2/3 jezika, predelu poda usta, retromolarnog trougla, gingive obe vilice, sluzokožu tvrdog i dela mekog nepca i obrazne regije ispred ždrelnog suženja. U OK ne spadaju maligniteti ždrelna, tonzila i pljuvačnih žlezdi (25). U histopatološkom tipu najveći broj otpada na planocelularni karcinom, dok se u manjem broju slučajeva mogu javiti melanom, limfomi i dr.

Klinička slika OK je raznolika. Uglavnom u početnom stadijumu prisutna je lezija oralne sluzokože beličasto ili crveno prebojena, koja perzistira više nedelja, ulkus koji ne prolazi, ili zadebljanje mekih struktura oralne sluzokože, zubobolja bez dentalnog uzročnika, krvarenje iz delova usne duplje, rasklaćivanje zuba i tvrdih tkiva usne duplje, promuklost, *fetor ex ore* i dr.

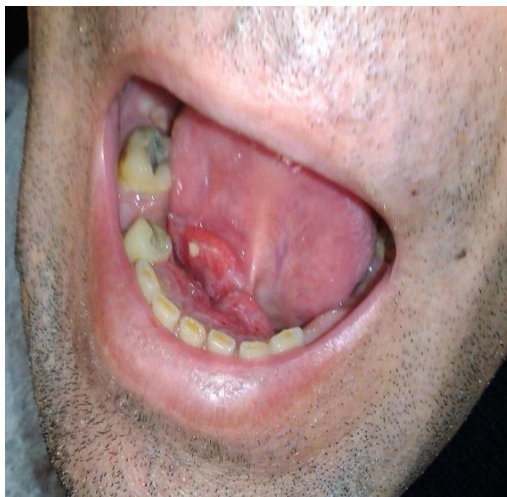
U kasnijem stadijumu javljaju se parestezije u predelu vilica i usana, trizmus, disfagija, dispneja, ipsi i kontralateralno uvećano limfonodusi na vratu.



Slika 3. karcinom jezika



Slika 4. Karcinom jezika



Slika 5. Karcinom jezika i poda usta



Slika 6. Karcinom poda usta

- Diferencijala dijagnoza OK
- Stanja koja moraju biti isključena diferencijalno dijagnostički u odnosu na OK:
 - aktinična keratoza,
 - *erythroplakia*,
 - *lichen planus*,
 - leukoplakia,
 - lichenoid lezije,
 - oralna kandidijaza,
 - tonsillitis,
 - traumatske lezije.

Nažalost većina pacijenata sa na prvi pregled javlja u poodmakloj fazi bolesti, i pored anatomske dostupnosti usne duplje. Klinički pregled predstavlja početak svakog lečenja sa dodatnim dijagnostičkim procedurama, u prvom redu MSCT ili NMR. Stadiranje bolesti pacijenata sa OK predstavlja osnovu prognoze i uspešnosti lečenja. Kao što smo i pomenuli, pacijenti sa početnim stadijumom oboljenja imaju veće šanse za uspešnost lečenja i bolje preživljavanje. Najčešća lokalizacija OK je bočna strana jezika i pod usta, zatim slede ventralna stana jezika, retromolarni trougao i nepčani lukovi i to predstavlja 90 % svih lokalizacija (26).

Kao glavni etiološki faktori u nastajanju OK navode se pušenje i alkoholizam. Pored ovih faktora u zakasneloj dijagnostici OK ulogu igraju i manjak znanja i svesti u široj populaciji o OK, te i niska incidenca istog. Kao dopunski negativni faktori uspešnosti terapije navode se još i starost pacijenata, muški pol, lošiji socijalno ekonomski status i niže obrazovanje (27).

Više studija je potvrdilo da optimalan period početka lečenja iznosi unutar 30 dana od prvog pregleda. Sa druge strane zakasneli tretman u roku do 2 do 3 meseca povećava smrtnost za preko 10% (28).

Osobe niskog rizika za OK su nepušači i oni koji ne piju alkohol, osobe mlađe od 40 godina i sa negativnom porodičnom anamnezom, te imaju razvijenu svest o značaju oralnog zdravlja i redovno odlaze na stomatološke preglede.

Stadiranje tumora

U osnovi određivanja uznapređovalosti tumora, pa i izrade plana terapije pacijenata sa OK stoji TNM klasifikacije tumora – veličini primarnog tumora (T), prisutnosti regionalnih metastaza u limfnim čvorovima vrata (N) i udaljenim metastazama (M) i stadiranja tumora

Američki udruženi komitet za kancer (AJCC) je definisao stadiranje oralnog karcinoma na osnovu TNM klasifikacije. Kasnije je u modifikovalo stadiranje dopunom T, parametra, dubinom invazije primarnog karcinoma (DOI) i dopunom N parametra ektranodalnim širenjem (ENE). Nova klasifikacija je kompleksnija od prethodnih ali bolja u smislu izbora terapije i samog preživljavanja pacijenata (29).

Razlikujemo dva pod tipa stadiranja OK u odnosu na HPV infekciju (30).

Tabela 3. Stadiranje OK

Stadijumi HPV (p16-Positive) Oralni karcinom
Primarni Tumor (T)
T0-Primarni tumor se ne evidentira
T1-Tumor manji od 2cm
T2-Tumor veći od 2cm ali manji od 4cm
T3-Tumor veći od 4cm ili ekstenzija do površine oralne sluzokože
T4-Uznapredovali lokalni tumorski proces; tumor se širi u okolne mekotkivno koštane strukture
T4a-srednje uznapredovali tumor koji obuhvata farinks, spoljne mišiće jezika, medijalni pterigoidni mišić, tvrdo i meko nepce, ili mandibulu
T4b-veoma uznapredovali tumor koji obuhvata pterigoidne mišiće, pterigoidne nastavke, lateralne zidove oro i nazofarinksa, ili bazu lobanje ili karotidnu arteriju
Regionalni limfni nodusi (N)
NX-Regionalni limfni nodusi nepoznati
pN0-Nema regionalnih limfnih nodusnih metastaza
pN1-Metastaze u 4 ili manje limfnih nodusa
pN2- Metastaze u više od 4 limfna nodusa
Metastaze (M)
M0-nema udaljenih metastaza
M1-ima udaljenih metastaza metastaza
Klinički stadijumu HPV-Mediated (p16+) Oralni karcinom (cTNM):
Stadijum I
T0–T2N0M0
T0–T2N1M0
Stadijum II
T0–T2N2M0
T3N0–N2M0
Stadijum III
T0–T3N3M0
T4N0–N3M0
Stadijum IV
bilo koji T / bilo koji N M1

Patološki Prognostički Stadijumi HPV-Mediated (p16+) Oralni Karcinom (pTNM):

Stadijum I

T0–T2N0M0

T0–T2N1M0

Stadijum II

T0–T2N2M0

T3–T4N0M0

T3–T4N1M0

Stadijum III

T3–T4N2M0

Stadijum IV

bilokoji T/bilokoji N M1

Non-Human Papillomavirus-Associated (p16-Negative) OK

Primary tumor (T)

Tx-Primarni tumor nepoznat

Tis-Carcinom in situ

T1-Tumor 2 cm ili manji

T2-Tumor veći od 2 cm manji od 4 cm

T3-Tumor veći od 4 cm ili širenjem do površine oralne sluzokože

T4-Umereno uznapredovali ili veoma uznapredovali lokalni tumor

T4a-srednje uznapredovali tumor koji obuhvata farinks, spolnje mišiće jezika, medijalni pterigoidni mišić, tvrdo i meko nepce, ili mandibulu

T4b-veoma uznapredovali tumor koji obuhvata pterigoidne mišiće, pterigoidne nastavke, lateralne zidove oro i nazofarinksa, ili bazu lobanje ili karotidnu arteriju

Regionalni limfni nodusi (N)

N0-Nema regionalnih limfnih metastaza

N1-Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom nodusu, veličine do 3 cm ili manje dimenzije

N2-Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom nodusu, veličine veće od 3 cm ali manje od 6 cm; ili metastaze u multiplim ipsilateralnim limfnim nodusima, vel. do 6 cm; metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim nodusima, vel do 6 cm i ENE negativan

N2a-Metastaza u jednom ipsilateralnom limfnom nodusu, veličine veće od 3 cm ali manje od 6 cm; i ENE negativan

N2b-metastaze u multiplim ipsilateralnim limfnim nodusima, vel. do 6 cm; i ENE negativan

N2c-metastaze u bilateralnim ili kontralateralnim limfnim nodusima, vel. do 6 cm i ENE negativan

N3-Metastaze u limfnim nodusima veće od 6 cm; ili metastaze u više limfnih nodusa većih od 6cm i ENE negativan

N3a-Metastaze u limfnim nodusima veće od 6 cm i ENE negativan

N3b-metastaze u više limfnih nodusa većih od 6cm i ENE pozitivan

Metastaze

M0-Nema udaljenih metastaza

M1-prisutne udaljene metastaze

Prognostički Stadijumi za kliničku i patološku praksu Non-HPV (p16 -) Oralnog Karcinoma

Stadijum 0

TisN0M0

Stadijum I

T1N0M0

Stadijum II

T2N0M0

Stadijum III

T3N0M0

T1N1M0

T2N1M0

T3N1M0

Stadijum IVA

T4aN0M0

T4aN1M0

T1N2M0

T2N2M0

T3N2M0

T4aN2M0

Stadijum IVB

bilokojiTN3M0

T4bbilokojiNM0

Stadijum IVC

Bilokoji NM1

Najčešći pristup lečenja je hirurški, a on se može dopuniti sa radioterapijom i hemoterapijom.

Početni stadijumi OK se uglavnom tretiraju hirurški, a uznapredovali stadijumi kombinacijom hirurškog zahvata i hemio radioterapije. Hirurška terapija podrazumeva uklanjanje tumora sa sledstvenom limfadenektomijom i rekonstrukcijom defekta. Prema nekim protokolima, kod klinički negativnog nalaza na vratu, radi se sentinel limfonod biopsija, pa u zavisnosti od nalaza, sledi limfadenektomija. Međutim prema stavovima naše klinike radimo elektivnu limfadenektomiju i kod klinički negativnog vrata. Manji defekti se rekonstruišu lokalnim režnjevima, dok veći defekti kompleksnim slobodnim režnjevima ili aksijalnim režnjevima.

U uznapredovalim inoperabilnim slučajevima terapija se provodi samo zračenjem ili hemioterapijom sa ciljem da se izvrši redukcija tumora i prevede u operabilno stanje. Poslednjih godina na značaju dobija i bio i imuno terapija.

Komplikacije specifičnog hirurško onkološkog tretmana su:

- oralni mukozitis,
- fibroza tkiva,
- hiposalivacija,
- infekcija,
- osteoradionekroza.

Morbiditet nakon resekcije koštanog tkiva i vilica, i gubitak funkcije stomatognatog sistema i dalje pad kvaliteta života.

Etiologija OK je multifaktorijalna. Neke studije su potvrdile da mutacije na genu p53 su učestalije kod pacijenata sa OK. Takođe pušenje i alkohol su provocirajući faktori, zajedno sa HPV infekcijama te i mehaničke iritacije, u smislu traume i hronične upale za malignu alteraciju lezija na oralnoj sluzokoži.

Muškarci i osobe u 5. deceniji češće obolevaju od OK (31).

Visoka stopa smrtnosti pacijenata sa OK i delom je uslovljena nedostatkom znanja o istom, kako među zdravstvenim radnicima tako i među stanovništvom. Ovo su potvrdile brojne studije koje su obuhvatile kako zdravstvene radnike tako i opštu populaciju. U jednoj američkoj studiji, koja je ispitivala znanje opšte populacije, 66% ispitanika izjavilo je da ne zna ništa o raku glave i vrata, a samo 15% je ispravno prepoznalo OK. Preko polovine ispitanika je navelo pušenje kao jedan od glavnih etioloških faktora, dok je nešto manje od 1% navelo infekcije

HPV i povezanost OK. Rezultati su takođe potvrdili da visoko rizične grupe ljudi su nedovoljno edukovane o OK i izbegavaju odlazak na pregled (32).

Sa druge strane neka istraživanja u Evropskim zemljama iznose drugačije podatke. Tako npr jedno istraživanje u bolnicama u Italiji, navodi da čak 87.8% ispitanika je označilo pušenje, a 58.6% alkohol kao rizične faktore za nastanak OK. Kliničke znake OK prepoznalo je 65–79% bolesnika, a važnost rane dijagnostike za bolju prognozu prepoznalo je 94% ispitanika (33).

U još nekim studijama, koje su sprovedene kod pušača, svega njih oko 24% sa prekan-cerozama i 13% sa OK, prepoznaje povezanost pušenja i nastanak ti lezija. Iz svega se dolazi do zaključka da postoji nedostatak svesti i znanja u opštoj populaciji o etiološkim faktorima nastanka OK (34).

Jedna velika studija u Velikoj Britaniji, koja je sprovedena među lekarima, pokazala je da se 30% ispitanika ne informiše o pušenju, a 46% o konzumaciji alkohola svojih pacijenata. Isto istraživanje navodi da 69,5% izjavilo da nisu edukovani za programe prestanka pušenja, a čak 79,9% nije pohađalo ni jedan tečaj o prestanku uživanja alkohola. Još je porazniji podatak da se 74% stomatologa ne oseća sposobnim učiniti biopsiju, 57% nije učinilo ni jednu, a samo deo njih se oseća sposobnim prepoznati potencijalno zloćudnu leziju. Sve Ovi ovo upućuju na nedovoljnu edukaciju tokom studija kao i na manjak programa kontinuirane edukacije koja se bavi OK (35).

Hertrampf je u svojoj studiji je pokazao da jednogodišnja edukacija stomatologa značajno poboljšava njihovo znanje o OK što bi trebao biti model unapređenja rane dijagnostike istog (36). U privatnom sektoru screening programi rane detekcije oralnog karcinoma nemaju prioritet (37).

Iz svega navedenog prevencija i rano otkrivanje OK mora postati imperativ kako u svakodnevnoj stomatološkoj, tako i opšte lekarskoj praksi. S toga je SZO još pre skoro 20 tak godina usvojila i strategiju u vidu rezolucije o prevenciji i kontroli raka. Kao glavni cilj ove strategije navodi se smanjenje incidence i mortaliteta oboljelih od zloćudnih bolesti kao i poboljšanje kvalitete života pacijenata primenom dokazanih strategija uz optimalno korišćenje raspoloživih resursa. Prema grubim procenama u narednim dekadama će se duplirati broj obolelih od malignoma, pre svega usled starenja populacije i nezdravog načina života.

Sve ovo dovodi do potrebe za definisanjem nacionalnog programa u borbi protiv OK. Kao osnovne smernice nacionalnog programa kontrole raka navode se sledeće aktivnosti: prevencija, rana detekcija, dijagnoza i lečenje te palijativna potpora. Nacionalni program za

kontrolu OK ima za cilj smanjenje incidence i mortaliteta od OK, podizanje kvaliteta života oboljelih od OK kao i članova njihovih porodica.

Osnovni zadatak je uključivanje zajednice i poboljšanje opšte zdravstvene informisanosti i kulture o prevenciji i ranom otkrivanju bolesti, te i kontinuirana edukacija zdravstvenih radnika o programu prevencije. Sveobuhvatnim pristupom ciljnoj grupi populacije i pratećim zakonskim aktima mora se prema onkološkim algoritmima garantovati adekvatna dijagnostika i lečenje (hirurško, radioterapija, hemoterapija i psihosocijalna podrška) i time poboljšati stopu preživljavanja, uz palijativnu potporu, te poboljšati kvalitet života onkoloških bolesnika (38).

Kao glavni ciljevi gorenavedenog su primarna i sekundarna prevencija OK. Pod prevencijom podrazumevamo eliminisanje ili minimiziranje uticaja najčešćih rizičnih faktora: pušenja, nezdrave ishrane, alkohola, fizička neaktivnosti, infekcije i izloženosti dr. karcinogenima.

Primarna prevencija podrazumeva uklanjanje poznatih etioloških faktora, koji utiču na porast incidence bolesti, dok sekundarna prevencija je usmerena na ranu dijagnostiku i lečenje. U nekim radovima se spominje i tercijarna prevencija, koja teži da smanji ili ukloni komplikacije i posledice bolesti i liječenja sa osvetom na psihosocijalnu podršku onkološkom bolesniku te i poboljšanje kvaliteta života bez patnji i bolova.

Rani skrining u zdravoj populaciji sa ciljem ranog otkrivanja OK je jedan od načina unapređenja borbe protiv OK. U osnovi skrininga je dobra organizacija i definicija programa koja mora biti naučno utemeljena, ekonomski opravdana i vođena principima dobre kliničke prakse. Screening za oralni karcinom uključuje anamnezu i detaljni klinički pregled. Anamneza treba sadržati podatke o prethodnim zloćudnim bolestima u pacijenta i njegovih članova porodice. Kliničar treba vizualno pregledati i palpirati glavu, vrat i usnu šupljinu. Ovaj postupak uključuje palpaciju limfnih čvorova vrata, bimanualnu palpaciju svih anatomskih predela usne šupljine i jezika te inspekciju oralne sluzokože i ždrela. Pacijente u kojih promene sluzokože usne duplje traju duže od 14 dana i ne prolaze na uobičajenu terapiju treba uputiti MFH, uraditi biopsiju i postaviti konačnu dijagnozu (39).

Cochranova analiza dostupne literature nije potvrdila značajnu razliku u smrtnosti između osobe koje su bile obuhvaćene skriningom i onih koji to nisu. Nasuprot tome smrtnost kod pušača i alkoholičara smanjena je za 24% u odnosu na kontrolnu grupu. Takođe je dokazano da pregledani bolesnici imaju za 19% manji rizik za uznapredovale stadijume OK.

Neki među potencijalno korisne metode skrininga ranog otkrivanja OK ubrajaju i samo-pregled usne šupljine. Studija koja je ispitivala efikasnost ove metode u visokorizičnoj popula-

ciji u poređenju sa pregledom profesionalaca pokazala je slabu osjetljivost. Zaključak je da trenutni dokazi o vrednosti samopregleda kao metode ranog otkrivanja OK ne podupiru upotrebu samopregleda u strategiji skrininga oralnog karcinoma.

OK predstavlja izazov u dnevnoj praksi svih maksilofacijalnih hirurga (MFH), jer i pored napretka medicine, kako dijagnostičkog tako i terapijskih procedura, i dalje se većina pacijenata javlja u poodmaklom stadijumu bolesti i petogodišnje preživljavanje je manje od 50%. Pored MFH, glavni saradnici u ranom otkrivanju OK su stomatolozi i lekari opšte prakse.

4. NUTRITIVNA ANALIZA I KVALITET ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA OK

Malignomi glave i vrata, gde spada i OK, u prvom redu se leče hirurško onkološkim tretmanom. Hirurške procedure često su kompleksne i ekstenzivne sa resekcijom delova usne duplje, farinksa, mekih i tvrdih tkiva predela lica i vrata sa sledstvenom hemoiradijacijom. Ove procedure su praćene najčešće rekonstrukcijom lokalnim ili mikrovaskularnim graftovima, što povećava dužinu, kompleksnost i obim operacija. Zbog svega tretman ovih pacijenata podrazumeva timski rad više specijalnosti, sa ciljem optimalnog peri i postoperativnog tretmana. Jedino multidisciplinarnim pristupom dobijamo optimalan postoperativni oporavak sa pozitivnim ishodom hirurški tretiranih pacijenata. Još su 2017 godine internacionalni ekspertske tim hirurga, anesteziologa, nutricionista i dr. izradio preporuke enteralne i parenteralne potpore kod pacijenata sa malignomima glave i vrata (40). Oblast ovih preporuka je obuhvatila i ključne reči kao što su disekcija vrata, glosektomija, faringeotomija i dr. Sve ove preporuke su deo adaptiranog protokola ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) programa prilagođenog onkološkoj hirurgiji glave i vrata. Zbog same lokalizacije patološkog procesa koji obuhvata usnu duplju, skoro svi pacijenti imaju ograničeni unos nutritijenata i kalorijski deficit u postoperativno periodu. A takođe i većina ovih pacijenata dolazi sa određenim stepenom pothranjenosti na početak tretmana, što je opet uslovljeno lokalizacijom tumora. I pored toga, većina pacijenata se javlja i u odmaklom stadijumu bolesti, na samoj granici operabilnosti, vreme igra presudnu ulogu. Upravo iz tog razloga onemogućena je pravovremena nutritivna procena i nutritivna potpora u preoperativnom periodu, koja ponekada iziskuje više vremena do potpune korekcije nutritivnog statusa. Takođe obzirom na kompleksnost i složenost većine hirurških operacija kod ovih pacijenata pored nutritivne potpore, i psihološka potpora igra važnu ulogu.

Kao deo protokola lečenja pacijenata sa OK, preoperativno neophodna je edukacija pacijenata i porodice o svim aspektima hirurškog lečenja. Brojne studije su potvrdile da savetovanje i psihološka podrška pacijenata, kod kojih se planira hirurška intervencija, u smislu disekcije vrata, parotidektomije i sl. do boljeg kvaliteta života u postoperativnom periodu (41). Preoperativna edukacija bolesnika i srodnika se odnosi, kako na vrstu operativnog lečenja i moguće komplikacije, tako i na način i kvalitet života posle iste. Edukovanje o nutritivnom

unosu i podršci je od ključnog značaja u hirurgiji glave i vrata, pa i OK. Većina operisanih pacijenata neće imati normalan oralni način ishrane u nekom postoperativnom periodu. To sve dovodi do kalorijskog deficita i iziskuje nekakav oblik suportivne terapije. Neophodno je pacijenta upoznati i pripremiti za suportivnu nutritivnu terapiju u postoperativnom periodu. Obzirom da je tendencija savremenih hirurških protokola što brže prevođenje operisanih pacijenata na normalnu oralnu ishranu, nailazimo na kontradiktornost kod pacijenata u hirurgiji glave i vrata. U prvom redu zbog same lokalizacije tumorskog procesa pre svega u oralnoj duplji i orofarinksu, i postoperativne rane, per os način ishrane je nemoguć u određenom postoperativnom periodu. Još i mali broj studija sprovedenih kod pacijenata sa malignomima glave i vrata o značaju nutritivnog statusa i ulozi suportivne nutritivne terapije. Takođe prvobitno primenjivani protokoli o analizi nutritivnog statusa i postoperativnoj nutritivnoj terapiji su preuzeti iz drugih grana hirurgije po principu što bržeg oporavka (42). Kao zaključak svega navedenog dolazi da preoperativna analiza nutritivnog statusa i plan nutritivne suportivne terapije predstavlja neizostavan deo algoritma u hirurškoj terapiji pacijenata sa malignomima glave i vrata. Analiza nutritivnog statusa podrazumeva skrining i procenu istog. Kao jedan od glavnih ciljeva je izbegavanje gladovanja pre operacije, uz obaveznu nadoknadu svih esencijalnih nutritijenata. Kod pacijenata sa malnutricijom neophodna je adekvatna preoperativna nutritivno suportivna terapija sa adekvatnim kalorijskim unosom i dovoljnim vremenski trajanjem.

Sam proces izrade plana postoperativne suportivne terapije je veoma kompleksan. Podaci o ranom postoperativnom per os unosu su ograničeni i u suprotnosti. U to spadaju studije koje nisu potvrdile značajne razlike u postoperativnim komplikacijama, kod pacijenata lečenih od malignoma glave i vrata, koji su krenuli sa ranim per os unosom i onih koji nisu (43).

Obzirom na iznešene podatke dostupnih istraživanja i literature, izrada postoperativne nutritivno suportivne terapije mora biti individualna za svakog pacijenta, multidisciplinarnog karaktera sa učešćem hirurga, anesteziologa i dijetetičara. Opšte prihvaćeni stav je da postoperativna nutritivno suportivna terapija kod pacijenata sa malignomima glave i vrata, a u prvom redu OK, podrazumeva enteralnu ishranu preko nazogastrične sonde. U nekim ređim slučajevima, gde se planira nutritivna potpora u dužem vremenskom periodu, preporuka je plasiranje nutritivne gastrostome (44). Primena parenteralne ishrane je indikovana samo u slučajevima kada primena enteralne nije moguća ili kontraindikovana.

Takođe važan deo protokola u hirurgiji glave i vrata je profilaksa tromboembolijskih komplikacija. Iako ova grupa pacijenata ima relativno nizak rizik za razvoj istih, primena ni-

skomolekularnog heparina značajno smanjuje rizik za komplikacije (45). Sa druge strane primena antikoagulantne terapije u hirurgiji malignoma glave i vrata, posebno kod kompleksnih rekonstrukcija, može dovesti obilnijih postoperativnih hemoragija (46). Zbog svega navedenog ova vrsta terapije mora biti strogo individualizovana i prilagođena tipu i obimu hirurške intervencije kod OK.

Što se tiče antibiotske profilakse u hirurgiji glave i vrata, pa tako i OK, ona treba biti strogo selektivna jer ove vrste operacija nose nizak stepen postoperativnih infekcija (47). Kod kontaminiranih rana usvojeni algoritam antibiotske profilakse preporučuje 1 do 2 sata preoperativno, i maksimalno 28h postoperativno davanje antibiotika (48,49). Primena lokalnih sredstava za dekontaminaciju orofaringealno predela u hirurgiji glave i vrata nije doživela široku primenu, mada novija istraživanja idu u suprotnom smeru dokazujući manju incidencu postoperativnih komplikacija (50).

Jedan od najvećih izazova u hirurgiji OK, a i hirurgiji glave i vrata jeste prevencija mučnine i povraćanja. Povraćanje, posebno kod rekonstruktivnih procedura, može dovesti do dehiscencije i infekcije rana, pojave fistula i krajnjeg gubitka režnjeva (51). Takođe većina pacijenata u postoperativnom periodu ima nazogastričnu sondu, preko koje se vrši enteralna ishrana. Zbog svega navedenog mere prevencije u hirurgiji glave i vrata podrazumevaju obaveznu upotrebu antiemetika, ranu mobilizaciju i izbegavanje opioda (52).

Jedan od najvažnijih zadataka u hirurgiji glave i vrata, sa posebnim osvrtom na OK, jeste terapija bola. Postoperativni bol ima psihosomatski uticaj, utiče na i može usporavati oporavak operisanih pacijenata, pre svega otežavajući procese gutanja i disanja. Sve to zajedno rezultira negativnim kliničkim efektom. Te shodno tome, radi kontrole i smanjenja bola neophodna je polivalentna terapija. Ordiniranje analgetika se vrši još u preoperativnom periodu sa ciljem prevencije postoperativnog bola i to je deo tok multimodalnog algoritma u terapiji bola (53). ukupna količina analgetika se može smanjiti primenom lokalne infiltrativne anestezije i nesterooidnim antiinflamatornim analgeticima. Kombinacijom nenarkotičkih analgetika i opioda smanjuje se neželjeni efekat i ubrzava oporavak (54). Neke studije navode površnu blok anesteziju cervikalnog pleksusa sa kombinacijom drugih analgetika kao deo algoritma terapije bola, koji je smanjio količinu ordiniranih opioda, i smanjio dužinu hospitalizacije (55).

Najveći hirurški izazov u postoperativnom toku je nega rane, posebno kod kompleksnih rekonstrukcija lokalnim i mikrovaskularnim režnjevima. Kao dopunska procedura, pored standardne nege, primena terapije negativnim pritiskom (barokomore) se pokazala kao veoma korisna u terapiji postoperativnih komplikacija (56). Takođe, primena hidrokoloidnih rastvora

i poliuretanskog filma kod previjanja dovodi do jačeg analgetskog efekta i bržeg zarastanja, pokazano je u nekoliko studija (57).

Kod određenog broja pacijenata sa OK, koji je zahvatio distalnije partije, neophodno je kreiranje traheostomije, zbog održavanja disajnog puta. Ovo je uslovljeno pored lokalizacije tumorskog procesa i njegove ekstenzivnosti, takođe i komorbiditetima i konzumacijom alkohola i dr. Samo vreme dekanulacije je od ključnog značaja zbog oporavka disanja i akta gutanja. Svako vreme mora biti prilagođeno svakom pacijentu individualno. Hirurško zatvaranje traheostomije nakon dekanulacije, može ubrzati oporavak, smanjiti vreme hospitalizacije i mogućnost komplikacija (58). Neko optimalno vreme je oko 7 dana posle operacije. Nakon dekanulacije akcenat se mora staviti na kontrolu respiratorne funkcije i vežbe disanja. Ukoliko se to ne uradi na adekvatan način, postoji opasnost za razvoj pneumonije zbog povećane respiratorne sekrecije i sledstvene insuficijencije. I sve to odlaže dekanilman. U tu svrhu se uključuju fizikalne vežbe za povratak i održavanje disajne funkcije.

Pacijenti sa oralnim karcinomom u većini slučajeva, još u trenutku prvog pregleda već imaju određeni stepen poremećaja nutritivnog statusa i gubitka telesne mase. To je uslovljeno samom lokalizacijom i ekstenzivnošću tumorskog procesa, gde su narušeni najčešće procesi gutanja i žvakanja. Dodatna hirurška i hemio radijaciona terapija dovode do promene nutritivnog statusa i smanjenog unosa makro i mikro nutrijenata. Kao posledica toga javlja se povećana izloženost organizma inflamatornim citokinima i kataboličkim hormonima, postoperativnom kataboličkom stanju praćenom povećanim utroškom nutrijenata i energije. U ovom stanju dominiraju procesi glikogeneze i lipolize sa utroškom proteina, te zbog nedovoljnog unosa nutrijenata, procesi oporavka i zarastanja rana mogu biti usporeni i otežani. Sve to dovodi do narušavanja nutritivnog statusa, u smislu gubitka telesne mase i mišićne mase, pada imuniteta i povećanju učestalosti postoperativnih komplikacija. A sve to dovodi do smanjenja uspešnosti onkološke terapije i duže hospitalizacije.

Zato pravovremeno prepoznavanje stanja malnutricije i njeno sprečavanje predstavlja važan deo protokola lečenja pacijenata sa oralnim karcinomom.

4.1. NUTRITIVNE POTREBE

Operativna trauma dovodi do složenih događaja koji se manifestuju metaboličkim odgovorom organizma na istu. Ovaj odgovor je jači kod postoperativnih komplikacija kao što su infekcija, sepsa i dr. Pacijenti sa velikim operativnim zahvatima imaju akutno povećanje meta-

boličkih zahteva upravo kada je onemogućeno ili smanjeno unošenje hrane. Zalihe ugljenih hidrata (u formi glikogena) su utrošene u prvih 24 časa, te se potrebe za istim obezbeđuju katabolizmom proteina, uglavnom iz mišića i organa. Katabolička faza bolesti zavisi od obima i vrste hirurško onkološke terapije, prisustva infekcije, starosti, pola i prethodnog nutritivnog statusa pacijenata sa oralnim karcinomima, i oni su i pretretmanski često u proteinskom. Još i hirurško onkološki tretman dovodi do dodatnog smanjenog unosa hrane na duži vremenski period, zbog pojave bola, mukozita, stomatita, poremećaja salivarne sekrecije i dr. Zbog svega ovoga, pacijenti loše negovani pre hirurško onkološke terapije, ulaze u začarani krug, jer oporavak zahteva optimalnu nutritivnu pripremu i održavanje. Kalorijske potrebe pacijenata za dnevno održavanje mogu biti proračunate Harris-Benedict formulom.

Kalorijske potrebe = Bazalne energetske potrebe × Faktor aktivnosti × Faktor povrede

Bazalne energetske potrebe (BEP)

Muški BEP = $66 - (13,7 \times T) - (5 \times V) - (6,8 \times G)$

Ženski BEP = $66,5 - (9,6 \times T) - (1,7 \times V) - (4,7 \times G)$

T težina; V visina; G starost u godinama

Faktor aktivnosti (FA)

BEP x 1,2 za ležeće pacijente

BEP x 1,3 za ambulantne pacijente

Faktor povrede (FP)

Održavanje 0–30%

Anabolizam 40–60%

Proteinske potrebe

$6,25 \times (\text{kalorijske potrebe} / 150)$

Izbor metode hranjenja

Izbor metode zavisi od vrste i obima hirurško onkološke terapije i nutritivnog statusa. Idealni oralni unos je glavni cilj za svakog pacijenta, ali zbog vrste oboljenja i hirurško onkološke terapije otežan je oralno enteralni unos. Sve ovo rezultira lošim nutritivnim statusom i sledstvenom anoreksijom, mišićnom slabošću, zamorom i dr. Funkcionalni gastrointestinalni trakt omogućava normalno varenje i apsorpciju hranljivih materija, dok otežan i neadekvatni oralni unos otežava ovu funkciju. U tim slučajevima nutritivna suportivna terapija je neophodna. Ista se sprovodi kod pacijenata sa oralnim karcinomom, hirurško onkološki tretiranih, nazo-

gastričnim sondama. Nazogastrične sonde br 8 i 12 se najčešće koriste i plasiraju se od nozdrve do proksimalne trećine želudca.

Metode hranjenja variraju od samog stanja pacijenta, pa se može kombinovati enteralna i parenteralna ishrana da bi se obezbedio adekvatan kalorijski i proteinski unos. Svakodnevno praćenje je neophodno zbog mogućih komplikacija oko nazogastričnih sondi i promena individualnog statusa pacijenta. U slučajevima gde plasiranje nazogastričnih sondi nije moguće, ishrana je parenteralna. Ista se odvija preko centralnog venskog katetera ili perifernih venskih sistema.

Značaj nutritivnog statusa za kliničku praksu

Kao što je već pomenuto, malnutricija kod hospitalizovanih pacijenata dovodi do učestalijih komplikacija, sa samim tim do morbiditeta, mortaliteta i dužine hospitalizacije. Prema nekim ranijim studijama zastupljenost malnutricije se kreće u intervalu 20–50% kod hospitalizovanih pacijenata, a za vreme hospitalizacije incidenca skače za do 30% (59). Ova vrednost raste dodatno kod starijih i onkoloških pacijenata. U osnovi zbog pothranjenosti gastro intestinalni trakt ima smanjenu sposobnost varenja i reapsorpcije, što sledstveno smanjuje imuni odgovor (60). Zbog pothranjenosti dolazi do smanjenja mišićne funkcije, pre svega na nivou respiratornih mišića i srčanog mišića (61). Zbog poremećaja imunog odgovora imamo skok incidence infekcija kod pothranjenih pacijenata praćen otežanim zarastanjem rana (62).

Standardizacija nutritivnog statusa zdravih ljudi počinje četrdesetih godina prošlog veka. Tek početkom sedamdesetih godina Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše parametre nutritivnog statusa, koji kombinuju anamnestičke podatke o nutritivnim navikama, kliničko praćenje, antropometrijske i biohemijske parametre.

Klasifikacija malnutricije prema MKB-u

E 40	Kvašiorkor
E 41	Marazam zbog deficitarne ishrane
E 42	Marazmični kvašiorkor
E 43	Nespecifična teška proteinsko energetska pothranjenost
E 44	Proteinsko energetska pothranjenost umerenog ili blagog tipa
E 45	Zaostajanje u razvoju zbog proteinsko energetske pothranjenosti
E 46	Nespecifična proteinsko energetska pothranjenost.

Preuzeto iz MKB a

Gladovanje ili marasmus se definiše kao parcijalni ili potpuni prekid unosa hranljivih materija ili nulti energetske unos. U takvim situacijama organizam se snabdeva energijom iz masti ili proteina sa sledstvenim smanjenjem energetske potrošnje. Smanjen unos hrane dovodi do glikogenolize i lipolize u prva 3 dana, a nakon toga dominantni proces za glukogeneogeneze u čijoj osnovi je proteoliza usled potrošnje aminokiselina. Kao posledica svega dolazi do smanjenja metaboličkih aktivnosti, sa padom voljne aktivnosti i termogeneze. Kao rezultat svega vrednosti ukupnog proteina opadaju, dok vrednosti albumina ostaju nepromenjene malo duže.

Takođe treba i pomenuti kvaširkor ili stanje stresa sa gladovanjem. Istovremeno u organizmu su zastupljena dva patološko fiziološka procesa, gladovanje i inflamacija. Ovo se sreće kod pacijenata sa hroničnom patološkim procesom u čijoj osnovi je inflamacija, i oni postepeno ulaze u kvaširkor usled malnutricije.

4.2. ANALIZA NUTRITIVNOG STATUSA

Ishrana je osnovno ljudsko pravo. Nutritivni status je indikator zdravstvenog stanja pacijenata. Na osnovu nutritivnog statusa se vrši procena potrebe za nutritivnim i izađuje plan eventualne nutritivne podrške. Svaki algoritam za analizu nutritivnog statusa treba da se zasniva na nutritivnoj proceni pacijenta, postojanju eventualnog rizika i izradu plana suportivne terapije. U dostupnoj literaturi široka paleta algoritama za procenu nutritivnog statusa i rizika.

Prema preporuci Evropskog udruženja sa parenteralnu i enteralnu ishranu (ESPEN) kao najkorisniji algoritmi su predloženi:

- Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) i Nutritional Risk Screening (NRS) jedinstveni algoritam za analizu nutritivnog statusa i određivanje malnutricije u bolničkim i vanbolničkim uslovima, i
- Mini nutritional Assessment (MNA) algoritam za procenu nutritivnog statusa kod starijih pacijenata.

Analiza nutritivnog statusa

Analiza nutritivnog statusa pacijenata se zasniva na osnovu anamnestičke obrade, kliničkog pregleda, antropometrijskih i biohemijskih analiza. Osnovni cilj ove analize je utvrđivanje postojanja malnutricije ili rizika za pojavu iste, i da se shodno tome izradi plan nutritivno suportivne terapije kod pothranjenih pacijenata.

Svaki pregled započinje anamnestičkom obradom. Ona podrazumeva sakupljanje podataka o sadašnjoj i prethodnim oboljenjima, uz podatke o porodičnoj anamnezi, ličnoj anamnezi sa osvrtnom na terapijsku i anamnezu o ishrani. Neophodno je staviti akcenat na gubitak telesne mase, kao i vremensko trajanje iste. U sklopu anamnestičke obrade obratiti i pažnju na vrstu i način konzumacije mikro o makronutritijenata.

Fizikalni pregled obuhvata ekstra i intraoralnu inspekciju i palpaciju predela glave i vrata, sa sledstvenim pregledom i ostalih sistema i obraćanje pažnje na znakove pothranjenosti. Takođe, pri istom se određuju i vitalni parametri.

Antropometrijska merenja su jednostavna i pouzdana još od davnina korišćena. Ona daju podatke o veličini i sastavu. Tu spadaju u prvom redu merenje telesne visine (TM) i telesne mase (TM). Isti se izvode visinomетrom i vagom. Na osnovu trenutne TM i procenta gubitka iste se određuje nutritivni status.

Indeks telesne mase (ITM) ili bodi mas indeks (BMI) je parametar koji izračunavamo kada vrednost telesne mase podelimo sa kvadratom telesne visine. TM masa se izražava u kilogramima, a TV u kvadratnim metrima.

Tabela 4. Klasifikacija nutritivnog statusa prema vrednostima ITM kg/m²

<17	teška pothranjenost
17–20	pothranjenost
20–25	normalna vrednost
25–30	prvi stepen gojaznosti
30–40	drugi stepen gojaznosti
>40	treći stepen gojaznosti

Sama vrednost ovog indeksa u proceni nutritivnog statusa se može dopuniti merenjem telesnih masti kod pacijenata. Takođe, studije su pokazale da niska vrednost ITM < 14 kg/m² kod pacijenata, značajnu korelaciju sa većom stopom smrtnosti (63).

Međutim, ovaj parametar pokazuje slabu korelaciju sa proteinskim statusom pacijenta.

Prema nekim autorima može se i koristiti debljina kožnog nabora (DKN). Isti se uzorkuje nad tricepsom, nad bicepsom, subskapularno i suprailijačno desno. Međutim, ovaj parametar pokazuje slabu korelaciju sa starošću i polom pacijenata, zato što kod starijih pacijenata potkožno masno tkivo ne prati nutritivni status pacijenata.

Obim nadlaktice predstavlja još jedan od korišćenih antropometrijskih parametara. Meri se na sredini rastojanja akromiona i vrha olekranona nedominantne ruke, pomoću nerastegljivog metra. Vrše se obično tri merenja i uzima se srednja vrednost. Procena nutritivnog statusa na osnovu ovog parametra prikazana je u sledećoj tabeli.

Tabela 5. Procena nutritivnog statusa na osnovu obima nadlaktice

Obim nadlaktice		Nutritivni status
M	Ž	
25,5	23,0	optimalan
20,0	18,5	granična vrednost
15,0	14,0	pothranjenost
10,0	9,0	teška pothranjenost

Još neki antropometrijski parametri mogu biti korisni u proceni nutritivnog statusa, kao što su:

- bioelektrična impedenca, koja se dobija propuštanjem slabe struje kroz određeni deo tela i merenjem otpora tkiva sa ciljem utvrđivanja stepena telesnih masti
- mišićna snaga šake i stimulacija m. aduktor policisa, ali svaki od navedenih nije našao širu primenu u analizi nutritivnog statusa.

Biohemijski parametri se koriste u analizi nutritivnog statusa najčešće u kombinaciji sa antropometrijskim analizama. Predstavljaju relativno pouzdane parametre visoke osetljivosti, ali uvek se tumačenje istih radi sa osvrtnom na oboljenje i terapiju. Za testiranje se mogu koristiti serum plazma, leukociti, eritrociti i dr. Sakupljeni podaci se obrađuju statistički i funkcionalno. Treba naglasiti da ne postoji koncenzus oko jedinstvenog biohemijskog parametra nutritivnog statusa, već se uvek koristi kombinacija više parametara dodatkom antropometrijskih podataka. Neki od korišćenih biohemijski analiza su: proteinsko energetske bilans, markeri malapsorpcije, tumačenje standardnih laboratorijskih analiza sa nutritivnog aspekta i dr.

Kao glavni parametri proteinsko energetske bilansa se navode vrednosti ukupnog proteina i albumina u plazmi. Brojne studije su pokazale da njihova vrednost opada kod hronične malnutricije. Suportivna terapija dovodi do brze korekcije vrednosti albumina i proteina u plazmi pothranjenih pacijenata.

Proteini plazme su grupa materija koja se sintetiše u jetri. Glavna uloga je održavanje osmotskog pritiska plazme. Smanjenje jedne grupe proteina povećava vrednost druge frakcije u cilju osnovne funkcije održavanja osmotskog pritiska. Na koncentraciju proteina dominantnu ulogu ima cirkulatorni volumen, distribucija telesnih tečnosti, i druga stanja koja dovode do pada istih usled povećavanja limfne drenaže, povećane propustljivosti na nivou periferne cirkulacije i dr. Jedan od glavnih proteina je serumski albumin.

Serumski albumin (SA) se sintetiše u jetri. Direktna koncentracija SA je proporcionalna količini unetih proteina putem hrane. Njegove glavne funkcije su transportna, izvor aminokiselina i održavanje osmotskog pritiska. Nosilac je preko $\frac{3}{4}$ osmotskog pritiska krvi zbog visoke koncentracije i velike molekularne mase. Pad vrednosti SA dovodi do nastanka edema zbog pada osmotskog pritiska. Pak sa druge strane, povišene vrednosti SA se javljaju usled u dehidraciji. Pad vrednosti SA može biti i kao posledica i poremećaja ishrane, oboljenja jetre, inflamacije, oboljenja na nivou GIT u vidu malapsorpcije, bolesti bubrega i dr. On jedan od najčešće korišćenih parametara nutritivnog statusa ili kao pojedinačna vrednost ili u kombinaciji sa drugim parametrima (64). takođe predstavlja i parametar inflamacije zajedno sa CRP i prealbuminom. Brojne studije su pokazale korelaciju niske vrednosti SA i incidence mortaliteta i morbiditeta (65,66).

Serumski albumin u kombinaciji sa količnikom trenutne telesne mase i idealne telesne mase predstavlja indeks nutritivnog statusa. Ovaj indeks je našao poslednjih godina kao osetljiv marker analize i procene nutritivno statusa, te smo ga i mi koristili u našem istraživanju. Izračunava se po sledećoj formuli nutritivni risk indeks:

$$\text{NRI} = (1,519 \times \text{albumin, g/l}) + (41,7 \times \text{sadašnja / idealna telesna masa}).$$

Još jedan od nutritivnih indeksa koji koristi vrednosti SA i limfocita je nutritivni prognostički indeks (NRI). Izračunava se po sledećoj formuli:

$$\text{PNI} = \text{albumin (g/l)} + 0,005 \times \text{limfociti (count/}\mu\text{l)}.$$

Pored albumina koristi i vrednosti limfocita, kao jednog od parametara imunološkog statusa pacijenata (66).

Pored ovih parametara za analizu nutritivnog statusa se koriste i sl. biohemijski parametri kao što su imunološki marker, urea, kreatinin, glukoza, holesterol, laktat dehidrogenaza, amilaze i dr., ali nijedan od njih.

4.3. ANALIZA KVALITETA ŽIVOTA

Kvalitet života (Quality of Life – QoL) se definiše kao percepcija pojedinca o svom životnom položaju u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima živi i u odnosu na njihove ciljeve, očekivanja, standarde i brige (67). Hirurško lečenje kod ovih pacijenata može dovesti do gubitka ili oštećenja nekih vitalnih funkcija kao što su gutanje, govor, čulo ukusa i mirisa, što može ozbiljno umanjiti kvalitet života i imati medicinske i psihološke implikacije na ukupan proces oporavka (68). Što se tiče terapijskog modela OK, najniže je imala hirurgija, dok je kombinovana terapija imala najveće smanjenje kvaliteta života. Glavni razlog za to je uticaj neželjenih efekata radioterapije i hemoterapije u velikoj meri umanjuju kvalitet života (69). Rezultati studije Gondivkar i saradnici bili su u skladu, a pacijenti koji su primali hemo- i radio-terapiju imali su značajno lošiji kvalitet života u poređenju sa onima koji su lečeni samo postoperativnom radioterapijom i operacijom (70). Kao što je temeljno revidirano u radu Valdeza i al., oralni karcinom utiče na kvalitet života na mnogo načina, uključujući fizički uticaj (mogući gubitak glasa, govora, oštećenje gutanja i estetski uticaj), psihosocijalni uticaj na pacijenta i porodicu, kao i finansijski uticaj (71). Sve ovo može značajno uticati na kvalitet života tokom oporavka i nakon završenog procesa lečenja.

Generalno pacijenti sa OK predstavljaju osetljivu populaciju, jer prisustvo tumora najčešće dovodi do poteškoća u ishrani i promena QoL, kako pre tako i posle hirurškog i onkološkog lečenja. Samim tim, povećava se rizik od pothranjenosti, što predstavlja dodatni faktor rizika za uspešan oporavak, jer izaziva podložnost infekcijama i komplikacijama tokom lečenja i pogoršanja u svim aspektima QoL. Problem pothranjenosti kod pacijenata obolelih od raka nije dovoljno obrađen u kliničkim ustanovama, a metaboličke promene do kojih dolazi zbog pothranjenosti često se ne leče na odgovarajući način. Smanjen unos hrane dovodi do gubitka težine i mišićne mase, aktivacije kataboličkog metaboličkog stanja što sve zajedno povećava rizik od postoperativnih komplikacija i produženo vreme oporavka i pogoršanje svih aspekata kvaliteta života (72). Međutim, treba uzeti u obzir i lične osobine pacijenata, smanjen kvalitet života, psihičko stanje ovih pacijenata i strah za budućnost, koji značajno utiču na proces oporavka (73).

Pacijenti sa OK u većini slučajeva imaju već narušen kvalitet života još pri prvom pregledu. Postoje brojni evaluacioni testovi za procenu QoL. U studiji Sisolefski et al. korišćen je drugačiji pristup – kratak intervju i individualnu interpretaciju psihoonkološkog lečenja pacijenata da bi se utvrdilo koji faktori su direktno uticali na kvalitet života (74). U našoj studiji

smo koristili, jedan od najobuhvatnijih je upitnika, Evropskog udruženja za istraživanje i tretman kancera (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC). Tip upitnika obuhvata niz pitanja koja se odnose i na predeo glave i vrata, a takođe i na opšte aspekte fizičkog i psihičkog stanja i zdravlja. To su upitnici EORTC QLQ C -30 i H&N 35.

5. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je da izvršimo procenu rezultata nutritivnog statusa i kvaliteta života pacijenata sa oralnim karcinomom, hirurško onkološki tretiranih, sa i bez suportivne terapije.

Shodno cilju postavljeni su sledeći zadaci:

- usvojiti metodologiju analize nutritivnog statusa i izrade individualnog plana suportivne terapije i plana ishrane;
- uporediti rezultate nutritivnog statusa i kvaliteta života kod pacijenata sa i bez suportivne terapije u odnosu na:
 - a) vrednosti indeksa telesne mase – body mass index (BMI), serumskog albumina, prognostičkog nutricionog indeksa, nutricionog risk indeksa
 - b) učestalost malnutricije u obe grupe na osnovu nutricionih
 - c) kvalitet života u obe grupe u smislu sposobnosti gutanja, ishrane, bola, raspoloženja i dr
 - d) takođe, ukazati na značaj vanbolničke enteralne ishrane i njen značaj u održavanju ili poboljšavanju nutritivnog statusa pacijenata sa OK.

Specifični ciljevi ovog istraživanja su: uporediti primenjene metode analize nutricionog statusa i rezultate suportivne terapije u smislu bržeg oporavka i rehabilitacije pacijenata sa oralnim karcinomom.

5.1. HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA

Rezultati ove studije trebalo bi da pokažu da je analiza nutricionog statusa pacijenata sa oralnim karcinomom neophodan deo protokola plana terapije istih, i da primena suportivne terapije doprinosi većoj uspešnosti terapije, bržem oporavku i boljem kvalitetu života.

6. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

Upoređivan je nutritivni status i kvalitet života kod pacijenata sa oralnim karcinomom, hirurško onkološki tretiranih, sa suportivnom terapijom i bez nje.

U izradi rada korišćen se materijal prikupljen na Klinici za dentalnu medicinu Niš, službi za maksilofacijalnu hirurgiju, Medicinskog fakulteta u Nišu. Svi pacijenti su bili klinički obrađeni (u sklopu obrade će se određivati telesna masa i visina) i dijagnostifikovani i hirurško onkološki tretirani.

Uključili smo pacijente koji su bili stariji od 18 godina, sa dijagnozom sa OK (potvrđeno histopatologijom), i podvrgnuta hirurškom i onkološkom lečenju. Kriterijumi isključenja bili su pacijenti sa udaljenim metastazama i T4 stadijumom bolesti, pacijenti sa samo biopsijom (bez hirurške terapije), pacijenti sa orofaringealni karcinom, pacijenti koji nisu uspeli da završe lečenje, i one sa složenim hirurškim rekonstrukcijama tipa mikrovaskularnih rekonstrukcija.

Određivana je telesna masa i visina. Uzorkovana je krv i upućivana na laboratorijske analize radi određivanja nivoa serumskog albumina i krvne slike (hemogram), pre hirurškog tretmana i nakon završetka onkološkog tretmana u obe grupe. Na osnovu formule je određivan nutritivni status i to sledeći:

$$\begin{aligned} \text{BMI} &= \text{telesna masa} / \text{visina}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}, \text{ prognostički nutritivni indeks PNI} = \\ &= \text{albumin (g/l)} + 0.005 \times \text{limfociti (count/}\mu\text{l)} \text{ i nutritivni risk indeks NRI} = \\ &= (1,519 \times \text{albumin, g/l}) + (41,7 \times \text{sadašnja /idealna telesna masa}). \end{aligned}$$

Svi pacijenti su popunjavali upitnik o kvalitetu života pretretmana i po završetku istog (EORTC QLQ C -30 i H&N 35).

KKS ili hemogram je rađen na Nihon Kohden Celltac F hematološkom analajzeru.

Vrednosti albumina i proteina su određivane na Olympus AU 680 analajzeru.

Svi pacijenti su podeljeni u dve grupe. Prva grupa je prospektivno retrospektivna, dok je druga grupa prospektivna.

U prvoj grupi (25 pacijenata) su pacijenti koji su bili bez suportivne terapije na standardnom bolničkom prehranbenom režimu.

U drugoj grupi (25 pacijenata) su pacijenti koji su dobijali pored standardnog bolničkog prehrambenog režima i suportivnu terapiju u vidu parenteralnih i enteralnih preparata. Procena da li će biti primenjena enteralna ili parenteralna ishrana je vršena na osnovu mogućnosti plasiranja nazogastrične sonde, kao obaveznog postupka u postoperativnom toku pacijenata hirurški lečenih od oralnog karcinoma. Većina pacijenata je imala nazogastričnu sondu. Samo u pojedinim slučajevima njeno plasiranje je onemogućeno ili zbog anatomskih prepreka (npr. devijacija nosne piramide) ili psiholoških razloga (pacijent ne toleriše istu).

Za svakog pacijenta je rađen malnutrition universal screening test, na osnovu koga je vršena doziranje suportivne terapije.

Parenteralna ishrana je ordinirana preko centralnog venskog katetera ili perifernih venskih puteva u neposrednom postoperativnom toku intrahospitalno

Preparati parenteralne ishrane su bili SmofKabiven Peripheral, Fresenius KABI AB, BR br dozvole, ALIMIS: 515-01-02533-17-001 od 24.10.2018.

Enteralna ishrana je ordinirana preko nazogastrične sonde, koju svi pacijenti imaju nakon operacija oralnih karcinoma u neposrednom postoperativnom toku intrahospitalno.

Preparati enteralne ishrane su: Nutrison i Nutridrink standard, Nutritia.

Nakon otpusta iz bolnice pacijenti su koristili suportivnu enteralnu ishranu u vidu nutridrinka.

Statistička obrada podataka

Podaci su prikazani u vidu aritmetičke sredine i standardne devijacije ili u vidu apsolutnih i relativnih brojeva. Normalnost raspodele podataka je testirana Shapiro-Wilkovim. Poređenje kontinuiranih varijabli, koje imaju normalnu distribuciju podataka, vršeno je t-testom. Ukoliko raspodela podataka nije normalna poređenje vrednosti između dve grupe vršeno je Mann-Whitney testom. Poređenje numeričkih vrednosti između tri i više grupa vršeno je analizom varijanse ili Kruskal-Wallisovim testom u skladu sa distribucijom podataka. Poređenje distribucije odgovora vezanih za ukus, govor, bol i gutanje pre i posle operacije vršeno je Wilcoxonvim testom. Poređenje učestalosti kategorijskih obeležja između grupa vršeno je Hi-kvadrat testom ili Fisherovim testom egzaktno verovatnoće.

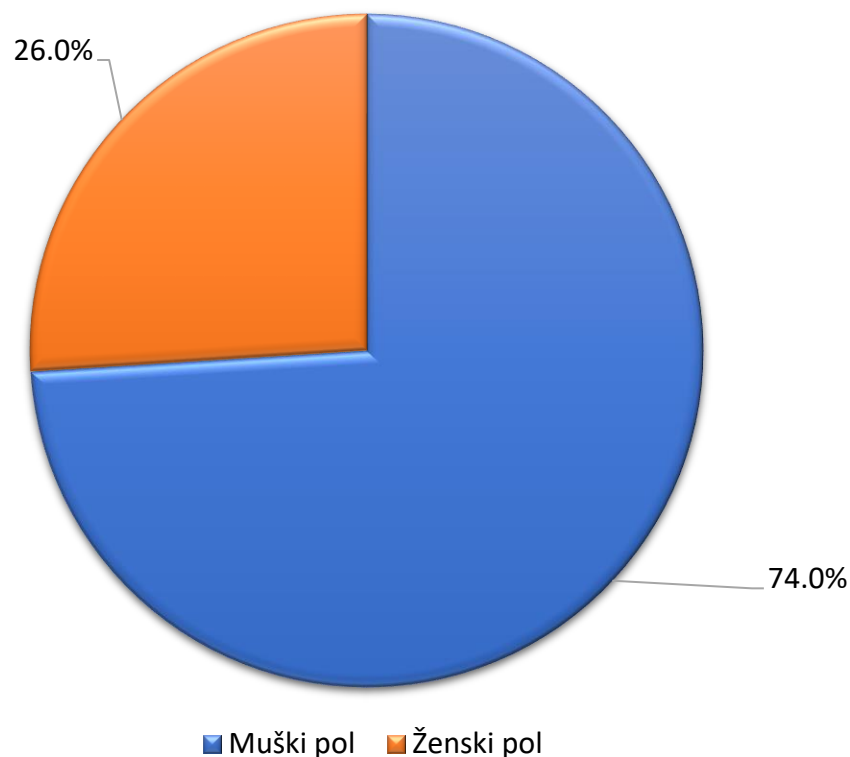
Poređenje ispitivanih parametara u ponovljenim merenjima je testirano korišćenjem ANOVA za ponovljena merenja, odnosno rađena je dvofaktorska analiza varijanse sa jednim

ponovljenim faktorom (vreme – pre i posle operacije i neponovljeni faktor – dve grupe: grupa koja je primala suportivnu terapiju i grupa koja nije primala suportivnu terapiju. Poređenje vrednosti u ponovljenim merenjima je vršeno prema standardnoj proceduri, gde su tumačeni sledeći efekti: ukupan efekat vremena, ukupan efekat grupa i efekat interakcije vreme i grupa. Ukoliko se u analizi za ponovljena merenja pokaže da postoji statistički značajna interakcija u tom slučaju se ispituje prost efekat, odnosno porede se vrednosti ispitivanih varijabli između grupa u pojedinačnim vremenskim tačkama. Za procenu sferičnosti podataka korišćen je Mauchly-jev test. Ukoliko nije zadovoljena sferičnost podataka u ANOVA za ponovljena merenja korišćena je Greenhouse-Geisser ili Huynh-Feldt korekcija, i to po sledećem pravilu: ukoliko je $\epsilon < 0,75$ primenjuje se Greenhouse-Geisser korekcija, u suprotnom primenjuje se Huynh-Feldt korekcija. Uticaj demografskih i kliničkih parametara na promenu vrednosti nutritivnih markera posle operacije ispitivan je u multivarijantnoj linearnoj regresionoj analizi. Hipoteza je testirana sa pragom značajnosti $p < 0,05$. Analiza podataka je vršena u programskom paketu SPSS 16.0.

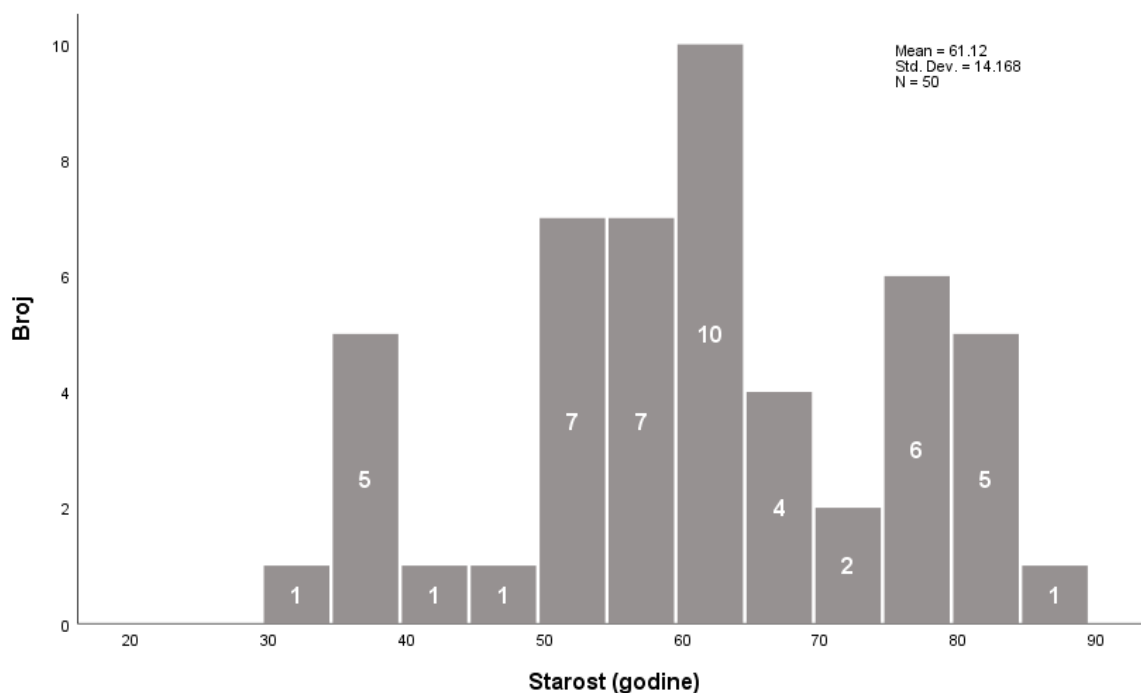
7. REZULTATI

7.1. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE ISPITIVANE POPULACIJE

U istraživanje je uključeno 50 pacijenata (37 muškog pola i 13 ženskog pola) (Grafikon 2), podeljenih u dve grupe u odnosu na to da li primaju suportivnu terapiju. Prosečna starost ispitivane populacije je $61,12 \pm 14,17$ godina (Min 32 godine, Max 85 godina) (Grafikon 3).



Grafikon 2. Distribucija ispitivane populacije prema polu



Grafikon 3. Starosna struktura ispitivane populacije

Najčešća lokalizacija tumora je jezik (60,0%), i pod usta (30,0%). Većina pacijenata je T2 stadijuma (66,0%) i N1 (74,0%) (Tabela 6).

Tabela 6. Lokalizacija promene i stadijum bolesti

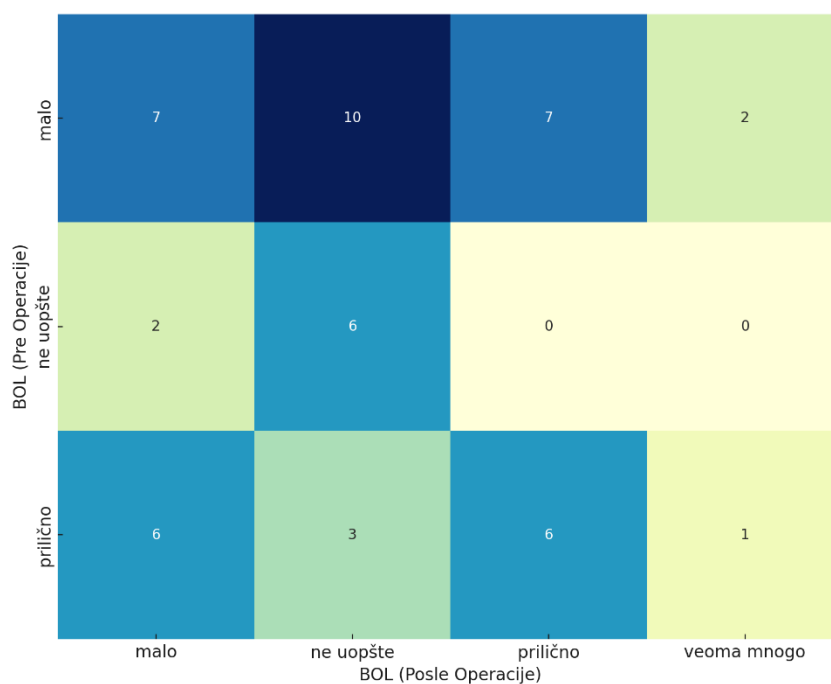
Lokalizacija	Broj	%
Jezik	30	60,0
Palatum	5	10,0
Gingiva	3	6,0
Pod usta	15	30,0
Stadijum		
T2	33	66,0
T3	16	32,0
N1	37	74,0

Polovina pacijenata se izjasnila da trpi mali bol pre operacije (50,0%), a nakon operacije 30% pacijenata je imalo mali bol i 38,0% pacijenata nije imalo bol uopšte. Utvrđeno je da se distribucija odgovora pre i posle operacije ne razlikuje statistički značajno ($p=0,281$) (Tabela 7, Grafikon 4).

Tabela 7. Promene u bolu pre i posle operacije

Bol	Pre operacije		Posle operacije		p^1
	Broj	%	Broj	%	
Ne uopšte	8	16,0	19	38,0	0,281
Malo	26	52,0	15	30,0	
Prilično	16	32,0	13	26,0	
Veoma mnogo	0	0,0	3	6,0	

¹ Wilcoxonov test

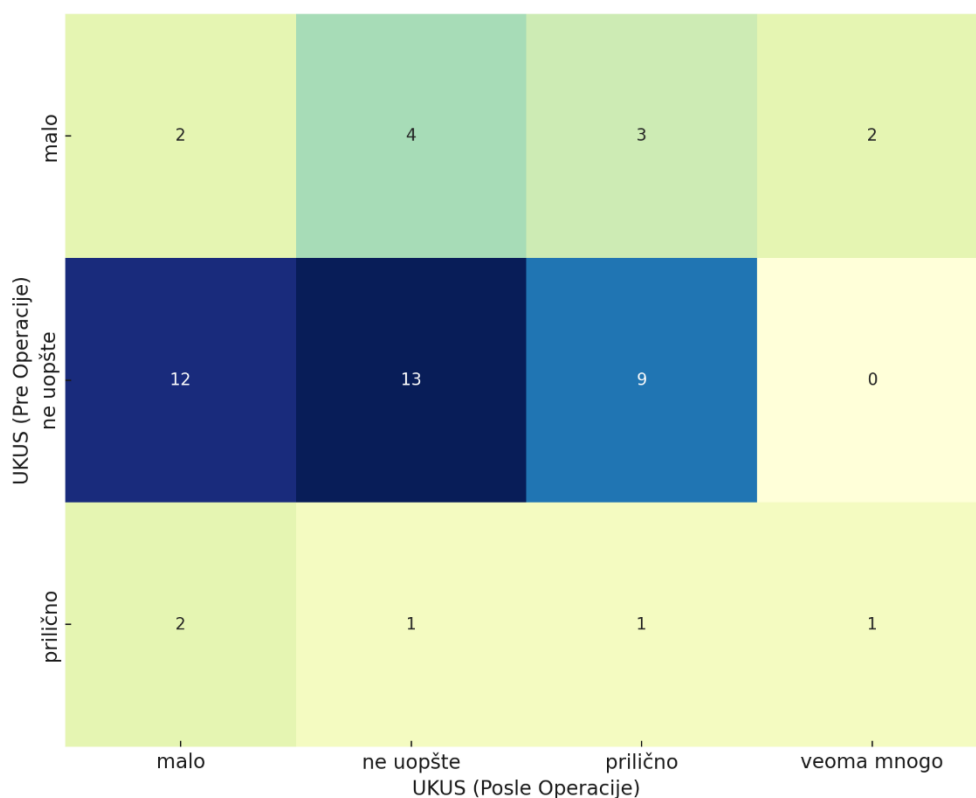


Grafikon 4. Distribucija odgovora vezanih za bol pre i posle operacije

Većina ispitanika se izjasnila da nema promene ukusa pre operacije (68,0%), nakon operacije 36,0% pacijenata nije imalo promenu ukusa. Utvrđeno je da se distribucija odgovora vezanih za ukus statistički značajno razlikuje pre u odnosu na period posle operacije ($p < 0,001$) (Tabela 8, Grafikon 5).

Tabela 8. Promene u ukusu pre i posle operacije

Ukus	Pre operacije		Posle operacije		p ¹
	Broj	%	Broj	%	
Ne uopšte	34	68,0	18	36,0	<0,001
Malo	11	22,0	16	32,0	
Prilično	5	10,0	13	26,0	
Veoma mnogo	0	0,0	3	6,0	

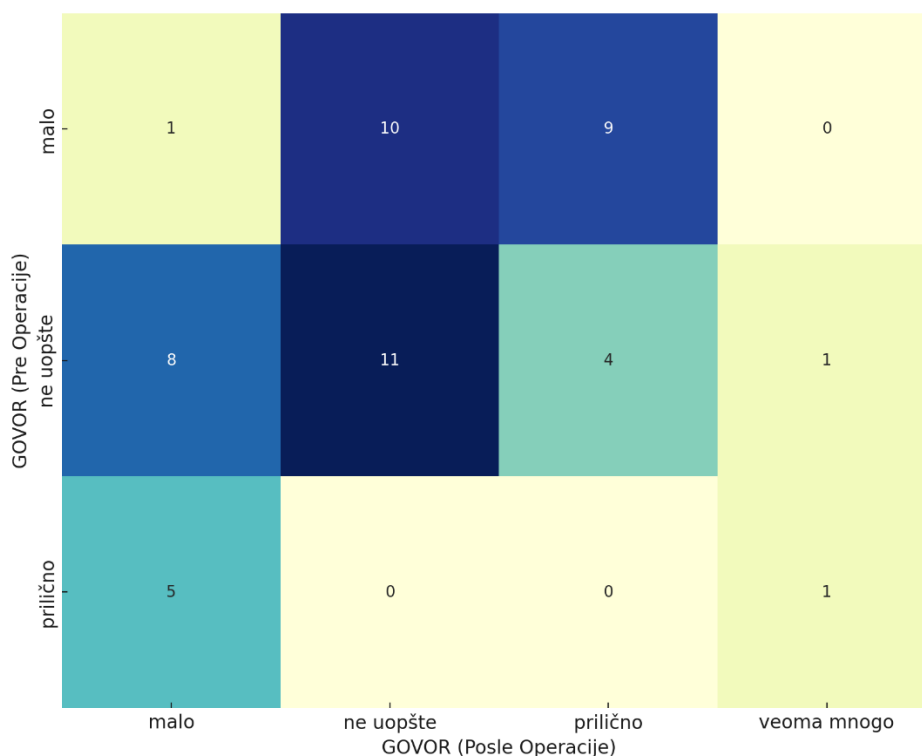
¹ Wilcoxonov test


Grafikon 5. Distribucija odgovora vezanih za ukus pre i posle operacije

Većina ispitanika se izjasnila da nema promene govora pre operacije (48,0%), nakon operacije 42,0% pacijenata nije imalo promenu govora. Utvrđeno je da se distribucija odgovora vezanih za govor ne razlikuje statistički značajno pre u odnosu na period posle operacije ($p=0,068$) (Tabela 9, Grafikon 6).

Tabela 9. Promene u govoru pre i posle operacije

Ukus	Pre operacije		Posle operacije		p
	Broj	%	Broj	%	
Ne uopšte	24	48,0	21	42,0	0,068
Malo	20	40,0	14	28,0	
Prilično	6	12,0	13	26,0	
Veoma mnogo	0	0,0	2	4,0	

¹ Wilcoxonov test


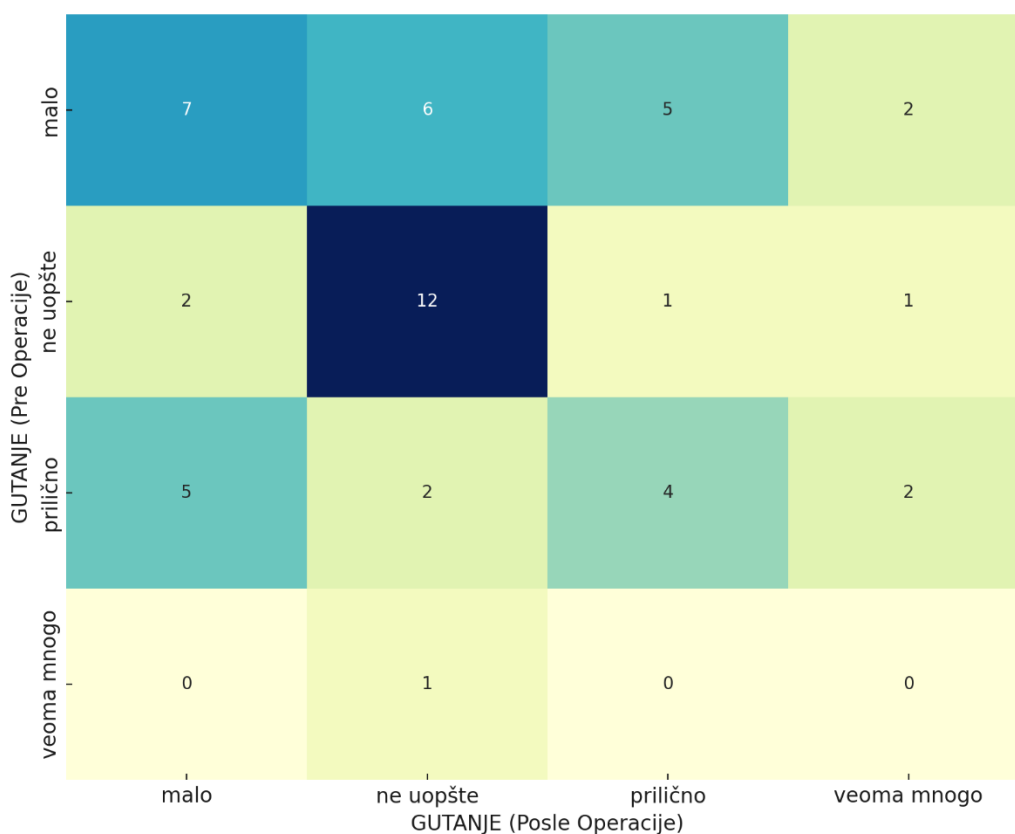
Grafikon 6. Distribucija odgovora vezanih za govor pre i posle operacije

Većina ispitanika se izjasnila da ima male promene u gutanju pre operacije (40,0%), nakon operacije 42,0% pacijenata nije imalo promenu u gutanju. Utvrđeno je da se distribucija odgovora vezanih za gutanje ne razlikuje statistički značajno pre u odnosu na period posle operacije ($p=0,980$) (Tabela 10, Grafikon 7).

Tabela 10. Promene u gutanju pre i posle operacije

Ukus	Pre operacije		Posle operacije		p
	Broj	%	Broj	%	
Ne uopšte	16	32,0	21	42,0	0,980
Malo	20	40,0	14	28,0	
Prilično	13	26,0	10	20,0	
Veoma mnogo	1	2,0	5	10,0	

¹ Wilcoxonov test

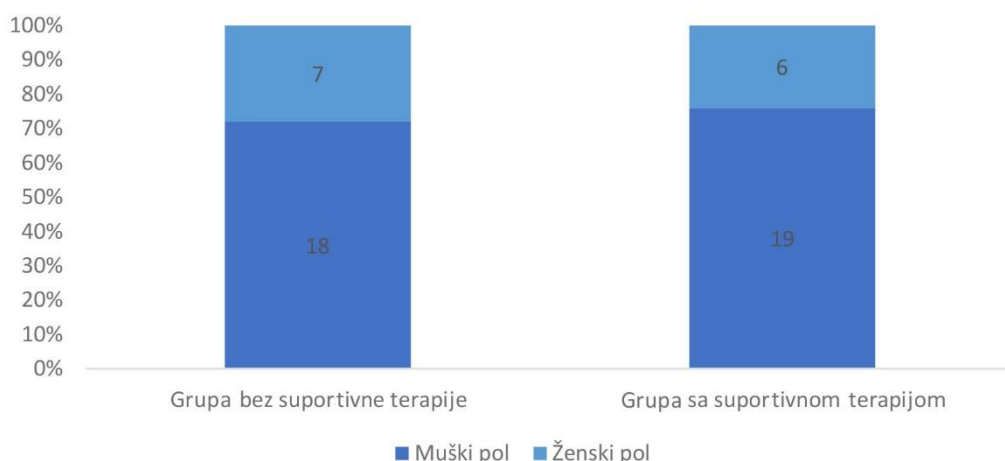


Grafikon 7. Distribucija odgovora vezanih za gutanje pre i posle operacije

7.2. DEMOGRAFSKE I KLINIČKE KARAKTERISTIKE

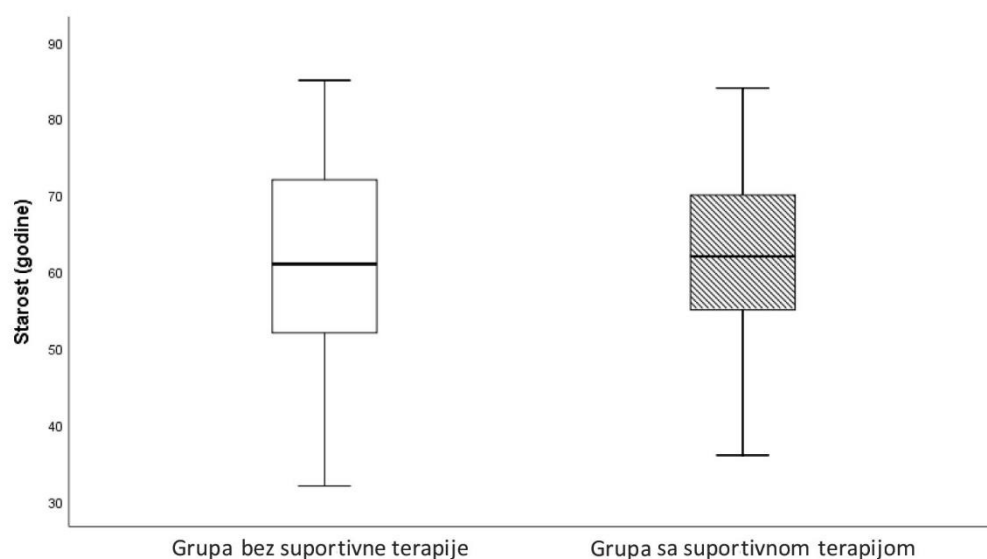
ISPITIVANE POPULACIJE U ODNOSU NA ISPITIVANE GRUPE

U grupi koja je primila suportivno terapiju bilo je 72,0% muških pacijenata i 28,0% ženskih pacijenata. U grupi koja nije primila suportivno terapiju bilo je 76,0% muških pacijenata i 24,0% ženskih pacijenata. Utvrđeno je da su grupe ujednačene prema polu ($p=1,000$) (Grafikon 8).



Grafikon 8. Distribucija prema polu u ispitivanim grupama

Pacijenti koji su primali suportivnu terapiju su bili malo stariji ($62,60 \pm 12,44$ godina) u odnosu na pacijente koji nisu primali ovaj vid terapije ($59,64 \pm 15,82$ godina), ali nije bilo statistički značajne razlike ($p=0,466$) (Grafikon 9).



Grafikon 9. Starost u odnosu na ispitivane grupe

Lokalizacija promene se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p>0,05$) (Tabela 11), kao ni T2, T3 i N1 stadijum bolesti.

Tabela 11. Lokalizacija u odnosu na ispitivane grupe

	Grupa sa suportivnom th		Grupa bez suportivne th		p ¹
	Broj	%	Broj	%	
Jezik	13	52,0	17	68,0	0,386
Palatum	3	12,0	2	8,0	1,000*
Gingiva	3	12,0	0	0,0	0,235*
Pod usta	7	28,0	8	32,0	1,000
T2	15	60,0	18	72,0	0,550
T3	9	36,0	7	28,0	0,762
N1	22	88,0	15	60,0	0,051*

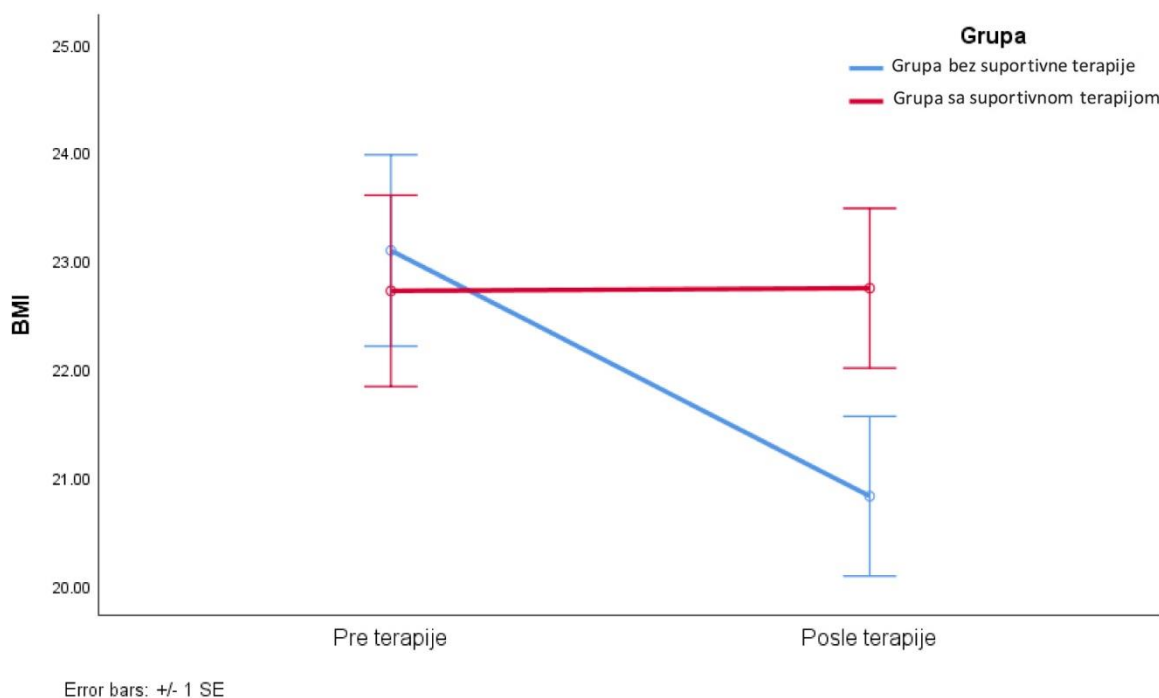
¹Hi-kvadrat test, * Fisherov test egzaktne verovatnoće

ANOVA za ponovljena merenja je pokazala da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p=0,001$), te su analizirani prosti efekti. Utvrđeno je da se vrednosti BMI pre i posle terapije ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,766$, odnosno $p=0,072$). Vrednosti BMI statistički značajno se smanjuju u periodu praćenja kod pacijenata koji nisu primali suportivnu terapiju ($p=0,001$), a kod pacijenata sa suportivnom terapijom vrednosti BMI se ne menjaju statistički značajno ($p=0,936$) (Tabela 12, Grafikon 10).

Tabela 12. Vrednosti BMI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

BMI	Pre terapije	Posle terapije	p
Ukupno	22,91±4,38	21,78±3,78	
Bez suportivne terapije	23,09±4,90	20,82±3,49	0,001
Sa suportivnom terapijom	22,72±3,88	22,74±3,88	0,936
	0,766	0,072	

rm ANOVA: efekat vremena $p=0,001$, interakcija vreme grupa $p=0,001$, efekat grupe $p=0,486$



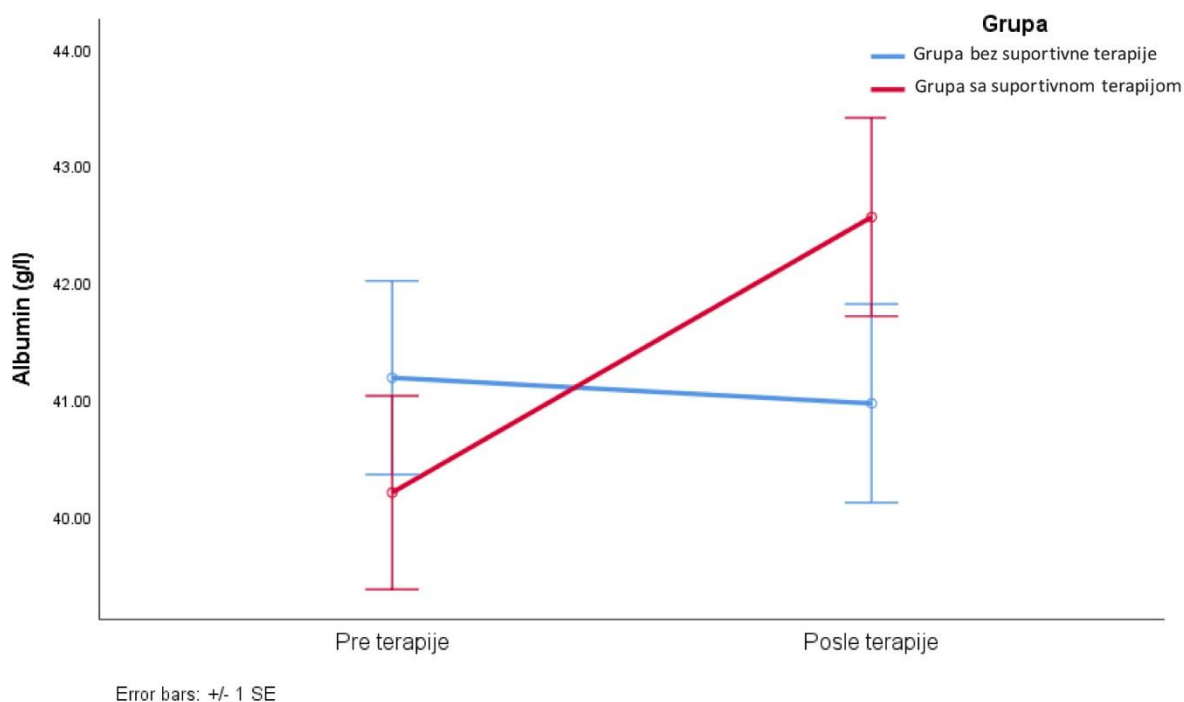
Grafikon 10. Vrednosti BMI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

ANOVA za ponovljena merenja je pokazala da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p=0,030$), te su analizirani prosti efekti. Utvrđeno je da se vrednosti albumina pre i posle terapije ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,406$, odnosno $p=0,191$). Vrednosti albumina se statistički značajno ne menjaju u periodu praćenja kod pacijenata koji nisu primali suportivnu terapiju ($p=0,807$), a kod pacijenata sa suportivnom terapijom vrednosti albumina se statistički značajno povećavaju ($p=0,004$) (Tabela 13, Grafikon 11).

Tabela 13. Vrednosti albumina u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

Albumin	Pre terapije	Posle terapije	p
Ukupno	40,69±4,13	41,76±4,28	
Bez suportivne terapije	41,18±4,12	40,96±4,09	0,807
Sa suportivnom terapijom	40,20±4,16	42,56±4,26	0,004
	0,406	0,191	

rm ANOVA: efekat vremena $p=0,069$, interakcija vreme grupa $p=0,030$, efekat grupe $p=0,030$



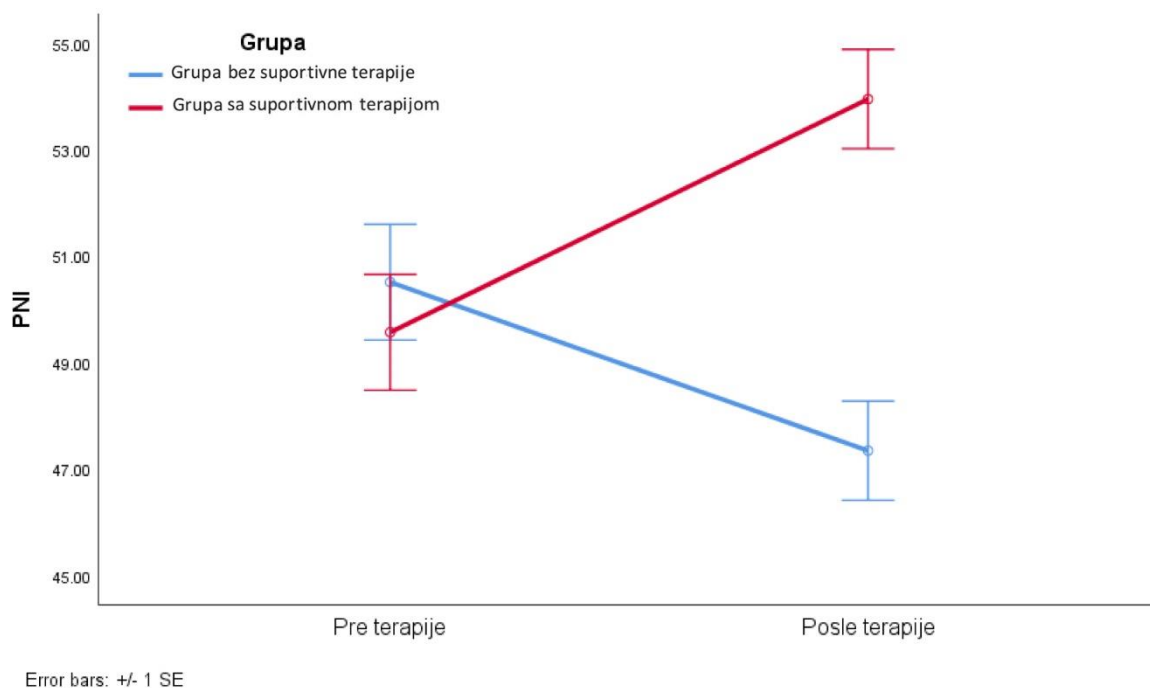
Grafikon 11. Vrednosti albumina u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

ANOVA za ponovljena merenja je pokazala da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$), te su analizirani prosti efekti. Utvrđeno je da se vrednosti PNI pre terapije ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p = 0,543$), a vrednosti PNI nakon terapije su statistički značajno veće kod pacijenata koji su primali suportivnu terapiju ($p < 0,001$). Vrednosti PNI statistički se značajno smanjuju u periodu praćenja kod pacijenata koji nisu primali suportivnu terapiju ($p = 0,015$), a kod pacijenata sa suportivnom terapijom vrednosti PNI se statistički značajno povećavaju ($p < 0,001$) (Tabela 14, Grafikon 12).

Tabela 14. Vrednosti PNI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

PNI	Pre terapije	Posle terapije	p
Ukupno	50,04±5,40	50,64±5,69	
Bez suportivne terapije	50,51±5,89	47,34±5,28	0,015
Sa suportivnom terapijom	49,57±4,95	53,95±3,93	<0,001
	0,543	<0,001	

rm ANOVA: efekat vremena $p = 0,403$, interakcija vreme grupa $p < 0,001$, efekat grupe $p = 0,027$



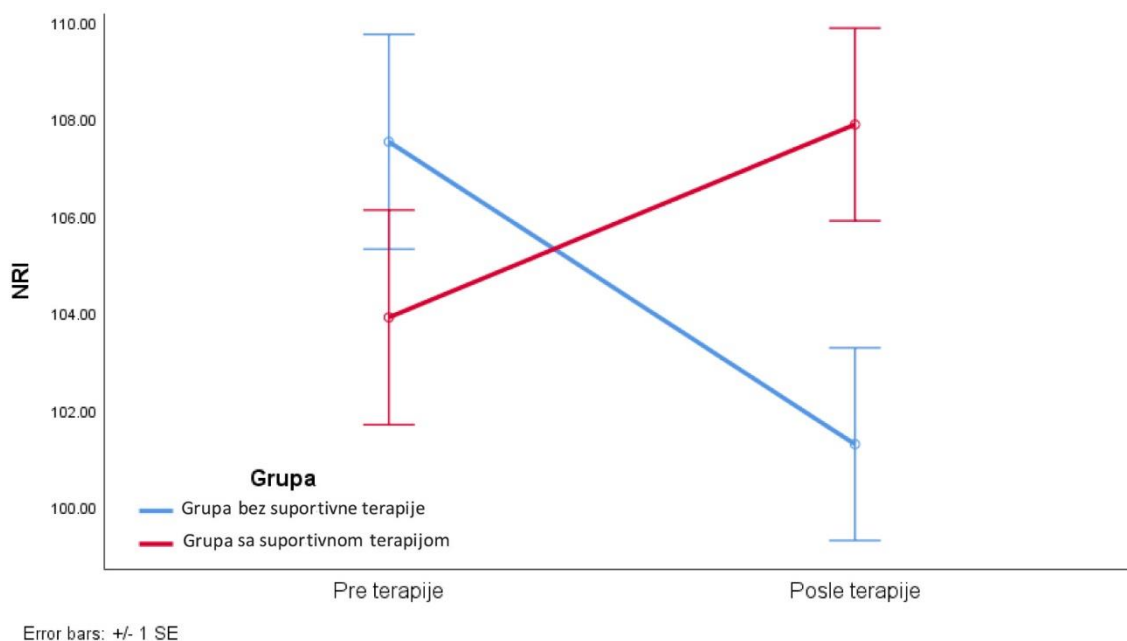
Grafikon 12. Vrednosti PNI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

ANOVA za ponovljena merenja je pokazala da postoji statistički značajna interakcija vreme*grupa ($p < 0,001$), te su analizirani prosti efekti. Utvrđeno je da se vrednosti NRI pre terapije ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p = 0,253$), a vrednosti NRI nakon terapije su statistički značajno veće kod pacijenata koji su primali suportivnu terapiju ($p = 0,023$). Vrednosti NRI statistički se značajno smanjuju u periodu praćenja kod pacijenata koji nisu primali suportivnu terapiju ($p = 0,001$), a kod pacijenata sa suportivnom terapijom vrednosti NRI se statistički značajno povećavaju ($p = 0,001$) (Tabela 15, Grafikon 13).

Tabela 15. Vrednosti NRI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

NRI	Pre terapije	Posle terapije	p
Ukupno	105,72±11,12	104,57±10,40	
Bez suportivne terapije	107,53±11,58	101,28± 9,74	0,001
Sa suportivnom terapijom	103,91±10,56	107,88±10,14	0,001
	0,253	0,023	

rm ANOVA: efekat vremena $p = 0,240$, interakcija vreme grupa $p < 0,001$, efekat grupe $p = 0,601$



Grafikon 13. Vrednosti NRI u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

Distribucija odgovora vezanih za bol pre operacije se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije ($p=0,685$). U obe grupe okvirno polovina pacijenata se izjasnila da ima mali bol (52,0% za obe grupe). Distribucija odgovora vezanih za bol posle operacije se razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije ($p=0,015$). Okvirno polovina pacijenata koja je primala suportivnu terapiju nije imala bol posle operacije (52,0%), a u grupi koja nije primala ovu terapiju 24,0% pacijenata je bilo bez bola (Tabela 16).

Tabela 16. Promene u bolu pre i posle operacije u odnosu na primenu suportivne terapije

Bol	Grupa sa suportivnom th		Grupa bez suportivne th		p ¹
	Broj	%	Broj	%	
Bol pre operacije					
Ne uopšte	5	20,0	3	12,0	0,685
Malo	13	52,0	13	52,0	
Prilično	7	28,0	9	36,0	
Veoma mnogo	0	0	0	0	
Bol posle operacije					
Ne uopšte	13	52,0	6	24,0	0,015
Malo	9	36,0	6	24,0	
Prilično	2	8,0	11	44,0	
Veoma mnogo	1	4,0	2	8,0	

¹Hi-kvadrat test

Distribucija odgovora vezanih za ukus pre operacije se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije ($p=0,472$). U obe grupe većina pacijenata se izjasnila da nema problem sa ukusom (60,0% odnosno 76,0%). Distribucija odgovora vezanih za ukus posle operacije se razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije ($p=0,315$) (Tabela 17).

Tabela 17. Promene u ukusu pre i posle operacije u odnosu na primenu suportivne terapije

Ukus	Grupa sa suportivnom th		Grupa bez suportivne th		p ¹
	Broj	%	Broj	%	
Ukus pre operacije					
Ne uopšte	15	60,0	19	76,0	0,472
Malo	7	28,0	4	16,0	
Prilično	3	12,0	2	8,0	
Veoma mnogo	0	0,0	0	0,0	
Ukus posle operacije					
Ne uopšte	10	40,0	8	32,0	0,315
Malo	10	40,0	6	24,0	
Prilično	4	16,0	9	36,0	
Veoma mnogo	1	4,0	2	8,0	
¹ Hi-kvadrat test					

¹Hi-kvadrat test

Distribucija odgovora vezanih za govor pre operacije se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije ($p=0,461$), kao ni posle operacije ($p=0,101$) (Tabela 18).

Distribucija odgovora vezanih za gutanje pre operacije se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije ($p=0,409$). U obe grupe po 32,0% pacijenata nije imalo probleme u gutanju pre operacije. Distribucija odgovora vezanih za gutanje posle operacije se razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije ($p=0,002$). Okvirno polovina pacijenata koja je primala suportivnu terapiju nije imala probleme u gutanju posle operacije (56,0%), a u grupi koja nije primala ovu terapiju 28,0% pacijenata je bilo bez problema u gutanju (Tabela 19).

Tabela 18. Promene u govoru pre i posle operacije u odnosu na primenu suportivne terapije

Govor	Grupa sa suportivnom th		Grupa bez suportivne th		p ¹
	Broj	%	Broj	%	
Govor pre operacije					
Ne uopšte	10	40,0	14	56,0	0,461
Malo	11	44,0	9	36,0	
Prilično	4	16,0	2	8,0	
Veoma mnogo	0	0,0	0	0,0	
Govor posle operacije					
Ne uopšte	13	52,0	8	32,0	0,101
Malo	8	32,0	6	24,0	
Prilično	4	16,0	9	36,0	
Veoma mnogo	0	0,0	2	8,0	

¹Hi-kvadrat test

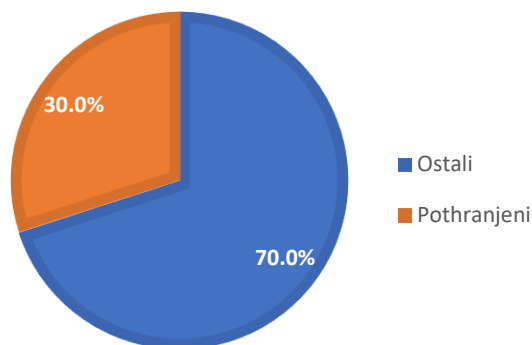
Tabela 19. Promene u gutanju pre i posle operacije u odnosu na primenu suportivne terapije

Gutanje	Grupa sa suportivnom th		Grupa bez suportivne th		p ¹
	Broj	%	Broj	%	
Gutanje pre operacije					
Ne uopšte	8	32,0	8	32,0	0,409
Malo	12	48,0	8	32,0	
Prilično	5	20,0	8	32,0	
Veoma mnogo	0	0,0	0	0,0	
Gutanje posle operacije					
Ne uopšte	14	56,0	7	28,0	0,002
Malo	9	36,0	5	20,0	
Prilično	2	8,0	8	32,0	
Veoma mnogo	0	0,0	5	20,0	

¹Hi-kvadrat test

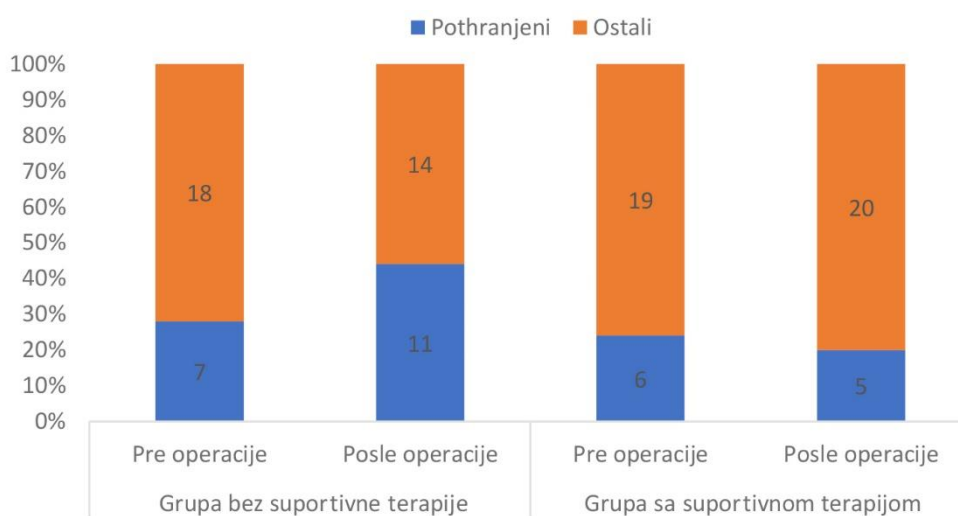
7.3. REZULTATI U ODNOSU NA POTHRANJENOST

U ispitivanoj populaciji je bilo 15 pacijenata (30,0%) koji su bili pothranjeni, odnosno imali su BMI <20 ukoliko su bili mlađi do 70 godina, i BMI<22 ukoliko su bili stariji od 70 godina i vrednosti albumina <45 (Grafikon 14).



Grafikon 14. Učestalost pothranjenosti u ispitivanoj populaciji

Udeo pothranjenih na početku istraživanja je ujednačen u odnosu na primenu suportivne terapije, u grupi koja je primala suportivnu terapiju je bilo 6 pacijenata (24,0%) i 7 pacijenata u grupi koja nije primala suportivnu terapiju (28,0%) ($p=1,000$). U grupi koja nije primala terapiju povećao se broj pothranjenih pacijenata nakon operacije (11 pacijenata – 44,0%), a u grupi pacijenata koja je primala suportivnu terapiju se smanjila na pet pacijenata odnosno 20,0%, ali nije utvrđena statistički značajna razlika na nivou $p<0,05$ ($p=0,128$) (Grafikon 15).



Grafikon 15. Udeo pothranjenih u periodu praćenja u odnosu na ispitivane grupe

7.4. POVEZANOST VREDNOSTI NUTRITIVNIH PARAMETARA NAKON OPERACIJE SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM PARAMETRIMA

U multivarijantnom linearnoj regresionoj analizi se pokazalo da na vrednosti BMI nakon operacije statistički značajno utiču primena suportivne terapije ($p < 0,001$), starost pacijenata ($p = 0,045$), početne vrednosti BMI ($p < 0,001$). Ako se izuzmu početne vrednosti BMI za koje se ceo model koriguje, najjači uticaj na vrednosti BMI posle operacije ima primena suportivne terapije (Beta = 0,309) (Tabela 20).

Tabela 20. Uticaj demografskih i kliničkih parametara na vrednosti BMI nakon operacije

	Unstandardized		Standardized	95.0% CI		Collinearity		p
	Coefficients		Coefficients			Statistics		
	B	SE	Beta			Tolerance	VIF	
(Constant)	6.677	1.931		2.789	10.565			0.001
grupa	2.314	0.552	0.309	1.202	3.426	0.985	1.015	0.000
Starost (godine)	-0.041	0.020	-0.152	-0.080	-0.001	0.983	1.017	0.045
BMI1 (kg/m2)	0.708	0.065	0.820	0.577	0.838	0.953	1.050	0.000
POL	0.177	0.641	0.021	-1.115	1.468	0.949	1.054	0.784

Adjusted R²=0,737, B – nestandardizovani koeficijent regresije, SE – standardna gresška, 95% CI – 95% interval poverenja, Beta – standardizovani koeficijent regresije, Multikolinearnost – Tolerance, VIF

U multivarijantnom linearnoj regresionoj analizi se pokazalo da na vrednosti albumina nakon operacije statistički značajno utiču primena suportivne terapije ($p = 0,025$), starost pacijenata ($p = 0,024$), početne vrednosti albumina ($p = 0,001$). Ako se izuzmu početne vrednosti albumina za koje se ceo model koriguje, na vrednosti albumina posle operacije nešto veći uticaj ima starost (beta = -0,287) u odnosu na primenu suportivne terapije (Beta = 0,272) (Tabela 21).

Tabela 21. Uticaj demografskih i kliničkih parametara na vrednosti albumina nakon operacije

	Unstandardized		Standardized	95,0% CI		Collinearity		p
	Coefficients					Statistics		
	B	SE	Beta	Tolerance	VIF			
(Constant)	28,250	6,435		15,280	41,219			0,000
Grupa	2,308	0,992	0,272	0,310	4,307	0,977	1,024	0,025
Starost	-0,087	0,037	-0,287	-0,162	-0,012	0,886	1,129	0,024
BMI pre operacije	-0,152	0,126	-0,155	-0,406	0,102	0,807	1,239	0,233
Pol	0,162	1,160	0,017	-2,175	2,500	0,928	1,078	0,889
ALBUMINI pre operacije	0,515	0,137	0,496	0,238	0,791	0,763	1,311	0,001

Adjusted R²=0,346, B – nestandardizovani koeficijent regresije, SE – standardna gresška, 95% CI – 95% interval poverenja, Beta – standardizovani koeficijent regresije, Multikolinearnost – Tolerance, VIF

U multivarijantnom linearnoj regresionoj analizi se pokazalo da na vrednosti PNI nakon operacije statistički značajno utiče primena suportivne terapije ($p<0,001$) (Tabela 22).

Tabela 22. Uticaj demografskih i kliničkih parametara na vrednosti PNI nakon operacije

	Unstandardized		Standardized	95,0% CI		Collinearity		p
	Coefficients		Coefficients	Statistics				
	B	SE	Beta			Tolerance	VIF	
(Constant)	28,407	6,878		14,544	42,269			0,000
grupa	7,202	1,142	0,639	4,900	9,504	0,982	1,019	0,000
Starost	-0,050	0,042	-0,123	-0,135	0,036	0,903	1,107	0,249
BMI1 kg/m2	-0,219	0,156	-0,168	-0,533	0,095	0,701	1,427	0,168
POL	1,766	1,343	0,137	-0,941	4,472	0,923	1,084	0,195
PNI 1	0,489	0,128	0,464	0,231	0,746	0,686	1,457	0,000

Adjusted R²=0,506, B – nestandardizovani koeficijent regresije, SE – standardna gresška, 95% CI – 95% interval poverenja, Beta – standardizovani koeficijent regresije, Multikolinearnost – Tolerance, VIF

U multivarijantnom linearnoj regresionoj analizi se pokazalo da na vrednosti NRI nakon operacije statistički značajno utiču primena suportivne terapije ($p<0,001$), starost pacijenata ($p=0,013$) i početne vrednosti NRI ($p<0,001$). Ako se izuzmu početne vrednosti NRI za koje se

ceo model koriguje, na vrednosti NRI posle operacije nešto veći uticaj ima primena suportivne terapije ($\beta = 0,468$) u odnosu na starost pacijenata ($\beta = -0,208$) (Tabela 23).

Tabela 23. Uticaj demografskih i kliničkih parametara na vrednosti NRI nakon operacije

	Unstandardized		Standardized	95,0% CI		Collinearity		p
	Coefficients		Coefficients			Statistics		
	B	SE	Beta			Tolerance	VIF	
(Constant)	33,638	10,011		13,463	53,813			0,002
grupa	9,633	1,674	0,468	6,259	13,007	0,943	1,060	0,000
Starost (godine)	-0,153	0,059	-0,208	-0,272	-0,034	0,964	1,037	0,013
BMI1 kg/m2	-0,004	0,327	-0,001	-0,663	0,656	0,329	3,041	0,991
POL	2,184	1,922	0,093	-1,689	6,056	0,930	1,075	0,262
NRI 1	0,689	0,132	0,737	0,423	0,954	0,314	3,184	0,000

Adjusted R²=0,694, B – nestandardizovani koeficijent regresije, SE – standardna gresška,

95% CI – 95% interval poverenja, Beta – standardizovani koeficijent regresije,

Multikolinearnost – Tolerance, VIF

7.5. UČESTALOST KOMPLIKACIJA

Komplikacije se mogu podeliti na rane i kasne. Prvu grupu su sačinjavale rane komplikacije, koje su se javljale unutar intrahospitalnog lečenja i to su bile otok, hematom, krvarenje, infekcije i sl.

Kasne komplikacije su se javljale nakon nekoliko sedmica postoperativnog perioda i to su bile orokutane ili kutane fistule, parcijalna nekroza režnjeva, parestezije, ograničena pokretljivost predela vrata i ramena i sl.

Komplikacije su se javile kod 20,0% pacijenata bez suportivne terapije i 12,0% pacijenata sa suportivnom terapijom. Učestalost ranih, kasnih komplikacija se ne razlikuje statistički značajno između grupa ($p > 0,05$) (Tabela 24).

Tabela 24. Komplikacije u ispitivanim grupama

	Grupa bez suportivnom th		Grupa sa suportivne th		p ¹
	Broj	%	Broj	%	
Rane	3	12,0	2	8,0	1,000
Kasne	2	8,0	1	4,0	1,000
Komplikacije	5	20,0	3	12,0	0,701

¹Fisherov test egzaktne verovatnoće

8. DISKUSIJA

Genetska determinisanost i uloga biomarkera kod pacijenata sa OK-om su razmatrane u brojnim studijama (75). U radu Ali i sar. (76) u etiologiji OK udruženi su genetski, epigenetski i fenotipski uticaj i promene. Na osnovu biomarkera možemo prepoznati neuhranjenost i njegovu rasprostranjenost. U ispitivanoj populaciji je bilo 15 pacijenata (30,0%) koji su bili pothranjeni, slično kao u drugim studijama (77). Udeo pothranjenih na početku istraživanja je ujednačen po grupama. U grupi koja nije primala terapiju povećao se broj pothranjenih pacijenata nakon operacije (11 pacijenata – 44,0%), a u grupi pacijenata koja je primala suportivnu terapiju se smanjila na pet pacijenata odnosno 20,0%, ali nije utvrđena statistički značajna razlika na nivou $p < 0,05$ ($p = 0,128$)

Kod pacijenata sa OK-om, često je pothranjenost nastaje, zbog lokalizacije tumora koje izaziva disfagiju, psihološki stres i metaboličke promene usled prisustva tumora i komplikacije nakon tretmana, kao što je pokazano u drugim studijama (78). Prijavljeno je da je disfagija jedan od najčešćih simptoma OK-a, kao i najčešći uzrok neuhranjenosti (79,80).

8.1. ANALIZA PARAMETARA NUTRITIVNOG STATUSA

Postoji širok spektar parametara nutritivnog statusa. Međutim, problem njihove standardizacije i dalje postoji, pri čemu su neki parametri antropološke prirode (npr. BMI) i neke biohemijske (npr. albumin – ALB). U ranijim studijama, BMI i ALB su najčešće korišćeni; sa vremenom, PNI i NRI su dobili na značaju, pre svega zbog svojih osetljivost u definisanju statusa uhranjenosti i neuhranjenosti (77). Koristili smo sva 4 parametra u našoj studiji (BMI, ALB, PNI i NRI) za analizu stanja uhranjenosti pacijenata sa OK-om. Rezultati su potvrdili visoku osetljivost ovih parametara i preciznost i značajna promena u našoj monocentričnoj studiji.

BMI je najkorišćeniji parametar za klinički rad i za analizu nutritivnog statusa pacijenata sa OK. Nizak BMI je potvrđen kao marker loše prognoze kod OK, što potvrđuje njegovu vrednost kao nutritivnog parametra (81). Ranije je objavljeno da su hirurški lečeni pacijenti sa gubitkom BMI od $>10\%$ imali veću verovatnoću komplikacija (82). Vrednosti BMI $<20 \text{ kg/m}^2$ uzete su kao granica za neuhranjenost. Utvrđeno je da se vrednosti BMI pre i posle hirurško

onkološke terapije ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,766$, odnosno $p=0,072$). Vrednosti BMI statistički značajno se smanjuju u periodu praćenja kod pacijenata koji nisu primali suportivnom terapiju ($p=0,001$), a kod pacijenata sa suportivnom terapijom vrednosti BMI se ne menjaju statistički značajno ($p=0,936$). Rezultati naše studije su potvrdili, slično kao i u drugim studijama, da su pothranjeni pacijenti imali lošiju prognozu od onih sa normalnim statusom uhranjenosti (83,84).

Obično pacijenti sa OK-om imaju poteškoća sa žvakanjem i gutanjem pri prvom kliničkom pregledu zbog lokalizacije tumora. Operativna trauma dovodi do dodatnog smanjenog unosa hranljivih materija, pre svega proteina. Posledično, vrednosti ALB su smanjene, što potvrđuju i druge studije, čiji su rezultati u skladu sa našim nalazima (85,86). Utvrđeno je da se vrednosti ALBUMINA pre i posle terapije ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,406$, odnosno $p=0,191$). Vrednosti ALB statistički značajno ne menjaju u periodu praćenja kod pacijenata koji nisu primali suportivnu terapiju ($p=0,807$), a kod pacijenata sa suportivnom terapijom vrednosti ALB se statistički značajno povećavaju.

Uloga imuniteta kod pacijenata sa OK je pitanje i dan danas predmet istraživanja mnogih istraživača. Limfociti, kao nosioci imunog odgovora, prepoznaju tumorske ćelije i bore se protiv njih kroz migraciju, proliferaciju i invaziju (87,88). Pokazalo se da je PNI, parametar koji kombinuje ALB sa vrednošću limfocita, prikladan za proučavanje nutritivnog statusa kod pacijenata sa OK sa drugim uključenim anatomskim mestima (89,90). Rezultati ove studije potvrdili su osetljivost PNI kao parametar u proučavanju nutritivnog statusa pacijenata sa OK i kao indikator povećanog rizika za lošiju prognozu. Utvrđeno je da se vrednosti PNI pre terapije ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,543$), a vrednosti PNI nakon terapije su statistički značajno veće kod pacijenata koji su primali suportivnu terapiju ($p<0,001$). Vrednosti PNI statistički značajno smanjuju u periodu praćenja kod pacijenata koji nisu primali suportivnu terapiju ($p=0,015$), a kod pacijenata sa suportivnom terapijom vrednosti PNI se statistički značajno povećavaju ($p<0,001$).

Još jedan od naših proučavanih parametara bio je NRI, koji kombinuje ALB, telesnu težinu i telesnu visinu. Nekoliko studija je pokazalo povezanost niskih vrednosti NRI sa lošom prognozom kod karcinoma želuca, jetre i jednjaka (91,92). Utvrđeno je da se vrednosti NRI pre terapije ne razlikuju statistički značajno u odnosu na ispitivane grupe ($p=0,253$), a vrednosti NRI nakon terapije su statistički značajno veće kod pacijenata koji su primali suportivnu terapiju ($p=0,023$). Vrednosti NRI statistički značajno smanjuju u periodu praćenja kod pacijenata koji nisu primali suportivnu terapiju ($p=0,001$), a kod pacijenata sa suportivnom terapijom

vrednosti NRI se statistički značajno povećavaju. Naši rezultati su potvrdili sličnu povezanost kod pacijenata sa OK.

Sva 4 parametara su pokazala visoku osetljivost u analizama nutritivnog statusa kod pacijenata sa OK. Statističke analize sugerišu različite stepene osetljivosti ovih parametara. Naši rezultati su potvrdili da je NRI bio osetljiviji od BMI i ALB i pouzdaniji pokazatelj pothranjenosti. Rezultati t testa su pokazali statistički značajnu razliku između NRI i BMI u rezultatima pre i posle tretmana, dok PNI i ALB rezultati nisu bili statistički značajno različiti (93).

Što se tiče ostalih parametara krvne slike, vrednost Leukocita (le) značajno raste u neposrednom postoperativnom periodu kod svih pacijenata. U osnovi ovog patofiziološkog mehanizma stoji operativna trauma i inflamatorni odgovor i neuroendokrini procesi kao sledstveni deo povratnog mehanizma. Neke studije su potvrdile skok broja Le kao posledica dejstva hormona stresa (94). Porast vrednosti Le praćen je i porastom ostalih parametara inflamacije, u prvom redu CRP i PCT u neposrednom postoperativnom toku, što su i rezultati u našoj studiji potvrdili, bez značajne statističke razlike u obe grupe pacijenata.

Broj limfocita Ly se značajno menja u neposrednom postoperativnom toku kod obe grupe pacijenata. Ali već sedmog postoperativnog dana dolazi do povećanja vrednosti Ly i približavanja preoperativnim vrednostima u obe grupe pacijenata. Imajući u vidu, ove nalaze postavlja se pitanje validnosti vrednosti Ly, kao izolovanog parametra nutritivnog statusa u skorajšnjim studijama (95). Gubitak Ly se vezuje dominantno za vrstu i opsežnost hirurške intervencije i intra i perioperativni gubitak krvi i limfe.

Ukupni proteini su velika grupa supstanci plazme, koja se stvara i razgrađuje u jetri. Njihove koncentracije su regulisane negativnom povratnom spregom, a sve u cilju održavanja osmotskog pritiska plazme. Vrednosti proteina su uslovljene fiziološkom funkcijom jetre, a takođe i usled gubitka telesnih tečnosti, npr. limfne drenaže ili stanjem bubrega. U drugim studijama kod pacijenata sa malignomima drugih lokalizacija, je dokazano da rezultati padaju u prvim postoperativnim danima, da tek od 5. dana počinju da rastu (96). Rezultati drugih studija su pokazali da sedmog postoperativnog dana vrednosti ukupnog proteina plazme, se vraćaju približno preoperativnim vrednostima, bez statističke značajnosti (96). Ukupni protein nismo odbravljivali kao pojedinačni parametar u našoj studiji zbog ovih razloga.

Albumin se sintetiše u hepatocitima jetre svega u iznosu od 5% dnevno. Najveći deo se nalazi intravaskularnom i intersticijalnom prostoru. Obzirom da se samo 20 ti deo vrednosti albumina dnevno sintetiše, proteinski unos i uticaj na vrednosti albumina je bitan, a sa druge

strane diskutabilan, i dalje predmet mnogih studija (97). Kao posledica patofizioloških procesa kod hirurških pacijenata, pa tako i pacijenata sa OK, dolazi do preraspodele albumina u intravaskularnog i intersticijalnog prostora. Kod većine pacijenata sa malignomima, pa tako i sa OK, preoperativno su zastupljena hipoalbuminena. Delom se ona objašnjava smanjenim unosom hrane, zbog lokalizacije tumorskog procesa. Sa druge strane tome doprinosi i inhibicija ekspresije mRNA albumina dejstvom TNF-alfa, smanjujući sintezu u hepatocitima, i povećavajući migraciju u ekstravazalni prostor. Prosečne vrednosti SA kod pacijenata u grupi bez suportivne terapije su se menjale bez statističke značajnosti pre i posle hirurško onkološkog tretmana. U grupi sa suportivnom terapijom vrednosti SA su se povećavale statistički značajno

Kod onkoloških pacijenata, uključujući i one sa OK, albumin i drugi proteini plazme se pojačano koriste od strane tumorskih ćelija, te je vreme eliminacije kraće (98). A ovaj proces, udružen sa disfagijom i smanjenim apetitom dovode do niskih vrednosti Alb kod pacijenata sa OK obuhvaćeni ovim istraživanjem. U našem istraživanju ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima Alb na kraju terapije grupi bez suportivne terapije. Takođe, uočen je i manji pad srednjih vrednosti pre i posttretmanskog nivoa ALB u ovoj grupi. Sa druge strane u grupi sa suportivnom terapijom imamo rast vrednosti ALB i statističku značajnost.

Mnoge studije su se bavile ispitivanjem promena nutritivnog statusa i nivoa Alb. U nekim od njih, kao i u našoj studiji, Alb je razmatran kao nutritivni faktor. Nekoliko studija su dokazale da unosom nutritijenata, nezavisno od drugih faktora, dolazi do povećanja vrednosti ALB (99,100). Sa druge strane u studiji Afolabija i sar. (101) je dijetalni režim ishrane kod zdravih ispitanika, nije bio praćen i padom vrednosti serumskih proteina i albumina. Zbog koherentnosti studija, koje su istraživale povezanost nivoa serumskih proteina i albumina, sa enteralnom i parenteralnom ishranom, rezultate ne možemo porediti i izvesti jedinstveni zaključak, obzirom na različitu lokalizaciju tumorskog procesa, različitost populacionih grupa, i ne standardizaciju davanja suportivne nutritivne terapije (102).

Analizom je ispitivana i povezanost vrednosti Alb sa komplikacijama. Učestalost komplikacija, je bila veća kod pacijenata sa nižim preoperativnim vrednostima Alb, ali nije dokazana statistička značajna razlika u obe grupe.

U novijoj studiji Tsai i sar. retrospektivno je obrađivano 355 pacijenata sa OK i ispitivana uloga prognostičkog faktora definisanog odnosom trombocita i albumina (PAR faktor) preoperativno. Rezultati studije su potvrdili pozitivnu ulogu ovog biomarkera za hirurški tretirane pacijente sa OK, u smislu određivanja mogućnosti javljanja komplikacija i pre-

življavanja generalno (103). U našoj studiji nismo pratili odnos ovih parametara, ali ostaje kao ideja za dalja istraživanja.

U studiji Ko i sar. (104) ispitivan je još jedan biomarker, odnos neutrofila i albumina (NPAR) i njegov značaj u prognozi toka bolesti kod pacijenata sa OK. Bilo je obuhvaćeno preko 300 pacijenata sa desetogodišnjem periodu i analiziran je preoperativni odnos neutrofila u procentima i albumina i zaključak je bio da visoki NPAR ($>16,93$) je povezan sa lošijom prognozom i kraćim vremenom preživljavanja, a niži sa boljom prognozom i dužim preživljavanjem. Takođe u radu Yu i sar. (105) analiziran je isti biomarker na preko 600 pacijenata sa OK, i rezultati su potvrdili pozitivnu ulogu istog, ali u sklopu sa drugim biomarkerima. U našoj studiji isti parametar nismo analizirali.

U studiji Fung i sar. (106) ispitivan je preoperativni odnos C reaktivnog proteina i albumina (CAR indeks) kao biomarkera u prognozi pacijenata sa OK. Retrospektivna studija je obuhvatila preko 300 pacijenata sa OK, u višegodišnjem ispitivanju, koji su tretirani hirurško onkološki i zaključak je da preoperativni CAR ima ulogu kao biomarkera u prognozi pacijenata sa OK, u smislu perioda bez recidiva i generalno preživljavanja, ali se preporučuje njegovo tumačenje u sklopu i TNM klasifikacije tumora ili drugih kliničko patoloških faktora. U našoj studiji smo koristili druge parametra, koji su pokazali veći prognostički značaj u odnosu sa CAR.

U najnovijoj studiji Tsai i sar. iz juna 2024 (107) analiziran je modifikovanim gerijatrijski nutritivni risk indeks (mG NRI) i njegov potencijal kao biomarkera u prognozi lečenja pacijenta sa OK. mGNRI se izračunava po sledećoj formuli $14,897 / \text{C-reaktivni protein} + 41,7 \times (\text{trenutna telesna masa} / \text{idealna telesna masa})$. Njihovi rezultati su pokazali da pacijenti sa višim vrednostima mGNRI imaju bolju prognozu i po pitanju postoperativnih komplikacija i preživljavanja, dok pacijenti sa niskim vrednostima mGNRI imaju lošiju prognozu generalno. Isti autor još jednom radu (108) po tipu sistemskog pregleda i meta analize ispitivao je ulogu gerijatrijskog nutritivnog risk indeksa (GNRI) i zaključak je pokazao validnost ovog biomarkera u prognozi pacijenata sa OK i da njegove niže vrednosti pokazuju lošiju prognozu i kraće preživljavanje. Rezultati naše studije se poklapaju sa nalazima ove, sa tim da smo mi koristili standardni NRI.

U studiji Wang i sar. (109) analiziran je odnos albumina i globulina, kao veoma senzitivnog biomarkera u malignomima glave i vrata. Dvadesetogodišnja retrospektivna studija i meta analiza su pronašle da ovaj biomarker ima pomoćnu ulogu u terapiji i prognozi pacijenata sa malignomima glave i vrata. Niske vrednosti ovog biomarkera su značajan i siguran pokazatelj

telj loše prognoze i niskog stepena preživljavanja. Takođe predlažu naredne studije koji bi dodatno ispitivali ulogu ovog biomarkera. U našoj studiji isti nismo pratili.

U radu Susetyowati i sar. (110) analiziran je nutritivni status pacijenata sa malignomima glave i vrata pre početka iradijacione terapije, i to kombinacijom nekoliko parametara, i to antropometrijskih, biohemijskih, inflamatornih i fizioloških. Oni su uklopljeni i jedinstveni Pacijent Generisani Subjektivno Univerzalni Upitnik (PG-SGA). Rezultati ovog rada su pokazali da su od najvećeg značaja u praćenju nutritivnog statusa sledeći parametri: od antropometrijskih: telesna masa i BMI, visceralni lipidni status; od biohemijskih: vrednost albumina i hemoglobina sa krvnom slikom. Pacijenti sa boljim nutritivnim statusom su bolje podneli završetak onkološkog tretmana i imali bolju prognozu, u odnosu na pacijente sa lošijim nutritivnim statusom. Rezultati naše studije se poklapaju sa nalazima ove studije po pitanju korišćenja, kako antropometrijskih parametara (BMI), tako i biohemijskih (albumin) i njihove primene u analizi nutritivnog statusa. Ista autorka u drugoj studiji (111) predlaže upotrebu Mini Nutricionog Upitnika (MNA) za analizu nutritivnog statusa hospitalizovanih, dominantno starijih pacijenata. U ovom upitniku pored BMI, vrednosti albumina i hemoglobina i procenta mišićne mase i masti, predlaže upotrebu srednje vrednosti obima nadlaktice nedominantne ruke i snagu stiska iste, kao parametre nutritivnog statusa. U početnoj fazi naše studije nismo pronašli značajne promene vrednosti srednjeg obima nadlaktice, te isti nismo ni uključivali do kraja studije. I kod starijih pacijenata u našoj studiji je korišćen isti upitnik.

U radu Sato iz 2016. godine (112) upravo ističe prednost i značaj ovog MNA upitnika za kliničku praksu kod starije populacije pacijenata. Naime on potencira upotrebu ovog testa još na primarnom zdravstvenom nivou kod starijih pacijenata, i iznosi lako dijagnostikovanje pothranjenosti još pri prvom pregledu, i potvrđuje veću stopu smrtnosti i veću učestalost komplikacija kod istih. Praktičnost primene istog za klinički rad kod starijih pacijenata potvrđujemo iskustvom u našoj studiji.

U studiji Mantzorou (113) analizirana je prognostička uloga nutritivnog statusa, i to od indeksa telesne mase (BMI) i gubitka težine kao biomarkera za skrining nutritivnog statusa i biohemijskih indeksa onkoloških pacijenata. Ona navodi da je prognostički nutritivni indeks (PNI) bio značajan prognostički faktor preživljavanja pacijenata, kako u univarijantnim tako i u multivarijantnim analizama. Vrednost albumina je takođe bila u korelaciji sa lošijim ishodima, kao nezavisni prognostički faktor preživljavanja u nekoliko studija. BMI je takođe analiziran, ali su kontradiktorni rezultati. Iako je u nekim studijama utvrđeno da je niži BMI nezavisan prognostički faktor kraćeg preživljavanja, u drugim nije imao uticaja na preživljavanje. Sve u

svemu, potvrđen je značaj ovih nutritivnih parametara sa osvrtom na prognostičku ulogu nutritivnog statusa i povezanost sa progresijom bolesti. U našoj studiji korišćenjem istih parametara analize nutritivnog statusa se potvrdila validnost istih.

U multivarijantnom linearnoj regresionoj analizi uticaja demografskih i kliničkih parametara na vrednosti BMI, ALB, PNI i NRI nakon operacije u našoj studiji dobili smo rezultate, da ako se izuzmu početne vrednosti za koje se ceo model koriguje, najjači uticaj na vrednosti BMI, PNI i NRI ima suportivna terapija, dok na vrednosti Alb starost pacijenata ima veći uticaj od iste.

Pacijenti sa OK često imaju problema sa unosom hrane zbog anatomske mesta tumora. Nakon operacije, zahtevaju postavljanje nazogastrične sonde kao nutritivnu podršku i deo postoperativnog procesa oporavka. Pored hirurške traume, postoperativna hemoterapija ili hemoradijacija mogu imati uticaj na nutritivni status i prognozu, kao što je pokazano u nekoliko studija pacijenata sa OK (92). Oni sa lošim nutritivnim statusom mogu doživeti pogoršanje svog statusa nakon hemo- ili hemoradijacione terapije, jer se mogu javiti mučnina i povraćanje (114).

8.2. KVALITET ŽIVOTA

Kvalitet života se definiše kao percepcija pojedinca o svom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojima živi i u odnosu na njihove ciljeve, očekivanja, standarde i brige (67). Hirurško lečenje kod ovih pacijenata može dovesti do gubitka ili oštećenja nekih vitalnih funkcija, kao što su gutanje, govor i čula ukusa i mirisa, što može ozbiljno smanjiti kvalitet života i imati medicinske i psihološke implikacije na ukupan proces oporavka (68).

Što se tiče terapijskog modela OK, operacija je imala najniže smanjenje kvaliteta života, a kombinovana terapija je imala najveće smanjenje kvaliteta života. Ovo je uglavnom zato što neželjeni efekti radioterapije i hemoterapije u velikoj meri smanjuju kvalitet života (69). U studiji Ochoa i sar. (115) analiziran kvalitet života kod pacijenata sa OK, u prvom redu karcinom jezika i stadijumom oboljenja. Njihovi rezultati su pokazali da pacijenti u ranoj fazi bolesti, koji su samo hirurški tretirani, dominantno primarnom suturom, u dužem periodu imaju potpuni oporavak gutanja, žvakanja, govora i ukusa. Rezultati naše studije su u korelaciji sa istim u smislu stadijuma oboljenja i oporavka – što je raniji stadijum, operativna trauma je manja i brži oporavak sa boljim rezultatima kvaliteta života.

Rezultati studije Gondivkar i sar. bili su saglasni, pokazujući da su pacijenti koji su primali hemoterapiju i radioterapiju imali značajno lošiji kvalitet života od onih koji su lečeni samo postoperativnom radioterapijom i operacijom (70). Kao što je detaljno objašnjeno u radu Valdeza i sar, oralni karcinom utiče na kvalitet života na mnogo načina, uključujući fizički uticaj (mogućni gubitak glasa, govora, oštećenje gutanja i estetski uticaj), psihosocijalni uticaj i na pacijenta i na porodicu, a ima i finansijski uticaj (71,87). Svi ovi faktori mogu značajno uticati na kvalitet života tokom oporavka i nakon završetka procesa lečenja.

Naši rezultati i rezultati drugih studija su pokazali da pacijenti sa OK doživljavaju promene u svojim emocionalnom, fizičkom i funkcionalnom statusu, što pokazuju promene kvaliteta života (66,82). U našoj studiji, pacijenti su prijavili gutanje i promenu čula ukusa, bol i govor kao najčešće promene kvaliteta života. U studiji Ghorbanija i saradnika, najveća zabrinutost pacijenata su bile promene u psihološkom statusu, prvo funkcionalno ograničenje i fizički bol, što se slaže sa našim rezultatima (69). Druga studija je otkrila da su najvažnije promene funkcionalna ograničenja, fizički bol i fizički invaliditet kod pacijenata lečenih hemoradioterapijom (70). Studija Kamstra i saradnika otkrila je da je kserostomija najčešći simptom kod pacijenata sa OK, praćen disfagijom i trizmusom (116). U studiji de Graeff i sar, pored ovih simptoma bili su prisutni i poremećaji bola i ukusa (117).

Naša studija je pokazala da su bol, gutanje i poremećaj ukusa i govora najčešći simptomi. Vrednosti pre i posle tretmana bile su značajno statistički različite za promenu ukusa, dok se za bol, gutanje i govor nisu statistički značajno menjale vrednosti. Pacijenti su prijavili hirurške procedure koje uključuju tvrda tkiva (kao što su resekcije vilice) kao najčešći uzrok bola (82). U nekim studijama, više od polovine pacijenata je imalo hiperalgeziju i alodiniju nakon resekcije mandibule (118).

Polovina pacijenata se izjasnila da trpi mali bol pre operacije (50,0%), a nakon operacije 30% pacijenata je imalo mali bol a 38,0% pacijenata uopšte nije imalo bol. Utvrđeno je da se distribucija odgovora pre i posle operacije ne razlikuje statistički značajno ($p=0,281$).

Većina ispitanika se izjasnila da nema promene govora pre operacije (48,0%), nakon operacije 42,0% pacijenata nije imalo promenu govora. Utvrđeno je da se distribucija odgovora vezanih za govor ne razlikuje statistički značajno pre u odnosu na posle operacije ($p=0,068$).

U studiji Goetz i sar. (119) fokus je bio na razvoj posebnih aspekata promene QoL u vreme hospitalizacije pacijenata sa OK. Rezultati ove studije, su pokazali da smo u mogućnosti da identifikujemo one pacijente kojima je potrebna posebna podrška, kao rizičnu grupu. Najviše

su bili pogođeni gutanje, govor i žvakanje u posttretmaskom periodu, što je u saglasnosti sa našim rezultatima. Poseban osvrt na ženske pacijente u smislu većeg stepena socijalne disfunkcije je iznešen njihovom radu. Takođe preporuke za pacijente sa OK, i naše i njihove sudije su upotreba upitnika EORTC QLQ-C30 i QLQ-H&N35, kao standarda u protokolima lečenja pacijenata sa OK.

Bol se takođe može pojačati radiomukozitisom nakon terapije zračenjem. U nekim studijama, kvalitet života je praćen 3 i 6 meseci nakon terapije. Rezultati kvaliteta života u ovim studijama bili su značajno bolji nakon 6 meseci nego nakon 3 meseca, što je prvenstveno odražavalo faktore žvakanja, bola i govora (120). Agarwal i saradnici su otkrili da se 6 meseci nakon tretmana kvalitet života značajno poboljšao, prvenstveno u oblastima gutanja, govora i žvakanja (121). Takođe, slični rezultati su prijavljeni u studiji Gondivkar-a sa saradnicima (70).

U još jednom radu Tsai i sar. (122) analiziran je kvalitet života i individualna očekivanja kod pacijenata sa laringealnim i hipofaringealnim karcinomom u desetogodišnjem periodu i rezultati su potvrdili značajni pad kako parametara kvaliteta života, i to pre svega žvakanja, gutanja i govora, tako i individualnih očekivanja. Ovi rezultati su u korelaciji sa našim rezultatima u grupi bez suportivne terapije.

Distribucija odgovora vezanih za bol, gutanje i ukus pre operacije se ne razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije i grupe bez nje. Distribucija odgovora vezanih za bol, gutanje i ukus posle operacije se razlikuje statistički značajno u odnosu na primenu suportivne terapije. Što se tiče govora nema statistički značajne razlike po grupama pre i postoperativno.

U studiji So i sar. (123) ispitivan je kvalitet života kod pacijenata sa malignomima glave i vrata u desetogodišnjem periodu praćenjem prve posttretmanske godine. Većina pacijenata se oporavila u ovom periodu, dok kao glavni problemi i dalje perzistiraju problemi sa žvakanjem, gutanjem, psihosocijalni problemi i problemi sa ukusom. Rezultati naše studije se delom poklapaju sa nalazima ovog istraživanja, i to u prvom redu po pitanju žvakanja i gutanja, u grupi bez suportivne terapije.

Sa druge strane, u radu Sjamsudin i sar. (124) iznešeno je da i pored opsežnih hirurško onkoloških procedura kod pacijenata sa OK, koje mogu izazvati postoperativni efekat, pokazali su bolji kvalitet života nakon uklanjanja malignog procesa. Naši rezultati u grupi pacijenata sa suportivnom terapijom su u skladu sa istim.

Veoma mali broj studija se bavio ispitivanjem kvaliteta života i kasnih komplikacija, kod pacijenata sa malignomima glave i vrata nakon petogodišnjeg preživljavanja. U studiji Payakachat i sar. (125) svega manje od 30% pacijenata je identifikovano kao i dalje živo nakon 5 godina od tretmana. Popunjavanjem upitnika QLQ, zaključeno je da je u grupi pacijenata sa hemioradijacionom terapijom zastupljeno više komplikacija, nego li u grupi sa iradijacionom terapijom, nakon hirurškog lečenja. Glavni problemi su se ticali gutanja, žvakanja i govora, što je u skladu sa rezultatima naše studije, koja je za razliku od ove, imala kraći period praćenja pacijenata. U studiji A. Kovacs i sar. (126) obuhvaćeno je 135 pacijenata sa OK, koji su popunjavali identičan upitnik QLQ kao i u našoj studiji EORTC -C30 i HN 35. su iznešeni sledeći rezultati: glavni problemi su se ticali bola u ustima, gutanja, govora, žvakanja i psihosocijalnog statusa, prvoj posttretmanskoj godini su rezultati bili najgori u odnosu na drugu i treću posttretmansku godinu. Rezultati naše studije se poklapaju po pitanju parametara kvaliteta života, koji su najviše pogođeni kod pacijenata sa OK.

U studiji Mukharjee i sar. (127) analiziran je kvalitet života kod pacijenata sa rekurentnim OK. Sama studija je obuhvatila preko 170 pacijenata u dvogodišnjem periodu. Rezultati studije su pokazali da su pacijenti podvrgnuti salvažnoj hirurgiji imali bolje rezultate QoL od pacijenata koji su bili podvrgnuti palijativnoj hemiradijacionoj terapiji. I u ovom istraživanju, kao i u našoj studiji, za evaluaciju kvaliteta života korišćen je upitnik EORTC-QOL-h&n-35.

U svom radu Zitel i sar. (128) su analizirali QoL posle ekstenzivnih hirurških intervencija sa kompleksnim rekonstrukcijama, koje su uključivale i mikrovaskularne transfere. Rezultati su pokazali da se bolji QoL može postići i u uznapredovalim rekurentnim OK nakon operacije, gde se u prvi plan ističe smanjena funkcija gutanja. Takođe su rezultati bili bolji u manjim rekurentnim lezijama, sveukupno, QoL je bio bolji od početne vrednosti. Hirurško lečenje je pozitivno uticalo na smanjenje intenziteta bola. Generalno značajno smanjenje bola javljalo se uglavnom u četvrtom postoperativnom mesecu. Veličina studije je obuhvatila približno isti broj ispitanika kao i naša. Takođe popunjava se isti upitnik EORTC-QOL-h&n-35., što je još jedna potvrda validnosti istog. Našom studijom nisu bili obuhvaćeni pacijenti sa kompleksnom rekonstrukcijama.

Većina studija je koristila dostupne upitnike za analizu kvaliteta života, kao što je urađeno i u našoj studiji. Međutim, Sisolefski i saradnici su koristili drugačiji pristup: kratak intervju i individualno tumačenje psihoonkološkog tretmana od strane pacijenata da bi ustanovili koji su faktori direktno uticali na kvalitet života (74). Rezultati su pokazali da, pored psihološkog

statusa, sociološki status igra suštinsku ulogu u kvalitetu života kod ovih pacijenata, naglašavajući ulogu psihoterapeuta.

U okviru protokola lečenja pacijenata sa OK neophodno je edukovati pacijenta i porodicu o svim aspektima hirurškog i onkološkog lečenja. Nekoliko studija je istraživalo ulogu psiho-onkološke podrške pacijentima sa OK i identifikovalo njenu važnu ulogu, u cilju boljeg kvaliteta života u postoperativnom periodu (34).

8.3. DEMOGRAFSKI PODACI

Ispitanici muškog pola su dominantniji u našem istraživanju, što je u korelaciji sa drugim studijama (129). Odnos muškaraca i žena u našoj studiji bio je 2,85:1. Sa druge strane, epidemiološka istraživanja pacijenata sa OK pokazuju veću disproporciju odnosa muških i ženskih pacijenata (130). Iz svega dostupnog polna distribucija pacijenata sa OK uslovljena je etiološkim faktorima, rasom i regionom ispitivanja (131). Polna distribucija u obe grupe je bila bez značajne statističke razlike.

Prosečna starost pacijenata sa OK je bila $61,12 \pm 14,17$ godine, što je slično rezultatima drugih studija (69,115). Najmlađi pacijent je imao 32 godine, najstariji 85 godinu. Prosečna starost u drugim studijama pacijenata sa OK iznosi preko 60 godina, a obuhvaćeni su pacijenti starosti i oko 80 godina (132). Nema statistički značajne razlike po pitanju starosti u obe grupe pacijenata.

Većina pacijenata, odnosno preko 70% obuhvaćeni našom studijom živi u gradskoj sredini, što je u skladu sa drugim studijama (133). Veća incidenca OK u gradskoj sredini se može tumačiti i većem uticajem kancerogenih materija, kako u životnom okruženju, tako i na radnom mestu.

Što se tiče lokalizacije tumora, najčešće je bio zahvaćen jezik i pod usta, dok je bukalna sluzokoža bila najređe mesto tumora. Većina pacijenata je T2 stadijuma i N1. Ovi rezultati se delimično slažu sa rezultatima drugih studija (69,134). Nakon što smo izabrali odgovarajuće pacijente na osnovu definisanih kriterijuma, otkrili smo da 13 pacijenata od 50 ima tumore u obe ispitivane lokalizacije. U studiji Sakr i sar. (135) analizirana je incidenca karcinoma jezika u odnosu na pol i starost u petnaestogodišnjem periodu. Rezultati studije su potvrdili beznačajnu razliku po pitanju polne distribucije, ali značajni porast mlađih pacijenata u odnosu na prethodni period. Ovi rezultati su po pitanju polne distribucije i uzrasta pacijenata u suprotnosti sa našim rezultatima. U radu Ignjatovic i sar. (136) potvrđen je rast incidence OK, karcinoma usana i

farinksa u Regionu Centralne Srbije u periodu od 2001. do 2020, što se nastavlja i u rezultatima našeg istraživanja.

Rane i kasne komplikacije (infekcija, gubitak ili odvajanje režnja, fistula, hematom i dehiscencija) kod ovih pacijenata su bile bez statistički značajne razlike u obe grupe. Ovi rezultati su u skladu sa drugom relevantnom studijom (137). Analizirana je korelacija nutritivnih parametara i komplikacija nakon tretmana, a rezultati su pokazali da je viši preoperativni nivo ALB povezan sa nižim stopama postoperativnih komplikacija i boljim zarastanjem rana. S druge strane, preoperativni BMI, nivo hemoglobina i apsolutni broj limfocita nisu imali značajnu povezanost sa postoperativnim ishodom (69). U ovoj studiji smo analizirali korelaciju između nutritivnih parametara i komplikacija nakon tretmana i nije bilo razlike između grupe sa i bez suportivne terapije. U studiji Terry i sar. (138) pacijenti sa malnutricijom (na osnovu vrednosti Ly i ALB) su imali ozbiljne postoperativne komplikacije, kako rane tako i kasne, i duži period hospitalizacije u odnosu na druge pacijente. To se može objasniti proteinskim katabolizmom i gubitkom krvi i limfe u neposrednom pre i postoperativnom periodu, tek sledstvenom padu odbrambenih i reparativnih mehanizama u organizmu. Rezultati našeg istraživanja po pitanju postoperativnih komplikacija, kako ranih tako i kasnih, su saglasni sa drugim studijama. U studiji Moline Irigari i sar. (139) analizirana je povezanost nutritivnog statusa i njegove promene i prognoze kod pacijenata sa OK kod kojih se sprovedena iradijaciona terapija. Od parametara nutritivnog statusa korišćen je PNI, a za analizu QLQ subjektivna globalna procena (SGA) i rezultati su pokazali visoku osetljivost oba parametra i to SGA je pokazao promenu u domenu disfagije i kserostomije, a niže vrednosti PNI su takođe ukazivale na više komplikacija. Iz svega se može zaključiti da se rezultati ovih parametara mogu koristiti za ukazivanje na veću incidencu komplikacija. Rezultati naše studije su povezani u smislu nižih vrednosti PNI i lošijeg nutritivnog statusa i učestalosti komplikacija, ali mi smo koristili više parametara nutritivnog statusa i rezultati su pokazali da je bolje tumačenje nutritivnog statusa kombinacijom više parametara.

U studiji P. Wang i sar. (140) ispitivana je snaga i validnost 4 najčešće korišćena algoritma za procenu nutritivnog statusa onkoloških pacijenata: Subjektivna globalna procena (SGA), Subjektivna globalna procena koju generiše pacijent (PG-SGA), Mini nutricionistička procena (MNA) i Globalno liderstvo Inicijativa o pothranjenosti (GLIM). Rezultati su otkrili da je pothranjenost povezana sa većom učestalošću komplikacija i lošijom prognozom. Nijedan od ovih algoritama nije savršen i ima svoje primene, prednosti i ograničenja. U našoj studiji smo koristili MUST (za hospitalne) i MNA algoritam (za starije pacijente) što je u saglasnosti sa

drugim studijama (127). U radu Aguilar i sar. (141) je komparirana vrednost The Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) i MNA i SGA i rezultati su potvrdili da MUST ima veoma veliku osetljivost u otkrivanju rizika od pothranjenosti kod hospitalizovanih odraslih osoba, što je u saglasnosti sa našim rezultatima. Dobri testovi nutritivnog skrininga mogu trijažirati pothranjene pacijente radi dalje procene i lečenja od strane dijetetičara pre operacije kako bi se smanjio rizik od postoperativnih komplikacija. U radu Cheung i sar. (142) se takođe potvrđuje validnost MUST algoritma u odnosu na ostale, naročito u skriningu preoperativne pothranjenosti. Međutim, njegova prediktivna tačnost je verovatno nedovoljna da opravda primenu intervencija optimizacije ishrane bez dodatnih procena. Ne postoji statistički značajna razlika učestalosti istih u drugoj grupi u odnosu na prvu grupu pacijenata sa OK.

Iz ovih razloga neophodan je individualizovan pristup u analizi nutritivnog statusa i utvrđivanju potrebe za suportivnom terapijom. Rad u ovoj oblasti mora biti timski, zahtevajući angažovanje hirurga, anesteziologa, nutricionista i psihologa.

8.4. SUPORTIVNA TERAPIJA

U 2017. godini, tim hirurga, anesteziologa, stručnjaka za ishranu i onkologa preporučio je enteralnu i parenteralnu terapiju podrške kod pacijenata sa malignitetom glave i vrata (40). Preporuke su deo modifikovanog protokola poboljšanog oporavka posle operacije (ERAS) za operaciju glave i vrata. Prvi protokoli koji analiziraju nutritivni status i postoperativnu suportivnu terapiju preuzeti su iz opšte hirurgije i imaju za cilj brži oporavak (42). Iz svega navedenog, prehirurške nutricionističke analize i posthirurška nutritivna suportivna terapija postale su standardni protokol lečenja pacijenata sa OK.

Prema definiciji SZO i rezultatima nekih studija (143) merenje energetskeg sadržaja hrane i pića vršimo preko kalorija. Dnevne potrebe variraju od pola i uzrasta, i kreću se:

	Žene	Muškarci
do 30 g	2000–2400	2400–3000
do 59g	1800–2200	2200–3000
60 i više	1600–2000	2000–2600 kalorija.

Pacijenti sa OK u neposrednom postoperativnom periodu su imali uglavnom enteralnu ishranu preko nazogastrične sonde najduže do 7 dana. Nazogastrična sonda u našoj studiji je plasirana terapeutski postoperativno kao deo standardnog protokola, a u nekim slučajevima

može biti i plasirana pre ili perioperativno profilaktički u cilju korekcije malnutricije (144). I nakon toga bili su na higijensko dijetetskom režimu zbog lokalizacije samog postoperativnog ožiljka, a i sledstvene hemiiradijacione terapije. Javljao se dnevni deficit unosa hrane od 500 do 1500 kalorija. U grupi sa suportivnom terapijom taj deficit je rešavan preparatima enteralne ili parenteralne ishrane, koji su obezbeđivali dodatnih 500 do 1000 kalorija uz nadoknadu i drugi makro i mikronutrijenata. Parenteralna ishrana se daje intravenozno, najčešće preko centralnog venskog katetera (CVK) u vidu nutritivno izbalansirane sintetičke mešavine sterilnih hranljivih materija (145). Ordinira se u vidu spore infuzije, početna doza 15–20 kalorija po kg telesne težine dnevno sa maksimalno 1000 kalorija dnevno. Samim tim rezultati nutritivnog statusa i većine parametara QoL su bili bolji u grupi sa suportivnom terapijom, nego li u grupi bez iste. Posttretmanske vrednosti PNI, NRI i albumina se statistički značajno povećavaju u grupi sa suportivnom terapijom, dok vrednosti BMI se ne menjaju statistički značajno. Takvi rezultati su u korelaciji sa studijom Lina i sar. (146) koja se bavila nutritivno suportivnom terapijom kod pacijenata sa nazofaringealnim karcinomom. Veoma slične rezultate navodi i Shu i sar. (147) u svom radu kod pacijenata sa nazofaringealnim karcinom koji su podvrgnuti hemiiradijacionoj terapiji, koja dodatno narušava nutritivni status pacijenata. Sa druge strane studija Brown i sar. (148) iznosi suprotne rezultate od naših rezultata i rezultata prethodno navedenih studija, gde ranija nutritivno suportivna intervencija nije dovela do poboljšanja nutritivnog statusa, i bolje prognoze. U nekim radovima se ističe da u slučaju nemogućnosti plasiranja nazogastrične sonde, treba uraditi profilaktičku gastrostomu kod pacijenata sa malignomima glave i vrata, a u cilju korekcije nutritivnog statusa. U radu Brown i sar. (149) se upravo ističe značaj profilaktičke gastrostome u odnosu na druge metode u korekciji nutritivnog statusa i prevenciji malnutricije. U našoj studiji nijedan pacijent nije bio podvrgnut gastrostomi u periodu istraživanja. Kao referentni period za plasiranje gastrostome uzima se 4–6 nedelja nemogućnosti rehabilitacije oralnog unosa (146). Perkutana endoskopska gastrostoma je danas zlatni standard u odnosu na hiruršku gastrostomu. U slučajevima gde nije moguće postavljanje gastrostome, metoda izbora je jejunostoma. Jejunumu se pristupa, hirurški, endoskopski ili radiološki i omogućava unošenje hranljivih sastojaka (150). U studiji Martinovića i sar. (151) se navodi da nazogastrična sonda i dalje predstavlja metod izbora za postoperativni tok ove grupe pacijenata, uz naglašavanje značaja i prednosti enteralnog unosa hrane. Takođe, u istoj studiji se navodi i nedostatak standardizacije u analizi nutritivnog statusa, nepostojanje terapijskog algoritma u nutritivnoj podršci i standardizacije istih. I ciljevi naše studije su saglasni sa ovim. U studiji Doley (152) se navode i zdravstveno ekonomske razlike između enteralne i parenteralne ishrane.

Enteralna ishrana	Parenteralna ishrana
Jeftinija	Skuplja
Niža učestalost infekcija	Veća učestalost infekcija
Neophodan monitoring optimalne nutricije	Zagarantovana optimalna nutricija
Kraća hospitalizacija	Duža hospitalizacija
Manje komplikacija	Više komplikacija

U našoj studiji u grupi sa suportivnom terapijom 3 (12%) pacijenta su imala parenteralnu terapiju u neposrednom postoperativnom toku, zbog nemogućnosti plasiranja nazogastrične sonde. Nakon toga su imali oralnu ishranu sa nutritivnom suportacijom do završetka onkološkog tretmana. Ostala 22 (78%) pacijenta su imala enteralnu ishranu u neposrednom postoperativnom toku preko nazogastrične sonde, a nakon otpusta kao nutritivnu suportaciju oralnoj ishrani do završetka onkološkog tretmana.

U petogodišnjoj studiji sprovedenoj u V. Britaniji kod pacijenata sa sarkomima glave i vrata, ispitivan je nutritivni status i uloga nutritivne suportivne terapije. Od 154 pacijenta uključenih u studiju, 66 je primilo suportivnu terapiju. Rezultati su pokazali da je duža suportivna terapija bila kod pacijenata sa high grade sarkomom u odnosu na low grade sarkome i da većina pacijenata zahteva nutritivnu potporu (153). Rezultati ove studije su podudarni sa rezultatima naše studije.

U studiji Engelstrup i sar. (154) analizirana je povezanost između simptoma nutritivnog statusa, nutritivnog rizika i rizika od smanjenog ukupnog preživljavanja kod pacijenata sa malignomima glave i vrata. Rezultati su pokazali da su simptomi nutritivnog statusa veoma rasprostranjeni u ovoj populaciji pacijenata, gde su žene doživele intenzivnije simptome od muškaraca. Polovina pacijenata je kategorisana kao pacijenti sa visokim rizikom od smanjenog ukupnog preživljavanja, ali u ovoj studiji nije pronađena nikakva veza između rizika od smanjenog ukupnog preživljavanja sa simptomima nutritivnog statusa ili nutritivnog rizika. Rezultati naše studije se poklapaju sa rezultatima ove studije u smislu nepostojanje veze simptoma nutritivnog statusa i rizika i smanjene incidence kasnih komplikacija, pa i ukupnog preživljavanja.

Kao što je i ranije pomenuto, analiza nutritivnog statusa pacijenta sa OK, praćenje i uključivanje suportivne nutritivne terapije je timski posao. Ali pored lekara, veoma važnu ulogu ima i ostalo medicinsko osoblje, u prvom redu medicinske sestre. O njihovoj ulozi u nutritivnoj potpori pacijenata sa OK u svom radu analizirao je Mohammed i sar. (155). On ističe važnost

timskog rada, permanentnu edukaciju iz oblasti nutritivne potpore, pružanje individualizovane nutritivnih intervencija za svakog pacijenta. Iskustva našeg istraživanja se u potpunosti slažu sa iznešenim tvrdnjama, te smo i uključivanjem medicinskih sestara uspešno sprovedi istraživanje. Uloga medicinskih sestara se takođe spominje i u radu Pimvichai i sar. (156) kao preporuka edukacije i učestvovanja u programima izrade terapijskih protokola kod pacijenata sa malignomim glave i vrata u smislu poboljšavanja kvaliteta života, i uspešnosti lečenja.

U radu Cook i sar. (157) se ističe uloga dijetetičara. Oni imaju ključnu ulogu kako u proceni, tako i u lečenju pothranjenosti uz pružanje podrške u ishrani. Oni uglavnom izrađuju individualne planove ishrane ili enteralne ishrane. Dietetičari se udružuju sa stomatolozima kako bi promovisali bezbednu konzumaciju nutritivno suportivne terapije i druge hrane i pića sa visokim kariogenim sadržajem. Upravo su rezultati našeg istraživanja potvrdili da dijetetičar treba da bude standardni deo tima koji se bavi i patologijom OK.

U nekim studijama (158) se navodi da svaka hirurška intervencija, pa i kod pacijenata sa OK, dovodi do visokog emocionalnog distresa, praćenog neurokognitivnim promenama, koje se pojačavaju nakon hemioterapije. Promene se javljaju dominantno u domenu egzekutivnih funkcija, pažnje i koncentracije i radne memorije. Zbog svega navedenog uloga psihologa i psihoterapeuta je veoma bitna i neizostavni deo protokola lečenja svakog onkološkog pacijenta, uključujući i pacijente sa OK. Osnovna uloga istih je adekvatan i pravovremeni kognitivno rehabilitacioni tretman pacijenata sa OK (159). U našoj studiji nismo posebno obrađivali emocionalni stres i promene neurokognitivne promene u sklopu QLQ, ali preporuka uključivanja i tog dela QLQ za neke naredne studije. Važnost uloge psihologa i psihoterapeuta je uviđena i u našoj studiji.

Jedan od glavnih ciljeva je da se izbegne pothranjenost u preoperativnom periodu davanjem esencijalnih hranljivih materija. Pacijentima sa pothranjenošću je potrebna potporna terapija za korekciju statusa uhranjenosti, na osnovu adekvatnog unosa kalorija i vremenskog trajanja. Izrada plana postoperativne potpore terapije je veoma složena. Studije o ranoj *per os* ishrani su konfliktne i ograničene, ne pokazujući razliku između rane i kasne *per os* ishrane u pogledu postoperativnih komplikacija (43,52). Podaci iz dostupne literature ukazuju da razvoj postoperativne terapije ishrane mora biti individualizovan i multidisciplinaran, uz učešće hirurga, anesteziologa i dijetetičara. Opšteprihvaćen stav je da postoperativna nutritivna potporna terapija kod pacijenata sa malignitetima glave i vrata, a prvenstveno OK, uključuje enteralnu ishranu preko nazogastrične sonde. U nekim retkim slučajevima, u kojima je nutritivna podrška planirana na duži period, preporučuje se postavljanje nutritivne gastrostome (44).

Upotreba parenteralne ishrane je indikovana samo u slučajevima kada enteralna ishrana nije moguća ili je kontraindikovana. Rezultati naše studije su pokazali značajnu razliku u nekim parametrima nutritivnog statusa i kvaliteta života u grupi sa suportivnom terapijom.

8.5. POTHRAJENOST

Prema kriterijumima Svetske Zdravstvene Organizacije (160) urađene su i analize pothranjenih pacijenata u našem istraživanju. Udeo pothranjenih na početku istraživanja je ujednačen u odnosu na primenu suportivne terapije i bez nje. U grupi koja je primala suportivnu terapiju je bilo pothranjeno 6 pacijenata (24,0%), a 7 pacijenata u grupi koja nije primala suportivnu terapiju (28,0%) ($p=1,000$). U grupi koja nije primala terapiju povećao se broj pothranjenih pacijenata nakon operacije (11 pacijenata – 44,0%), a u grupi pacijenata koja je primala suportivnu terapiju se smanjio na pet pacijenata odnosno 20,0%, ali nije utvrđena statistički značajna razlika na nivou $p<0,05$ ($p=0,128$). Rezultati su potvrdili značaj suportivne terapije. Ovi rezultati su saglasni i sa drugim studijama u smislu poboljšanja kvaliteta života i smanjivanja učestalost pothranjenosti (161,162).

Obzirom na visoku incidencu i veoma visok stepen mortaliteta ovog tumora, skrining oralnog karcinoma za rano otkrivanje i pronalaženje najboljih biomarkera za dijagnozu je ključna briga. Pregledom literature, etiologija, faktori rizika, lečenje i dijagnoza oralnog karcinoma biće razmotreni sa fokusom na najvažnije biomarkere (163).

Sveobuhvatni napredak u proučavanju i spoznaja uloge biomarkeri (krvi i pljuvačke), genetike i nutritivnih biomarkera, kao i razvoj veštačke inteligencije, predstavljaju put ka uspešnijem lečenju pacijenata sa OK i izradi individualnih skrininga (164). Primarni zadatak je razvoj skrininga na primarnom nivou zdravstvene zaštite i prepoznavanje faktora rizika (npr. upotreba duvana) sa ciljem razvijanja sveobuhvatne strategije prevencije i zaštite. U razvijenim zdravstvenim sistemima akcenat je na doktorima stomatologije i njihovoj ulozi u ranoj dijagnostici i skriningu pacijenata sa OK. U slabije razvijenijim sistemima, u skrining se uključuju i drugi zdravstveni radnici, pre svega lekari i rezultati su pozitivni (165).

U radu Garutti i sar. (166) razmatran je nutricionisti tretman simptoma kod onkoloških pacijenata. Rezultati studije iznose da je cilj bio da se ispituju najčešća klinička stanja i metaboličke promene sa posebnim osvrtom na najčešće simptome, kao što su kserostomija, dijareja, mučnina, povraćanje, disfagija, disgeuzija, disosmija, anoreksija i kaheksija. Iste rezultate iznosi u svom radu i Koneva i sar. (167), gde vršena analiza rezultata onkoloških pacijenata

različitog stepena uhranjenosti. Zaključak je da kontrola i korekcija nutritivnog statusa treba da postanu sastavni deo procene kvaliteta života i da zadovolji potrebe i očekivanja pacijenta. Takođe, zaključuju neophodnost multidisciplinarnog timskog rada sa izradom individualnog pristupa svakom pacijentu, uz održavanje nutritivno hedonističke vrednosti ishrane. Rezultati našeg istraživanja potvrđuju neophodnost multidisciplinarnog rada uz individualizaciju svakog slučaja. U radu Huntera i sar. (168) analiziran je uticaj terapijskih modela kod pacijenata sa malignitetima glave i vrata na razvoj malnutricije. Zaključeno je da standardni terapijski modeli smanjuju unos hrane, sposobnost gutanja, žvakanja i dovode do pogoršavanja nutritivnog statusa i nastanka malnutricije. Primenjene terapijske mere i to nutricionističke, medicinske i fizikalne terapije, su pokazale potencijalnu efikasnost u smanjenju ozbiljnosti simptomatske toksičnosti, smanjenju rizika od pothranjenosti i poboljšanju ishoda preživljavanja. Iz svega ovoga proizilazi potreba za implementacijom ili nastavkom multidisciplinarnih pristupa, u prevenciji i lečenju pothranjenosti uzrokovane toksičnostima terapijskih modaliteta kod ovih pacijenata.

U radu Aprile i sar. (169) vršena je evaluacija kliničke nutritivne nege pre i za vreme terapije onkoloških pacijenata. Evaluacija je vršena komparacijom više nutritivnih algoritama za procenu nutritivnog statusa i to Skrining nutritivnog rizika (NRS), Mini nutritivne procene (MNA), Subjektivne globalne procene koju generiše pacijent (PG-SGA). Zaključak je da nijedan od algoritama nije superiorniji u odnosu na druge, da je njihova upotreba veoma mala u kliničkoj praksi i da procedure moraju biti standardizovane sa ciljem poboljšanja efikasnosti standardne onkološke terapije, a sve u vezi sa nutritivnim statusom pacijenata.

U radu Tan i sar. (170) iznešeni su rezultati da suportivna nutritivna terapija, obogaćena imuno nutrijentima, u prvom redu glutaminom tokom hemioiradijacione terapije pacijenata sa OK može poboljšati ili održati nutritivni status, čak i odložiti nastanak radiomukozita i smanjiti učestalost teškog oralnog mukozita.

Takođe, u randomizovanom trajalu Kristensen i sar. (171), koji je započeo 2020. godine, analizira se efekat multidisciplinarne nutritivne rehabilitacije za pacijente sa OK. Pregledom dostupne literature ovo je jedno od retkih, ako ne i prvo randomizovano kontrolisano ispitivanje sa ciljem analize efekta multidisciplinarnog pristupa nutritivne rehabilitacije kod pacijenata sa OK. Rezultati bi trebalo da ispituju senzitivnost različitih nutritivnih parametara skrininga nutritivnog statusa i procene potreba za rehabilitacijom nutritivnom suportivnom terapijom. A sve ovo može dovesti do bolje organizacije i korišćenja postojećih mogućnosti u korist uspešnijeg lečenja ove grupe pacijenata. Sa druge strane u trajalu Paulsen i sar. (172) ispitivan

je efekat nutritivne suportivne terapije kod hospitalnih pacijenata. U tu svrhu korišćen je algoritam razvijen u njihovoj bolnici. Rezultati su pokazali da intervencija nije imala uticaja na promenu telesne mase tokom boravka u bolnici. Veći procenat pacijenata u kontrolnoj grupi je bio neuhranjen ili u riziku od neuhranjenosti pri otpuštanju iz bolnice u poređenju sa pacijentima u interventnoj grupi. Iste rezultate smo dobili i mi u našem istraživanju.

U radu Wolfa i sar. (173) ističe se važnost timskog rada kod onkoloških pacijenata u cilju analize nutritivnog statusa i prepoznavanja pothranjenosti. Takođe baca akcenat na edukaciju i samopreglede pacijenata. Naime, putem video materijala vršena je edukacija, pre i posttretmanska, onkoloških pacijenata ambulantno lečenih i rezultati su pokazali da je ovaj vid edukacije dobro prihvaćen, da je unapredio svest i znanje kod procene i eventualne dijagnoze pothranjenosti. Rezultati naše studije su saglasni sa ovim rezultatima u pogledu timskog rada, edukacije i samopregleda pacijenata, sa dobrom idejom uključivanja video edukacije u dnevno ambulantni rad.

U radu Prado i sar. (174) analizirane su smernice i dostignuća u timskom radu i multimodalnom pristupu nege onkoloških pacijenata sa posebnim osvrtom na nutritivni status. Rezultati su predstavljeni sledećim smernicama: multidisciplinarni pristup nutritivne analize i ishrane kao jednog od najvažnijih delova nege onkoloških pacijenata, koperacija lekara, sestara, nutricioniste i psihologa kroz jedinstven proces, kod prvog pregleda utvrditi rizik od pothranjenosti i mogućnost nastanka tokom lečenja, uključivanje nutritivne suportivne terapije i pre tokom i posle lečenja kao standard onkološke nege da bi se optimizovao status ishrane i mišićna masa i uključiti pristup usredsređen na pacijenta u multidisciplinarnu negu.

U radu Custódio i sar. (175) analizirana je učestalost potrebe za suportivnom terapijom kod pacijenata sa OK, i to lokalizacije na jeziku. Vrednosti su se kretale od 19,3% do 68,2%. Kao provocirajući faktori povezani sa ovom indikacijom su TNM stadijum oboljenja, tip hirurške intervencije i sledstvena adjuvantna terapija, odsustvo multidisciplinarnog lečenja, prisustvo komplikacija i loše preživljavanje.

U radu Löser i sar. (176) analizirani su rezultati enteralne ishrane preko nazogastrične sonde kod pacijenata sa malignomima glave i vrata, pa i sa OK u nemačkim medicinskim centrima sa ciljem da istakne značaj interdisciplinarnog timskog rada i standardizuje protokol. Rezultati su pokazali da ne postoji jedinstveni protokol o enteralnoj ishrani preko nazogastrične sonde i da je u savremenim personalizovanom pristupu jednoobrazne protokole teško uspostaviti. Na osnovu svega ističe se potreba za standardizacijom skrininga nutritivnog statusa sa ciljem izrade individualnih planova terapije i lakše primene u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Rezultati naše studije su u potpunosti kompatibilni u pogledu standardizacije skrininga i

personalizovane nutritivne terapije. Takođe, u radu Bossola i sar. (177) analizirana je enteralna ishrana preko nazogastrične sonde (NGS) i perkutane endoskopske gastrostome (PEG) i promene u nutritivnom statusu. Rezultati su pokazali da po pitanju kvaliteta života, naročito gutanja i žvakanja, pacijenti sa NGS imaju bolji kvalitet. Veći broj komplikacija je bio kod pacijenata sa PEG. Generalno, PEG nema bolje rezultate u pogledu nutritivnog statusa i od NGS-a. U našoj studiji smo koristili samo NGS za enteralnu ishranu.

U radu Vedula i sar. (178) analiziran je gubitak telesne mase, kao nutritivnog indikatora kod pacijenata sa OK, dominantno lokalizacije na jeziku. Rezultati su pokazali da su pacijenti, koji su preoperativno imali veći pad telesne težine, imali značajno veće stope ukupnih i hirurških postoperativnih komplikacija. Takođe, kod ovih pacijenata se može povećati stopa krvarenja koje zahtevaju transfuziju, hirurške komplikacije i sveukupne komplikacije. Sve ovo potvrđuje potrebu za standardizacijom analize nutritivnog statusa, a sa ciljem izbegavanja ili smanjivanja komplikacija. U radu Otosson i sar. (179) analizirani su gubitak TM i BMI kod pacijenata sa orofaringealnim karcinomom u odnosu na terapijski volumen (TV) iradijacione terapije i ukupna incidenca preživljavanja. Rezultati su potvrdili korelaciju TV stepena gubitka TN tokom radijacione terapije bez obzira na klinički stadijum. Takođe, gojazni pacijenti (BMI veći od 25), pre početka terapije imali su bolje preživljavanje pacijenata. U radu Pai i sar. (180) takođe je analizirana pretretmanska vrednost BMI, kao i posterapijske komplikacije kod pacijenata sa malignomima glave i vrata na radijacionoj terapiji. Rezultati su pokazali, da je veći BMI pretretmanski bio povezan sa većom stopom preživljavanja, većom sposobnošću očuvanja nutritivnog statusa i BMI tokom zračenja, i generalno bolju prognozu od ostalih pacijenata.

U radu Lim i sar. (181) su analizirane pretretmanske vrednosti serumskog albumina i proteina kao nutritivnih parametara u prognozi pacijenata sa OK. Rezultati su potvrdili povezanost vrednosti ova dva parametra sa učestalošću komplikacija i preživljavanja ovih pacijenata i potvrdili njihovu validnost. U sličnom radu Tang i sar. (182) potvrđena je korelacija niske vrednosti albumina u serumu i veće incidence smrtnost od OK, gde je ta korelacija nelinearnog negativnog tipa. Vrednosti pretretmanskog nivoa albumina kao biomarkera u predviđanju toka bolesti i mogućih komplikacija potvrdila se i u drugim lokalizacijama, osim kod pacijenata sa OK (183). I naše istraživanje potvrdilo je ulogu vrednosti albumina kao biomarkera u prognozi pacijenata sa OK, ali u kombinaciji sa drugim parametrima. Ovde se pre svega misli na PNI i NRI, koje uključuju još neke parametre i imaju veću validnost u analizi nutritivnog statusa i generalno prognozi pacijenata sa OK. I druge studije potvrđuju naše stavove o upotrebi NRI

(184,185), gde se ističe da je NRI jeftin, rutinski dostupan biomarker koji bi mogao poboljšati prognozu i terapijski pristup. U još jednoj studiji (186) analiziran je ovaj biomarker i njegove promene kod pacijenata sa uznapredovalim OK na hemioiradijacionoj terapiji. Niske vrednosti NRI su ukazivale na loš nutritivni status. Vrednosti su se smanjivale u toku terapije i samim tim ukazivale na lošiju prognozu ove grupe pacijenata.

U radu Ito i sar. (187) je analizirana preoperativna vrednost hemoglobina, albumina, limfocita i trombocita kao prognostičkih indikatora kod pacijenata sa OK koji su hirurški tretirani. Rezultati su potvrdili značajan prognostički potencijal u desetogodišnjem ispitivanju na preko 80 pacijenata sa OK. Iste rezultate o prognostičkom potencijalu ovih parametara iznosi i Zhang u svojoj studiji kod pacijenata sa adenokarcinomom pluća (188). U još nekim studijama se favorizuje vrednost ovih parametara kroz jedinstveni HALP skor kao nezavisni prognostički parametar (189). U našoj studiji smo kroz parametre NRI i PNI obuhvatili i vrednosti albumina i trombocita i limfocita, i smatramo da ovi parametri posmatrani kao celina daju bolji prognostički potencijal nego kao samostalni parametri. Vrednost hemoglobina nismo analizirali u našoj studiji kao prognostički marker.

Takođe, ove parametre treba tumačiti u sklopu drugih parametara nutritivnog statusa kao što smo radili u našem istraživanju, a ne pojedinačno. U radu Orel i sar. (190) analiziran je gubitak težine kod uznapredovalih OK, koji su tretirani hirurško onkološki i rezultati su pokazali da nutritivna suportivna terapija smanjuje gubitak telesne težine i druge neželjene efekte. Naime, individualizovani pristup svakom pacijentu se postavlja kao zlatni standard kao i edukacija u cilju sprečavanja nastanka i povećanja incidence pothranjenosti tokom hirurško onkološkog tretmana. U dvogodišnjem ispitivanju Silandera i sar. (191) kod pacijenata sa uznapredovalim OK praćen je energetski unos, izbor izvora energije i promene sa disfagijom, i da li je PEG (perkutana endoskopska gastrostomija) dovela do poboljšanja. Rezultati su pokazali da je nutritivna podrška i enteralno hranjenje indikovano tokom dužeg vremenskog perioda zbog nedovoljnog unosa energije. Profilaktički PEG nije značajno poboljšao enteralni unos verovatno zbog neželjenih efekata lečenja. U revijskom radu Florimond i sar. (192) dat je pregled literature o aktuelnostima terapijskih protokola pacijenata sa OK sa ciljem da se zdravstvenim radnicima pruži sveobuhvatan pregled stanja oralnog zdravlja ovih pacijenata. U zaključku se naglašava važnost duže nutritivno suportivne terapije zbog nadoknade nedovoljnog energetskog unosa, multidisciplinarni pristup nege i lečenja i potreba za novim istraživanjem veze oralnog zdravlja i OK.

8.6. KOMPLIKACIJE

Komplikacije se dele na rane i kasne. U rane komplikacije spadaju infekcija, krvarenje, dehiscencija i sl. U kasne spadaju fistule, nekroze, radiomukoziti, i sl. Rezultati naše studije su pokazali da su se komplikacije javile kod 20,0% pacijenata bez suportivne terapije i 12,0% pacijenata sa suportivnom terapijom. Učestalost ranih i kasnih komplikacija se ne razlikuje statistički značajno između grupa. Ovi nalazi su u saglasnosti sa drugim studijama (193). Takođe, u istim studijama se potencira važnost interdisciplinarnog pristupa u terapiji i nezi ove grupacije pacijenata sa posebnim osvrtnom na ulogu stomatologa. Naime, oni su najviše zaslužni sa sprečavanjem ili umanjeanjem postretmanskih komplikacija, naročito u toku nakon zračne terapije.

U radu Yen i sar. (194) analizirana je veza nutritivnih i inflamatornih parametara sa komplikacijama kod pacijenata sa OK, tretiranih mikrovaskularnim reznjevima. Ova dvadesetogodišnja retrospektivna studija je potvrdila da su niže vrednosti PNI usko povezane sa većom incidencom komplikacija kod ovih pacijenata. U radu Crippen i sar. (195) analiziran je BMI i njegov prognostički potencijal u istoj grupi pacijenata i zaključak je bio da gojaznost ne povećava rizik od postoperativnih komplikacija, pothranjenost ili nedavni gubitak težine predstavlja relativnu kontraindikaciju za kompleksne rekonstruktivne procedure kod pacijenata sa OK. Rezultati naše studije su istovetni sa njima, mada u našoj studiji nisu rađene rekonstrukcije mikrovaskularnim reznjevima

U meta analizi Bye i sar. (196) analiziran je efekat nutritivne suportivne terapije uz fizičke vežbe kod pacijenata sa OK i to u domenu telesnog sastava, objektivno izmerenu fizičku funkciju i nutritivni status. Rezultati su potvrdili pozitivan efekat kombinacije suportivne terapije i fizičkog vežbanja, dok pojedinačnog efekta u jednog od terapijskih modela, nije bilo. Takođe, u studiji Capozzi i sar. (197) ispitivan je značaj i optimalno vreme za početak suportivne terapije i progresivnog vežbanja. Rezultati su potvrdili da nutritivna terapija tokom lečenja nije smanjila gubitak TM, a sa druge strane odlaganje programa vežbanja do završetka tretmana povezano je sa boljim rezultatima i bržim oporavkom, što je nalaz sa važnim kliničkim smernicama. Ova studija može poslužiti kao ideja dopune suportivne terapije fizičkom aktivnošću i kod naših pacijenata radi poboljšanja rezultata.

9. ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata našeg istraživanja kod pacijenata sa OK, komparativnom analizom nutritivnog statusa i kvaliteta života, sa i bez suportivne terapije mogu se izvesti sledeći zaključci.

1. Najčešća lokalizacija tumora u obe ispitivane grupe je jezik i pod usta. Većina pacijenata je T2 stadijuma i N1.
2. Utvrđeno je da se distribucija odgovora za bol, gutanje i govor pre i posle operacije ne razlikuje statistički značajno.
3. Utvrđeno je da se distribucija odgovora vezanih za ukus statistički značajno razlikuje pre u odnosu na posle operacije.
4. Ne postoji statistički značajna razlika u polnoj i starosnoj strukturi pacijenata u obe grupe.
5. Utvrđeno je da se vrednosti BMI statistički značajno smanjuju, pre i posle hirurško onkološkog tretmana u grupi bez suportivne terapije, dok promene u grupi sa suportivnom terapijom nisu statistički značajne.
6. Utvrđeno je da se vrednosti albumina statistički značajno smanjuju, pre i posle hirurško onkološkog tretmana u grupi bez suportivne terapije, dok promene u grupi sa suportivnom terapijom nisu statistički značajne.
7. Utvrđeno je da se vrednosti PNI statistički značajno smanjuju, pre i posle hirurško onkološkog tretmana u grupi bez suportivne terapije, dok promene u grupi sa suportivnom terapijom nisu statistički značajne.
8. Utvrđeno je da se vrednosti NRI pre terapije ne razlikuju statistički značajno između ispitivanih grupa, a vrednosti NRI nakon terapije su statistički značajno veće kod pacijenata koji su primali suportivnu terapiju.
9. Pacijenti koji su primali suportivnu terapiju ostvarili su bolje rezultate vezane za gutanje, ukus i bol nakon terapije u odnosu na grupu koja je nije primala.
10. Odgovori vezani za govor se ne razlikuju statistički u obe grupe.

11. U grupi koja je nije primala suportivnu terapiju se povećao broj pothranjenih pacijenata na kraju terapije, a u grupi koja je primala se smanjio, ali bez značajne statističke promene.
12. Multivarijantna analiza je pokazala da je uticaj suportivne terapije na nutritivni status iskazan preko BMI i PNI, kao najosetljivijih parametara.
13. Na vrednosti NRI uticaj imaju i suportivna terapija i starost pacijenata.
14. Vrednosti albumina se ne mogu koristiti kao referentne u analizi nutritivnog statusa, zbog dominantnog uticaja starosti pacijenta, a i kratkog vremena poluraspada.
15. Postoji značajna promena svih nutritivnih parametara na kraju hirurško onkološkog tretmana. Kombinacija BMI i PNI je najosetljiviji parametar nutritivnog statusa kod postoperativnih pacijenata sa OK.
16. Rezultati ranih i kasnih komplikacija se ne razlikuju po grupama, što se može objasniti dominantnim uticajem hirurškog aspekta lečenja.
17. Takođe, najčešći simptomi koji utiču na kvalitet života bili su problemi sa bolom, gutanjem, ukusom i govorom, što zauzvrat može dodatno pogoršati neuhranjenost kod pacijenata sa OK. Rezultati su takođe pokazali značaj ishrane kod pacijenata sa OK, kao jednog od bitnih faktora uspešnosti lečenja i potpune rehabilitacije ovih pacijenata.
18. Rezultati istraživanja sugerišu nepostojanje jedinstvenog specifičnog i dovoljno senzitivnog parametra analize nutritivnog statusa, ali kombinacijom BMI i PNI i NRI se može ostvariti utvrđivanje i praćenje nutritivnog statusa pacijenata sa OK.
- 19. Takođe, primena suportivne terapije je pokazala pozitivne efekte kroz promenu praćenih parametara nutritivnog statusa i kvaliteta života, te se hipoteza može prihvatiti.**
20. Na osnovu svega postoji potreba za uvođenjem protokola analize nutritivnog statusa pacijenata sa OK i suportivne terapije, i bolničke i vanbolničke, kao obaveznog protokola lečenja ovih pacijenata.
21. Neophodan je multidisciplinarni pristup za identifikaciju biohemijskih, hirurških, onkoloških i psiholoških komplikacija koje izaziva ova vrsta raka.
22. Potrebno je precizno definisati indikacije za stacionarnu i ambulantnu enteralnu suportivnu terapiju kod pacijenata sa OK, u cilju izbegavanja komplikacija, pre i posle lečenja i temeljno analizirati njen značaj u održavanju ili poboljšanju nutritivnog statusa pacijenata sa OK.

10. LITERATURA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Katirachi SK, Grønlund MP, Jakobsen KK, Grønhoj C, von Buchwald C. The Prevalence of HPV in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Viruses*. 2023 Feb 6;15(2):451. doi: 10.3390/v15020451.
3. Kitamura N, Sento S, Yoshizawa Y, Sasabe E, Kudo Y, Yamamoto T. Current Trends and Future Prospects of Molecular Targeted Therapy in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 29;22(1):240. doi: 10.3390/ijms22010240.
4. He Y, Liao WJ, Hu AQ, Li XY, Wang JG, Qian D. A nomogram based on clinical characteristics and nutritional indicators for relative and absolute weight loss during radiotherapy in initially inoperable patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Nutrition*. 2024 Jan;117:112227. doi: 10.1016/j.nut.2023.112227.
5. Kono T, Sakamoto K, Shinden S, Ogawa K. Pre-therapeutic nutritional assessment for predicting severe adverse events in patients with head and neck cancer treated by radiotherapy. *Clin Nutr*. 2017 Dec;36(6):1681-5. doi: 10.1016/j.clnu.2016.10.021.
6. Yanni A, Dequanter D, Lechien JR, Loeb I, Rodriguez A, Javadian R, Van Gossum M. Malnutrition in head and neck cancer patients: Impacts and indications of a prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019 Jun;136(3S):S27-S33. doi: 10.1016/j.anorl.2019.01.001.
7. Brookes GB. Nutritional status--a prognostic indicator in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1985 Feb;93(1):69-74. doi: 10.1177/019459988509300114.
8. G P, Ramalingam K, Ramani P, Krishnan M. Longitudinal Assessment of the Quality of Life in Oral Squamous Cell Carcinoma Patients. *Cureus*. 2024 May 19;16(5):e60596. doi: 10.7759/cureus.60596.

9. Mäkitie AA, Alabi RO, Orell H, Youssef O, Almangush A, Homma A, Takes RP, López F, de Bree R, Rodrigo JP, Ferlito A. Managing Cachexia in Head and Neck Cancer: a Systematic Scoping Review. *Adv Ther.* 2022 Apr;39(4):1502-23. doi: 10.1007/s12325-022-02074-9.
10. Saroul N, Pastourel R, Mulliez A, Farigon N, Dupuch V, Mom T, Boirie Y, Gilain L. Which Assessment Method of Malnutrition in Head and Neck Cancer? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Jun;158(6):1065-71. doi: 10.1177/0194599818755995.
11. Dai M, Sun Q. Prognostic and clinicopathological significance of prognostic nutritional index (PNI) in patients with oral cancer: a meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2023 Mar 7;15(5):1615-27. doi: 10.18632/aging.204576.
12. Abe A, Hayashi H, Ishihama T, Furuta H. Prognostic impact of the prognostic nutritional index in cases of resected oral squamous cell carcinoma: a retrospective study. *BMC Oral Health.* 2021 Jan 22;21(1):40. doi: 10.1186/s12903-021-01394-6.
13. Ito Y, Abe A, Hayashi H, Momokita M, Furuta H. Prognostic impact of preoperative Geriatric Nutritional Risk Index in oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 2023 Jul;29(5):2076-85. doi: 10.1111/odi.14255.
14. Lang J. *Clinical Anatomy of the Masticatory Apparatus and Peripharyngeal Spaces.* New York: Thieme Publishers; 1995.
15. Zhang L, Xu H, Cai ZG, Mao C, Wang Y, Peng X, Zhu ZH, Yu GY. Clinical and anatomic study on the ducts of the submandibular and sublingual glands. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Mar;68(3):606-10. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.068.
16. Peter A. Brennan et al. *Clinical Head and Neck Anatomy for Surgeons* Foreword. CRC Press/Taylor & Francis Group; 2016: pp. 75-89.
17. Radenković G, Mitić A, Obradović R, Leštarević S, Vukomanović B, Radojičić J, Petrović V, Veličkov A, Čapo Ivan, Ilić Sabo J, Andrejić Višnjić B, Bošković M, Nikolić M. Razviće usne duplje i lica. U: Radenković G, urednik. *Histologija i embriologija za studente stomatologije.* 1. izdanje. Niš: Udruženje književnika Branko Miljković; 2020. pp. 56-64.
18. Mattox TW. Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment. *Nutr Clin Pract.* 2017 Oct;32(5):599-606. doi: 10.1177/0884533617722986.

19. Stewart BW, Wild CP, editors. World Health Organization. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
20. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Bilten br 42. Zagreb; 2020.
21. Radoi L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2013 Apr;41(2):97-109, e78-91. doi: 10.1111/j.1600-0528.2012.00710.x.
22. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2014 Jun;50(6):565-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.09.008.
23. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma-an update. *CA Cancer J Clin.* 2015 Sep-Oct;65(5):401-21. doi: 10.3322/caac.21293.
24. McGurk M, Chan C, Jones J, O'regan E, Sherriff M. Delay in diagnosis and its effect on outcome in head and neck cancer. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Aug;43(4):281-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2004.01.016.
25. Chinn SB, Myers JN. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 10;33(29):3269-76. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2929.
26. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet.* 2008 May 17;371(9625):1695-709. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60728-X.
27. Warnakulasuriya S, Fennell N, Diz P, Seoane J, Rapidis A; LDV Lifelong Learning Programme. An appraisal of oral cancer and pre-cancer screening programmes in Europe: a systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2015 Sep;44(8):559-70. doi: 10.1111/jop.12267.
28. Stefanuto P, Doucet JC, Robertson C. Delays in treatment of oral cancer: a review of the current literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014 Apr;117(4):424-9. doi: 10.1016/j.oooo.2013.12.407.
29. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, Loomis AM, Shah JP. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):122-137. doi: 10.3322/caac.21389.

30. Jamal Z, Anjum F. Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563268/>
31. Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci.* 2013 Jun;5(2):59-65. doi: 10.1038/ijos.2013.24.
32. Luryi AL, Yarbrough WG, Niccolai LM, Roser S, Reed SG, Nathan CA, Moore MG, Day T, Judson BL. Public awareness of head and neck cancers: a cross-sectional survey. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jul;140(7):639-46. doi: 10.1001/jamaoto.2014.867.
33. Villa A, Kreimer AR, Pasi M, Polimeni A, Cicciù D, Strohmenger L, Gherlone E, Abati S. Oral cancer knowledge: a survey administered to patients in dental departments at large Italian hospitals. *J Cancer Educ.* 2011 Sep;26(3):505-9. doi: 10.1007/s13187-010-0189-4.
34. Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, Brown C, Comber H. Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Nov;23(11):2579-90. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0311.
35. Ahluwalia A, Crossman T, Smith H. Current training provision and training needs in oral health for UK general practice trainees: survey of General Practitioner Training Programme Directors. *BMC Med Educ.* 2016 May 11;16:142. doi: 10.1186/s12909-016-0663-8.
36. Hertrampf K, Wenz HJ, Koller M, Grund S, Wiltfang J. Early detection of oral cancer: dentists' opinions and practices before and after educational interventions in Northern-Germany. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013 Dec;41(8):e201-7. doi: 10.1016/j.jcms.2013.01.019.
37. Saleh A, Kong YH, Haron N, Aripin SF, Vadiveloo M, Hussaini H, Zain RB, Cheong SC. Oral cancer screening in private dental practices in a developing country: opportunities and challenges. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2017 Apr;45(2):112-9. doi: 10.1111/cdoe.12266.
38. Agar NJM, Patel RS. Early Detection, Causes and Screening of Oral Cancer. *JSM Dent.* 2014;2(3):1039. doi: 10.47739/2333-7133/1039.

39. Galvão-Moreira LV, da Cruz MCFN. Screening and early detection of oral cancer: current controversies. *Acta Odontol Scand.* 2017 Jul;75(5):361-5. doi: 10.1080/00016357.2017.1316868.
40. Dort JC, Farwell DG, Findlay M, Huber GF, Kerr P, Shea-Budgell MA, Simon C, Uppington J, Zygun D, Ljungqvist O, Harris J. Optimal Perioperative Care in Major Head and Neck Cancer Surgery With Free Flap Reconstruction: A Consensus Review and Recommendations From the Enhanced Recovery After Surgery Society. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Mar 1;143(3):292-303. doi: 10.1001/jamaoto.2016.2981.
41. Chan Y, Irish JC, Wood SJ, Rotstein LE, Brown DH, Gullane PJ, Lockwood GA. Patient education and informed consent in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Nov;128(11):1269-74. doi: 10.1001/archotol.128.11.1269.
42. Coyle MJ, Main B, Hughes C, Craven R, Alexander R, Porter G, Thomas S. Enhanced recovery after surgery (ERAS) for head and neck oncology patients. *Clin Otolaryngol.* 2016 Apr;41(2):118-26. doi: 10.1111/coa.12482.
43. Aires FT, Dedivitis RA, Petrarolha SM, Bernardo WM, Cernea CR, Brandão LG. Early oral feeding after total laryngectomy: A systematic review. *Head Neck.* 2015 Oct;37(10):1532-5. doi: 10.1002/hed.23755.
44. Talwar B, Findlay M. When is the optimal time for placing a gastrostomy in patients undergoing treatment for head and neck cancer? *Curr Opin Support Palliat Care.* 2012 Mar;6(1):41-53. doi: 10.1097/SPC.0b013e32834feafd.
45. Shuman AG, Hu HM, Pannucci CJ, Jackson CR, Bradford CR, Bahl V. Stratifying the risk of venous thromboembolism in otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 May;146(5):719-24. doi: 10.1177/0194599811434383.
46. Bahl V, Shuman AG, Hu HM, Jackson CR, Pannucci CJ, Alaniz C, Chepeha DB, Bradford CR. Chemoprophylaxis for venous thromboembolism in otolaryngology. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Nov;140(11):999-1005. doi: 10.1001/jamaoto.2014.2254.
47. Busch CJ, Knecht R, Münscher A, Matern J, Dalchow C, Lörincz BB. Postoperative antibiotic prophylaxis in clean-contaminated head and neck oncologic surgery: a retrospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016 Sep;273(9):2805-11. doi: 10.1007/s00405-015-3856-6.

48. Rodrigo JP, Alvarez JC, Gómez JR, Suárez C, Fernández JA, Martínez JA. Comparison of three prophylactic antibiotic regimens in clean-contaminated head and neck surgery. *Head Neck*. 1997 May;19(3):188-93. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199705)19:3<188::aid-hed4>3.0.co;2-z.
49. Carroll WR, Rosenstiel D, Fix JR, de la Torre J, Solomon JS, Brodish B, Rosenthal EL, Heinz T, Niwas S, Peters GE. Three-dose vs extended-course clindamycin prophylaxis for free-flap reconstruction of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jul;129(7):771-4. doi: 10.1001/archotol.129.7.771.
50. Shuman AG, Shuman EK, Hauff SJ, Fernandes LL, Light E, Chenoweth CE, Bradford CR. Preoperative topical antimicrobial decolonization in head and neck surgery. *Laryngoscope*. 2012 Nov;122(11):2454-60. doi: 10.1002/lary.23487.
51. Eryilmaz T, Sencan A, Camgoz N, Ak B, Yavuzer R. A challenging problem that concerns the aesthetic surgeon: postoperative nausea and vomiting. *Ann Plast Surg*. 2008 Nov;61(5):489-91. doi: 10.1097/SAP.0b013e31817e9d08.
52. Bermazović M, Panišić-Šekeljić M, Popadić A, Rondooić G. Preporuke Nacionalnog udruženja za kliničku ishranu Srbije u elektivnoj hirurgiji. ERAS program in elective surgery. Beograd: NUPENS; 2021. pp. 113-117.
53. Balandin VV, Gorobets ES. [Postoperative analgesia with nefopam and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients after surgery for tumors of head and neck]. *Anesteziol Reanimatol*. 2014 Jan-Feb;(1):40-3. Russian.
54. Gupta P, Sharma H, Jethava DD, Jethava D. Use of dexmedetomidine for multimodal analgesia in head and neck cancer surgeries - a prospective randomized double blind control study. *IOSR J Dent Med Sci*. 2015;14(4):8-13. doi: 10.9790/0853-14470813.
55. Shih ML, Duh QY, Hsieh CB, Liu YC, Lu CH, Wong CS, Yu JC, Yeh CC. Bilateral superficial cervical plexus block combined with general anesthesia administered in thyroid operations. *World J Surg*. 2010 Oct;34(10):2338-43. doi: 10.1007/s00268-010-0698-7.
56. Satteson ES, Crantford JC, Wood J, David LR. Outcomes of Vacuum-Assisted Therapy in the Treatment of Head and Neck Wounds. *J Craniofac Surg*. 2015 Oct;26(7):e599-602. doi: 10.1097/SCS.0000000000002047.

57. Beam JW. Management of superficial to partial-thickness wounds. *J Athl Train*. 2007 Jul-Sep;42(3):422-4.
58. Brookes JT, Seikaly H, Diamond C, Mechor B, Harris JR. Prospective randomized trial comparing the effect of early suturing of tracheostomy sites on postoperative patient swallowing and rehabilitation. *J Otolaryngol*. 2006 Apr;35(2):77-82. doi: 10.2310/7070.2005.4035.
59. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003 Aug;22(4):415-21. doi: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0.
60. Barendregt K, Soeters PB, Allison SP, Kondrup J. Diagnosis of malnutrition—screening and assessment. In: Sobotka L, editor. *Basics in Clinical Nutrition*. 3 rd ed. Prague: Galen; 2004. p. 11–8.
61. Heymsfield SB, Bethel RA, Ansley JD, Gibbs DM, Felner JM, Nutter DO. Cardiac abnormalities in cachectic patients before and during nutritional repletion. *Am Heart J*. 1978 May;95(5):584-94. doi: 10.1016/0002-8703(78)90300-9.
62. Thomas DR. Starving in the hospital. *Nutrition*. 2003 Oct;19(10):907-8. doi: 10.1016/s0899-9007(03)00169-2.
63. Galanos AN, Pieper CF, Kussin PS, Winchell MT, Fulkerson WJ, Harrell FE Jr, Teno JM, Layde P, Connors AF Jr, Phillips RS, Wenger NS. Relationship of body mass index to subsequent mortality among seriously ill hospitalized patients. SUPPORT Investigators. The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcome and Risks of Treatments. *Crit Care Med*. 1997 Dec;25(12):1962-8. doi: 10.1097/00003246-199712000-00010.
64. Shopbell JM, Hopkins B, Shrouts EP. Nutrition screening and assessment. In: Gottschlich MM (ed). *The science and practice of nutrition support*. Dubuque, Iowa, USA: Kendall/Hunt Publishing Company; 2001.
65. Gibbs J, Cull W, Henderson W, Daley J, Hur K, Khuri SF. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. *Arch Surg*. 1999 Jan;134(1):36-42. doi: 10.1001/archsurg.134.1.36.

66. Bao X, Liu F, Lin J, Chen Q, Chen L, Chen F, Wang J, Qiu Y, Shi B, Pan L, Lin L, He B. Nutritional assessment and prognosis of oral cancer patients: a large-scale prospective study. *BMC Cancer*. 2020 Feb 22;20(1):146. doi: 10.1186/s12885-020-6604-2.
67. WHO Expert Committee on Medical Rehabilitation. Second report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1969;419:1-23.
68. Dzebo S, Mahmutovic J, Erkocevic H. Quality of Life of Patients with Oral Cavity Cancer. *Mater Sociomed* 2017 Mar; 29(1): 30-4. doi: 10.5455/msm.2017.29.30-34
69. Ghorbani Z, Manifar S, Bohloli G, Aghakouchakzadeh A, Mirzaei A. Oral health-related quality of life in patients with oral squamous cell carcinoma: A case-control study. *Dent Res J (Isfahan)*. 2023 Mar 28;20:36.
70. Gondivkar SM, Gadail AR, Sarode SC, Hedao A, Dasgupta S, Sharma B, Sharma A, Gondivkar RS, Yuwanati M, Patil S, Gaikwad RN. Oral and general health-related quality of life in oral squamous cell carcinoma patients- comparative analysis of different treatment regims. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2021 Apr-Jun;11(2):125-31. doi: 10.1016/j.jobcr.2021.01.004.
71. Valdez JA, Brennan MT. Impact of Oral Cancer on Quality of Life. *Dent Clin North Am*. 2018 Jan;62(1):143-54. doi: 10.1016/j.cden.2017.09.001.
72. Nett H, Steegmann J, Tollkühn-Protz B, Hölzle F, Modabber A. A prospective randomized comparative trial evaluating postoperative nutritional intervention in patients with oral cancer. *Sci Rep*. 2022 Aug 20;12(1):14213. doi: 10.1038/s41598-022-18292-8.
73. Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Krüskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients*. 2015 Mar 27;7(4):2145-60. doi: 10.3390/nu7042145.
74. Sisolefsky F, Rana M, Rana M. Determinants of quality of life from the perspective of the patients: A qualitative analysis of patients with oral cavity cancer. *J Craniomaxillofac Surg*. 2021 Jan;49(1):59-63. doi: 10.1016/j.jcms.2020.11.003.
75. Cervino G, Fiorillo L, Herford AS, Romeo U, Bianchi A, Crimi S, D'Amico C, De Stefano R, Troiano G, Santoro R, Laino L, Laino G, Cicciù M. Molecular Biomarkers Related to Oral Carcinoma: Clinical Trial Outcome Evaluation in a Literature Review. *Dis Markers*. 2019 Mar 25;2019:8040361. doi: 10.1155/2019/8040361.

76. Ali J, Sabiha B, Jan HU, Haider SA, Khan AA, Ali SS. Genetic etiology of oral cancer. *Oral Oncol.* 2017 Jul;70:23-28. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.05.004.
77. Stojanović MZ, Krasić D, Radović P, Trajković M, Ćosić A, Petrović V, Pešić P. Nutritional Status and Quality of Life in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma Before and After Surgical Oncological Treatment: A Single-Center Retrospective Study. *Med Sci Monit.* 2024 Apr 6;30:e943844. doi: 10.12659/MSM.943844.
78. Eskander A, Kang S, Tweel B, Sitapara J, Old M, Ozer E, Agrawal A, Carrau R, Rocco J W, Teknos TN. Predictors of complications in patients receiving head and neck free flap reconstructive procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Apr;158(5):839-47. doi: 10.1177/0194599818757949.
79. Rathod S, Gupta T, Ghosh-Laskar S, Murthy V, Budrukkar A, Agarwal J. Quality-of-life (QOL) outcomes in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) compared to three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT): evidence from a prospective randomized study. *Oral Oncol.* 2013 Jun;49(6):634-42. doi: 10.1016/j.oraloncology.2013.02.013.
80. Kubrak C, Olson K, Jha N, Jensen L, McCargar L, Seikaly H, Harris J, Scrimger R, Parliament M, Baracos VE. Nutrition impact symptoms: key determinants of reduced dietary intake, weight loss, and reduced functional capacity of patients with head and neck cancer before treatment. *Head Neck.* 2010 Mar;32(3):290-300. doi: 10.1002/hed.21174.
81. Liu SA, Tsai WC, Wong YK, Lin JC, Poon CK, Chao SY, Hsiao YL, Chan MY, Cheng CS, Wang CC, Wang CP. Nutritional factors and survival of patients with oral cancer. *Head Neck.* 2006 Nov;28(11):998-1007. doi: 10.1002/hed.20461.
82. Pingili S, Ahmed J, Sujir N, Shenoy N, Ongole R. Evaluation of Malnutrition and Quality of Life in Patients Treated for Oral and Oropharyngeal Cancer. *ScientificWorldJournal.* 2021 Jul 31;2021:9936715. doi: 10.1155/2021/9936715.
83. Leung JS, Seto A, Li GK. Association Between Preoperative Nutritional Status and Postoperative Outcome in Head and Neck Cancer Patients. *Nutr Cancer.* 2017 Apr;69(3):464-69. doi: 10.1080/01635581.2017.
84. Danan D, Shonka DC Jr, Selman Y, Chow Z, Smolkin ME, Jameson MJ. Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2016 Jul;126(7):1567-71. doi: 10.1002/lary.25877.

85. Shah MA, Capanu M, Soff G, Asmis T, Kelsen DP. Risk factors for developing a new venous thromboembolism in ambulatory patients with non-hematologic malignancies and impact on survival for gastroesophageal malignancies. *J Thromb Haemost.* 2010 Aug;8(8):1702-9. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03948.x.
86. Douglas E, McMillan DC. Towards a simple objective framework for the investigation and treatment of cancer cachexia: the Glasgow Prognostic Score. *Cancer Treat Rev.* 2014 Jul;40(6):685-91. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.11.007.
87. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002 Nov;3(11):991-8. doi: 10.1038/ni1102-991.
88. Shoji F, Morodomi Y, Akamine T, Takamori S, Katsura M, Takada K, Suzuki Y, Fujishita T, Okamoto T, Maehara Y. Predictive impact for postoperative recurrence using the preoperative prognostic nutritional index in pathological stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2016 Aug;98:15-21. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.05.010.
89. Mohri T, Mohri Y, Shigemori T, Takeuchi K, Itoh Y, Kato T. Impact of prognostic nutritional index on long-term outcomes in patients with breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2016 Jun 27;14(1):170. doi: 10.1186/s12957-016-0920-7.
90. Jin S, Cao S, Xu S, Wang C, Meng Q, Yu Y. Clinical impact of pretreatment prognostic nutritional index (PNI) in small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Respir J.* 2018 Sep;12(9):2433-2440. doi: 10.1111/crj.12925.
91. Fujiya K, Kawamura T, Omae K, Makuuchi R, Irino T, Tokunaga M, Tanizawa Y, Bando E, Terashima M. Impact of Malnutrition After Gastrectomy for Gastric Cancer on Long-Term Survival. *Ann Surg Oncol.* 2018 Apr;25(4):974-983. doi: 10.1245/s10434-018-6342-8.
92. Bo Y, Yao M, Zhang L, Bekalo W, Lu W, Lu Q. Preoperative Nutritional Risk Index to predict postoperative survival time in primary liver cancer patients. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(4):591-7. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.4.26.
93. Chen F, Lin L, Liu F, Yan L, Qiu Y, Wang J, Hu Z, Wu J, Bao X, Lin L, Wang R, Cai L, He B. Three prognostic indexes as predictors of response to adjuvant chemoradiotherapy in patients with oral squamous cell carcinoma after radical surgery: A large-scale prospective study. *Head Neck.* 2019 Feb;41(2):301-308. doi: 10.1002/hed.25495.

94. Rosenfeld BA, Faraday N, Campbell D, Dise K, Bell W, Goldschmidt P. Hemostatic effects of stress hormone infusion. *Anesthesiology*. 1994 Nov;81(5):1116-26. doi: 10.1097/00000542-199411000-00005.
95. Kuzuya M, Kanda S, Koike T, Suzuki Y, Iguchi A. Lack of correlation between total lymphocyte count and nutritional status in the elderly. *Clin Nutr*. 2005 Jun;24(3):427-32. doi: 10.1016/j.clnu.2005.01.003.
96. Naini AB, Dickerson JW, Brown MM. Preoperative and postoperative levels of plasma protein and amino acid in esophageal and lung cancer patients. *Cancer*. 1988 Jul 15;62(2):355-60. doi: 10.1002/1097-0142(19880715)62:2<355::aid-cncr2820620221>3.0.co;2-e.
97. Banh L. Serum proteins as marker of nutrition: What are we treating? *Practical Gastroenterology*. October 2006;30(10):46-64.
98. Andersson C, Iresjö BM, Lundholm K. Identification of tissue sites for increased albumin degradation in sarcoma-bearing mice. *J Surg Res*. 1991 Feb;50(2):156-62. doi: 10.1016/0022-4804(91)90240-m.
99. Mueller C. True or false: Serum hepatic proteins concentration measure nutritional status. *Support Line* 2006;26:8.
100. Seres DS. Surrogate nutrition markers, malnutrition, and adequacy of nutrition support. *Nutr Clin Pract*. 2005 Jun;20(3):308-13. doi: 10.1177/0115426505020003308.
101. Afolabi PR, Jahoor F, Gibson NR, Jackson AA. Response of hepatic proteins to the lowering of habitual dietary protein to the recommended safe level of intake. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Aug;287(2):E327-30. doi: 10.1152/ajpendo.00036.2004.
102. Bauer P, Charpentier C, Bouchet C, Nace L, Raffy F, Gaconnet N. Parenteral with enteral nutrition in the critically ill. *Intensive Care Med*. 2000 Jul;26(7):893-900. doi: 10.1007/s001340051278.
103. Tsai YT, Fang KH, Tsai MH, Lai CH, Ko CA, Tsai MS, Chang GH, Liao CT, Kang CJ, Hsu CM, Huang EI, Lee YC, Tsai YH, Luan CW. Prognostic utility of preoperative platelet-to-albumin ratio in surgically treated oral cavity cancer patients. *Head Neck*. 2024 Feb;46(2):386-397. doi: 10.1002/hed.27592.

104. Ko CA, Fang KH, Tsai MS, Lee YC, Lai CH, Hsu CM, Huang EI, Chang GH, Tsai YT. Prognostic Value of Neutrophil Percentage-to-Albumin Ratio in Patients with Oral Cavity Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 6;14(19):4892. doi: 10.3390/cancers14194892.
105. Yu YY, Lin YT, Chuang HC, Chien CY, Huang TL, Fang FM, Tsai YT, Lu H, Tsai MH. Prognostic utility of neutrophil-to-albumin ratio in surgically treated oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2023 Nov;45(11):2839-2850. doi: 10.1002/hed.27511.
106. Fang KH, Lai CH, Hsu CM, Huang E, Tsai MS, Chang GH, Lee YC, Tsai YT. A retrospective study on the prognostic value of preoperative C-reactive protein to albumin ratio in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *PeerJ*. 2020 Jun 16;8:e9361. doi: 10.7717/peerj.9361.
107. Tsai YT, Tsai MH, Chang GH, Tsai MS, Huang EI, Lu CH, Hsu CM, Lai CH, Liao CT, Kang CJ, Lee YC, Tsai YH, Fang KH. Prognostic importance of modified geriatric nutritional risk index in oral cavity squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2024 Jun 5;14(1):12921. doi: 10.1038/s41598-024-63671-y.
108. Tsai YT, Kuo LT, Wang YT, De Vito A, Hao SP, Fang KH, Lee YC, Chen KY, Lai CH, Tsai YH, Huang EI, Tsai MS, Hsu CM, Chang GH, Luan CW. Prognostic utility of the geriatric nutritional risk index for head and neck cancer: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2024 Aug;46(8):2086-2097. doi: 10.1002/hed.27842.
109. Wang YT, Kuo LT, Lai CH, Tsai YH, Lee YC, Hsu CM, Liao CT, Kang CJ, Huang EI, Tsai MS, Chang GH, Tsai YT. Low Pretreatment Albumin-to-Globulin Ratios Predict Poor Survival Outcomes in Patients with Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer*. 2023 Jan 9;14(2):281-289. doi: 10.7150/jca.80955.
110. Susetyowati S, Kurniasari FN, Sholikhati AS, Hardianti M, Ekaputra E. Assessment of Nutritional Status in Patients with Head and Neck Cancer Before Radiotherapy: A Single-center, Cross-sectional Study. *Medeni Med J*. 2024 Mar 21;39(1):24-32. doi: 10.4274/MMJ.galenos.2024.02448.
111. Susetyowati S, Winarti H, Roselani A, Handayani S, Sanubari NDG, Sholikhati AS. Utilization of Mini Nutrition Assessment-Short Form to Identify Nutritional Status of Hospitalized Elderly Patients at Dr Sardjito General Hospital, Yogyakarta. *Amerta Nutrition*. 2024;8(2):263-8. doi:10.20473/amnt.v8i2.2024263-268.

112. Sato K. Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF) Predicts Clinical Outcomes: Cohort Study of Small-Sized Hospital in Japan. *J Gen Fam Med*. 2016;17(1):90-8. doi: 10.14442/jgfm.17.1_90.
113. Mantzorou M, Koutelidakis A, Theocharis S, Giaginis C. Clinical Value of Nutritional Status in Cancer: What is its Impact and how it Affects Disease Progression and Prognosis? *Nutr Cancer*. 2017 Nov-Dec;69(8):1151-1176. doi: 10.1080/01635581.2017.1367947
114. Silander E, Nyman J, Hammerlid E. An exploration of factors predicting malnutrition in patients with advanced head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2013 Oct;123(10):2428-34. doi: 10.1002/lary.23877.
115. Ochoa E, Larson AR, Han M, Webb KL, Stanford-Moore GB, El-Sayed IH, George JR, Ha PK, Heaton CM, Ryan WR. Patient-Reported Quality of Life After Resection With Primary Closure for Oral Tongue Carcinoma. *Laryngoscope*. 2021 Feb;131(2):312-8. doi: 10.1002/lary.28723.
116. Kamstra JI, Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Huisman PM, van Oort RP, van der Laan BF, Roodenburg JL. Oral symptoms and functional outcome related to oral and oropharyngeal cancer. *Support Care Cancer*. 2011 Sep;19(9):1327-33. doi: 10.1007/s00520-010-0952-4.
117. de Graeff A, de Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck*. 2000 Jul;22(4):398-407. doi: 10.1002/1097-0347(200007)22:4<398::aid-hed14>3.0.co;2-v.
118. Terrell JE, Welsh DE, Bradford CR, Chepeha DB, Esclamado RM, Hogikyan ND, Wolf GT. Pain, quality of life, and spinal accessory nerve status after neck dissection. *Laryngoscope*. 2000 Apr;110(4):620-6. doi: 10.1097/00005537-200004000-00016.
119. Goetz C, Raschka J, Wolff KD, Kolk A, Bissinger O. Hospital Based Quality of Life in Oral Cancer Surgery. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 4;12(8):2152. doi: 10.3390/cancers12082152.
120. Biazevic MG, Antunes JL, Togni J, de Andrade FP, de Carvalho MB, Wünsch-Filho V. Immediate impact of primary surgery on health-related quality of life of hospitalized patients with oral and oropharyngeal cancer. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Jul;66(7):1343-50. doi: 10.1016/j.joms.2007.07.006.

121. Agarwal SK, Munjal M, Koul R, Agarwal R. Prospective evaluation of the quality of life of oral tongue cancer patients before and after the treatment. *Ann Palliat Med*. 2014 Oct;3(4):238-43. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2014.03.02.
122. Tsai YT, Fang KH, Chen WC, De Vito A, Liao CT, Kang CJ, Hsu CM, Huang EI, Tsai MS, Chang GH, Lee YC, Lai CH. Survival-weighted quality of life profiles in patients treated for laryngeal and hypopharyngeal cancers. *J Cancer*. 2024 Feb 4;15(7):1805-1815. doi: 10.7150/jca.92400.
123. So WK, Chan RJ, Chan DN, Hughes BG, Chair SY, Choi KC, Chan CW. Quality-of-life among head and neck cancer survivors at one year after treatment--a systematic review. *Eur J Cancer*. 2012 Oct;48(15):2391-408. doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.005.
124. Sjamsudin E, Maulina T, Cipta A, Iskandarsyah A, Hardianto A, Nandini M, Kasim A, Yusuf HY. Assessment of oral cancer pain, anxiety, and quality of life of oral squamous cell carcinoma patients with invasive treatment procedure. *Oral Maxillofac Surg*. 2018 Mar;22(1):83-90. doi: 10.1007/s10006-018-0672-3.
125. Payakachat N, Ounpraseuth S, Suen JY. Late complications and long-term quality of life for survivors (>5 years) with history of head and neck cancer. *Head Neck*. 2013 Jun;35(6):819-25. doi: 10.1002/hed.23035.
126. Kovács AF, Stefenelli U, Thorn G. Long-term quality of life after intensified multi-modality treatment of oral cancer including intra-arterial induction chemotherapy and adjuvant chemoradiation. *Ann Maxillofac Surg*. 2015 Jan-Jun;5(1):26-31. doi: 10.4103/2231-0746.161055.
127. Mukharjee S, Kumar V, Gupta S, Barua P, Prakash P, Das S, Akhtar N, Rajan S, Chaturvedi A. Quality of Life in Patients with Recurrent Oral Squamous Cell Carcinoma: A Study from India. *J Maxillofac Oral Surg*. 2022 Sep;21(3):865-869. doi: 10.1007/s12663-021-01595-0.
128. Zittel S, Moratin J, Awounvo S, Rückschloß T, Freier K, Ristow O, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C, Horn D. Impact of Salvage Surgery on Health-Related Quality of Life in Oral Squamous Cell Carcinoma: A Prospective Multi-Center Study. *J Clin Med*. 2023 Oct 18;12(20):6602. doi: 10.3390/jcm12206602.

129. Pawar HJ, Dhumale GB, Singh KK. Realationiship between socio-demographic factors in rural area of Maharashtra state, India: Case Control Study. *Indian J Basic Appl Med Res.* 2012;1(4):324-31.
130. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):309-16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002.
131. Allam, E, Windsor JL. Social and behavioral determinants of oral cancer. *Dentistry.* 2013;4(1):1-3.
132. Nagy J, Braunitzer G, Antal M, Berkovits C, Novák P, Nagy K. Quality of life in head and neck cancer patients after tumor therapy and subsequent rehabilitation: an exploratory study. *Qual Life Res.* 2014 Feb;23(1):135-43. doi: 10.1007/s11136-013-0446-1.
133. Siakholak FR, Ghoncheh M, Pakzad R, Gandomani HS, Ghorat F, Salehiniya H. Epidemiology, incidence and mortality of oral cavity and lips cancer and their relationship with human development index in the world. *Biomed Res Ther.* 2016;3(10):872-88. doi: 10.15419/bmrat.v3i10.129.
134. Rinkel RN, Verdonck-de Leeuw IM, Langendijk JA, van Reij EJ, Aaronson NK, Leemans CR. The psychometric and clinical validity of the SWAL-QOL questionnaire in evaluating swallowing problems experienced by patients with oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009 Aug;45(8):e67-71. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.03.003.
135. Sakr Y, Hamdy O, Eldeghedi M, Abdelaziz R, Med Sidi El Moctar E, Alharazin M, Awny S. Shifting Epidemiology Trends in Tongue Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2023 Dec 1;15(23):5680. doi: 10.3390/cancers15235680.
136. Ignjatović AM, Anđelković Apostolović M, Stojković B, Topalović, M, Filipović T, Stojanović M. Trend of incidence and mortality rate of other and ill-defined sites of lip, oral cavity and pharynx cancer in Central Serbia from 1999 to 2020. *Acta stomatologica Naissi.* 2023;39(87):2521-32. doi:10.5937/asn2387521I
137. van den Berg MG, Rasmussen-Conrad EL, van Nispen L, van Binsbergen JJ, Merckx MA. A prospective study on malnutrition and quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2008 Sep;44(9):830-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.11.002.
138. Terry WJ, Bueschen AJ. Complications of radical cystectomy and correlation with nutritional assessment. *Urology.* 1986 Mar;27(3):229-32. doi: 10.1016/0090-4295(86)90279-7.

139. Irigaray MMM, Santana LF, Pott A, do Nascimento VA, de Cássia Avellaneda Guimarães R, de Souza AS, de Cássia Freitas K. Nutritional Prognosis of Patients Submitted to Radiotherapy and Its Implications in Treatment. *Nutrients*. 2024 Apr 30;16(9):1363. doi: 10.3390/nu16091363.
140. Wang PP, Soh KL, Binti Khazaai H, Ning CY, Huang XL, Yu JX, Liao JL. Nutritional Assessment Tools for Patients with Cancer: A Narrative Review. *Curr Med Sci*. 2024 Feb;44(1):71-80. doi: 10.1007/s11596-023-2808-4.
141. Cortés-Aguilar R, Malih N, Abbate M, Fresneda S, Yañez A, Bennasar-Veny M. Validity of nutrition screening tools for risk of malnutrition among hospitalized adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2024 May;43(5):1094-1116. doi: 10.1016/j.clnu.2024.03.008.
142. Cheung HHT, Joynt GM, Lee A. Diagnostic test accuracy of preoperative nutritional screening tools in adults for malnutrition: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Surg*. 2024 Feb 1;110(2):1090-1098. doi: 10.1097/JS9.0000000000000845.
143. Brown MD, Lackey HD, Miller TK, Priest D. Controlling calories—the simple approach. *Diabetes Spectrum*. 2001;14(2), 110-112. doi: 10.2337/diaspect.14.2.110
144. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, van Bokhorst-de van der Schueren MA, von Meyenfeldt M; DGEM (German Society for Nutritional Medicine); Zürcher G, Fietkau R, Aulbert E, Frick B, Holm M, Kneba M, Mestrom HJ, Zander A; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition). ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006 Apr;25(2):245-59. doi: 10.1016/j.clnu.2006.01.020.
145. Inayet N, Neild P. Parenteral nutrition. *J R Coll Physicians Edinb*. 2015 Mar;45(1):45-8. doi: 10.4997/JRCPE.2015.111.
146. Lin F, Ren H, Lin F, Pan Z, Wu L, Yang N. Evaluation of the Effect of Nutritional Intervention on Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. *J Healthc Eng*. 2022 Mar 11;2022:2531671. doi: 10.1155/2022/2531671..
147. Shu Z, Zeng Z, Yu B, Huang S, Hua Y, Jin T, Tao C, Wang L, Cao C, Xu Z, Jin Q, Jiang F, Feng X, Piao Y, Huang J, Chen J, Shen W, Chen X, Wu H, Wang X, Qiu R, Lu L, Chen Y. Nutritional Status and Its Association With Radiation-Induced Oral Mucositis in

- Patients With Nasopharyngeal Carcinoma During Radiotherapy: A Prospective Study. *Front Oncol*. 2020 Nov 6;10:594687. doi: 10.3389/fonc.2020.594687.
148. Brown TE, Banks MD, Hughes BGM, Lin CY, Kenny LM, Bauer JD. Randomised controlled trial of early prophylactic feeding vs standard care in patients with head and neck cancer. *Br J Cancer*. 2017 Jun 27;117(1):15-24. doi: 10.1038/bjc.2017.138.
 149. Brown TE, Banks MD, Hughes BGM, Lin CY, Kenny LM, Bauer JD. Comparison of Nutritional and Clinical Outcomes in Patients with Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiotherapy Utilizing Prophylactic versus Reactive Nutrition Support Approaches. *J Acad Nutr Diet*. 2018 Apr;118(4):627-636. doi: 10.1016/j.jand.2016.10.013.
 150. Bakhos C, Patel S, Petrov R, Abbas A. Jejunostomy-technique and controversies. *J Vis Surg*. 2019 Apr;5:33. doi: 10.21037/jovs.2019.03.15.
 151. Martinovic D, Tokic D, Puizina Mladinic E, Usljebrka M, Kadic S, Lesin A, Vilovic M, Lupi-Ferandin S, Ercegovic S, Kumric M, Bukic J, Bozic J. Nutritional Management of Patients with Head and Neck Cancer-A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2023 Apr 13;15(8):1864. doi: 10.3390/nu15081864.
 152. Doley J. Enteral Nutrition Overview. *Nutrients*. 2022 May 24;14(11):2180. doi: 10.3390/nu14112180.
 153. Cook F, Tatsis D, Salli M, Sinha D, Kalavrezos N. Dietetic service provision and nutritional interventions provided to patients with head and neck sarcoma: Findings from a national United Kingdom centre five-year audit. *Oral Oncol Rep*. 2024; 9(1):100203, doi: 10.1016/j.oor.2024.100203.
 154. Engelstrup E, Beck AM, Munk T, Bardal P, Knudsen AW. The association between nutrition impact symptoms, nutritional risk, and risk of reduced overall survival in patients with head and neck cancer. A retrospective study. *Clin Nutr ESPEN*. 2023 Oct;57:239-245. doi: 10.1016/j.clnesp.2023.06.034.
 155. Mohammed RA, Ahmed SK. Nutritional support for oral cancer patients: What every nurses should know? *Oral Oncol Rep*. 2024 Jun;10:100413. doi: 10.1016/j.oor.2024.100413
 156. Pimvichai S, Matchim Y, Sinthusake T, Wongkalasin K. Quality of life and its correlates in pretreatment patients with locally advanced head and neck cancer: A cross-sectional study in Thailand. *Belitung Nurs J*. 2023 Jun 26;9(3):244-252. doi: 10.33546/bnj.2621.

157. Cook F, Rodriguez JM, McCaul LK. Malnutrition, nutrition support and dietary intervention: the role of the dietitian supporting patients with head and neck cancer. *Br Dent J*. 2022 Nov;233(9):757-764. doi: 10.1038/s41415-022-5107-8.
158. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, Furstenberg CT, Guerin S, Cole B, Mott LA. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*. 2003 Sep;12(6):612-9. doi: 10.1002/pon.742.
159. Kovač A, Bugarski-Ignjatović V, Tovilović S, Boban J, Kozić, D. Neurocognitive changes in cancer patients as a current challenge in psycho-oncology. *Med Pregl*. 2020;73(11-12):357-63. doi: 10.2298/MPNS2012357K
160. World Health Organization. Malnutrition. 2021 at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> Accessed 21st Feb 2023.
161. Jain PV, Bang B, Manikantan K, Sinha T, Biswas G, Arun P. Factors Affecting Postoperative Complications After Reconstructive Surgery in Oral Carcinoma Patients: A Prospective Study of 100 Patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Oct;71(Suppl 1):341-347. doi: 10.1007/s12070-018-1304-9.
162. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, Camilo ME. Impact of nutrition on outcome: a prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*. 2005 Aug;27(8):659-68. doi: 10.1002/hed.20221.
163. Ghaderi H, Roshan-Zamir M, Jafarinia M, Kruger E. Oral Squamous Cell Carcinoma: Focus on Biomarkers for Screening. *J Dent (Shiraz)*. 2024 Mar 1;25(1):1-16. doi: 10.30476/dentjods.2023.96159.1924.
164. Mohammed RA, Ahmed SK. Oral cancer screening: past, present, and future perspectives. *Oral Oncol Rep*. 2024;10(1):100306.
165. Warnakulasuriya S, Kerr AR. Oral Cancer Screening: Past, Present, and Future. *J Dent Res*. 2021 Nov;100(12):1313-1320. doi: 10.1177/00220345211014795.
166. Garutti M, Noto C, Pastò B, Cucciniello L, Alajmo M, Casirati A, Pedrazzoli P, Caccialanza R, Puglisi F. Nutritional Management of Oncological Symptoms: A Comprehensive Review. *Nutrients*. 2023;15(24):5068. doi: 10.3390/nu15245068.

167. Koneva ES, Mochalova AS, Kotenko KV. The role of nutrition status correction in the rehabilitation of cancer patients. *Khirurgiia (Mosk)*. 2022;(12. Vyp. 2):66-72. English, Russian. doi: 10.17116/hirurgia202212266.
168. Hunter M, Kellett J, Toohey K, D'Cunha NM, Isbel S, Naumovski N. Toxicities Caused by Head and Neck Cancer Treatments and Their Influence on the Development of Malnutrition: Review of the Literature. *Eur J Investig Health Psychol Educ*. 2020 Oct 2;10(4):935-49. doi: 10.3390/ejihpe10040066.
169. Aprile G, Basile D, Giaretta R, Schiavo G, La Verde N, Corradi E, Monge T, Agustoni F, Stragliotto S. The Clinical Value of Nutritional Care before and during Active Cancer Treatment. *Nutrients*. 2021 Apr 5;13(4):1196. doi: 10.3390/nu13041196.
170. Tan SE, Abdul Satar NF, Majid HA. Effects of Immunonutrition in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment - A Systematic Review. *Front Nutr*. 2022 Feb 25;9:821924. doi: 10.3389/fnut.2022.821924.
171. Kristensen MB, Wessel I, Beck AM, Dieperink KB, Mikkelsen TB, Møller JK, Zwisler AD. Rationale and design of a randomised controlled trial investigating the effect of multidisciplinary nutritional rehabilitation for patients treated for head and neck cancer (the NUTRI-HAB trial). *Nutr J*. 2020 Mar 17;19(1):21. doi: 10.1186/s12937-020-00539-7.
172. Paulsen MM, Paur I, Gjestland J, Henriksen C, Varsi C, Tangvik RJ, Andersen LF. Effects of using the MyFood decision support system on hospitalized patients' nutritional status and treatment: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2020 Dec;39(12):3607-17. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.012.
173. Wolf PG, Manero J, Harold KB, Chojnacki M, Kaczmarek J, Liguori C, Arthur A. Educational video intervention improves knowledge and self-efficacy in identifying malnutrition among healthcare providers in a cancer center: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2020 Feb;28(2):683-9. doi: 10.1007/s00520-019-04850-w.
174. Prado CM, Laviano A, Gillis C, Sung AD, Gardner M, Yalcin S, Dixon S, Newman SM, Bastasch MD, Sauer AC, Hegazi R, Chasen MR. Examining guidelines and new evidence in oncology nutrition: a position paper on gaps and opportunities in multimodal approaches to improve patient care. *Support Care Cancer*. 2022 Apr;30(4):3073-83. doi: 10.1007/s00520-021-06661-4.

175. Custódio LDS, Gonçalves LF, Haas P, Mituuti CT. Factors associated with the indication of alternative feeding following tongue cancer: a systematic review. *Distúrb Comun, São Paulo*. 2023;35(4):e60491. doi: 10.23925/2176-2724.2023v35i4e60491
176. Löser A, Fabian A, Rühle A, Thieme A, Baehr A, Käsmann L, Zwaan I, Kahle B, Soror T, Kunte A, Seyedi N, Kebenko M, Seidel C, Dierks F, Krause L, Bruchhage KL, Rades D. Multidisciplinary survey on use of feeding tubes in head and neck cancer patients undergoing chemoradiotherapy in Germany-the SUFEETUBE project. *Strahlenther Onkol*. 2024 Jul;200(7):583-94. doi: 10.1007/s00066-024-02206-w.
177. Bossola M, Antocicco M, Pepe G. Tube feeding in patients with head and neck cancer undergoing chemoradiotherapy: A systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022 Aug;46(6):1258-69. doi: 10.1002/jpen.2360.
178. Vedula S, Kumar KD, Patel R, Patel AM, Malhotra R, Celidonio J, Aftab O, Park RCW. Impact of Preoperative Weight Loss On Surgical Outcomes in Patients Undergoing Glossectomies. *SN Compr Clin Med*. 2024;6(1):68. doi: 10.1007/s42399-024-01691-5.
179. Ottosson S, Söderström K, Kjellén E, Nilsson P, Zackrisson B, Laurell G. Weight and body mass index in relation to irradiated volume and to overall survival in patients with oropharyngeal cancer: a retrospective cohort study. *Radiat Oncol*. 2014 Jul 22;9:160. doi: 10.1186/1748-717X-9-160.
180. Pai PC, Chuang CC, Tseng CK, Tsang NM, Chang KP, Yen TC, Liao CT, Hong JH, Chang JT. Impact of pretreatment body mass index on patients with head-and-neck cancer treated with radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 May 1;83(1):e93-e100. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.071.
181. Lim WS, Roh JL, Kim SB, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Pretreatment albumin level predicts survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2017 Dec;127(12):E437-E442. doi: 10.1002/lary.26691.
182. Tang Q, Li X, Sun CR. Predictive value of serum albumin levels on cancer survival: a prospective cohort study. *Front Oncol*. 2024 Mar 4;14:1323192. doi: 10.3389/fonc.2024.1323192.
183. Sciscent BY, Eberly HW, Lorenz FJ, Truong N, Goldenberg D, Goyal N. Preoperative Serum Albumin as Predictor of Outcomes After Thyroidectomy. *OTO Open*. 2024 Feb 5;8(1):e114. doi: 10.1002/oto2.114.

184. Yiu CY, Liu CC, Wu JY, Tsai WW, Liu PH, Cheng WJ, Chen JY, Hung KC. Efficacy of the Geriatric Nutritional Risk Index for Predicting Overall Survival in Patients with Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023 Oct 12;15(20):4348. doi: 10.3390/nu15204348.
185. Nakayama M, Ohnishi K, Adachi M, Ii R, Matsumoto S, Nakamura M, Miyamoto H, Hirose Y, Nishimura B, Tanaka S, Wada T, Tabuchi K. Efficacy of the pretreatment geriatric nutritional risk index for predicting severe adverse events in patients with head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Apr;49(2):279-285. doi: 10.1016/j.anl.2021.08.009.
186. Fujiwara Y, Sato Y, Hayashi N, Fukuda N, Wang X, Nakano K, Ohmoto A, Urasaki T, Ono M, Tomomatsu J, Toshiyasu T, Mitani H, Takahashi S. The Geriatric Nutritional Risk Index as a prognostic factor in older adult patients with locally advanced head and neck cancer receiving definitive chemoradiotherapy with tri-weekly cisplatin. *J Geriatr Oncol*. 2023 Jun;14(5):101523. doi: 10.1016/j.jgo.2023.101523.
187. Ito Y, Abe A, Hayashi H. Impact of preoperative haemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet score on oral cancer prognosis. *Oral Dis*. 2024 Apr 2. doi: 10.1111/odi.14950.
188. Zhang T, Liu W, Xu C. Correlation analysis of hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet score and platelet to albumin ratio and prognosis in patients with lung adenosquamous carcinoma. *Front Oncol*. 2023 Sep 7;13:1166802. doi: 10.3389/fonc.2023.1166802.
189. Zhang D, Chen S, Cao W, Geng N, Feng C. HALP score based on hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet can predict the prognosis of tongue squamous cell carcinoma patients. *Heliyon*. 2023 Sep 13;9(9):e20126. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20126.
190. Orell H, Schwab U, Saarilahti K, Österlund P, Ravasco P, Mäkitie A. Nutritional Counseling for Head and Neck Cancer Patients Undergoing (Chemo) Radiotherapy-A Prospective Randomized Trial. *Front Nutr*. 2019 Mar 18;6:22. doi: 10.3389/fnut.2019.00022.
191. Silander E, Jacobsson I, Bertéus-Forslund H, Hammerlid E. Energy intake and sources of nutritional support in patients with head and neck cancer--a randomised longitudinal study. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Jan;67(1):47-52. doi: 10.1038/ejcn.2012.172.
192. Florimond M, Duong LT, Lours E, Brau JJ, Ferré FC, Fouilloux I, Boukpepsi T. Oral Health in Patients with History of Head and Neck Cancer: Complexity and Benefits of a

- Targeted Oral Healthcare Pathway. *Curr Oncol Rep.* 2024 Mar;26(3):258-271. doi: 10.1007/s11912-024-01507-8.
193. Kutuk T, Atak E, Villa A, Kalman NS, Kaiser A. Interdisciplinary Collaboration in Head and Neck Cancer Care: Optimizing Oral Health Management for Patients Undergoing Radiation Therapy. *Curr Oncol.* 2024 Apr 7;31(4):2092-2108. doi: 10.3390/curroncol31040155.
 194. Yen YH, Luo SD, Chen WC, Li CY, Chiu TJ, Wang YM, Wu SC, Yang YH, Chen YH, Wu CN. The Value of the Nutritional Indicators in Predicting Free Flap Failure From a Multicentre Database. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024 Jul;171(1):63-72. doi: 10.1002/ohn.706.
 195. Crippen MM, Brady JS, Mozeika AM, Eloy JA, Baredes S, Park RCW. Impact of Body Mass Index on Operative Outcomes in Head and Neck Free Flap Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Nov;159(5):817-823. doi: 10.1177/0194599818777240.
 196. Bye A, Sandmael JA, Stene GB, Thorsen L, Balstad TR, Solheim TS, Pripp AH, Oldervoll LM. Exercise and Nutrition Interventions in Patients with Head and Neck Cancer during Curative Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020 Oct 22;12(11):3233. doi: 10.3390/nu12113233.
 197. Capozzi LC, McNeely ML, Lau HY, Reimer RA, Giese-Davis J, Fung TS, Culos-Reed SN. Patient-reported outcomes, body composition, and nutrition status in patients with head and neck cancer: Results from an exploratory randomized controlled exercise trial. *Cancer.* 2016 Apr 15;122(8):1185-200. doi: 10.1002/cncr.29863.

11. BIOGRAFIJA AUTORA

Miloš Stojanović je rođen 08. 04. 1979. god. u Nišu. Osnovnu školu i Gimnaziju „Stevan Sremac“ pohađao je i završio u Nišu sa odličnim uspehom. Nosilac je „Vukove diplome“ u osnovnoj školi. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu završio je 2006. godine sa prosečnom ocenom 9,74 (9 i 78/100) i ocenom 10 (deset) na diplomskom ispitu. U toku studija na Medicinskom fakultetu 2 godine je bio demonstrator na predmetu Bolesti zuba. Proglašen za najboljeg studenta 2004. godine na odesku stomatologija. Pre prijema u stalni radni odnos volontirao je tri godine na Odeljenju Maksilofacijalne hirurgije Klinike za stomatologiju Niš. Po prijemu u stalni radni odnos na odeljenju Maksilofacijalne hirurgije Klinike za stomatologiju Niš odobrena mu je specijalizacija iz Maksilofacijalne hirurgije. Specijalizaciju iz maksilofacijalne hirurgije završio je 2016. godine sa najvišom ocenom 5 (pet) na specijalističkom ispitu. U toku specijalizacije, 2014. godine, bio je na kraćem usavršavanju iz oblasti maksilofacijalne mikrovaskularne i rekonstruktivne hirurgije u Ramón y Cahal institutu u Madridu kod prof. dr H. Asera. Autor je i koautor više naučnih radova u domaćim i međunarodnim naučnim časopisima. U stalnom je radnom odnosu kao specijalista Maksilofacijalne hirurgije u Odeljenju MFH Klinike za dentalnu medicinu Niš. Student je 4. godine integrisanih akademskih studija medicine. Član je Evropskog udruženja maksilofacijalnih hirurga. Oženjen je i otac je devojčice.

Izjava 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom

KOMPARATIVNA ANALIZA NUTRITIVNOG STATUSA I KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA ORALNIM KARCINOMOM SA I BEZ SUPORTIVNE TERAPIJE

koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivao/la na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio/la autorska prava, niti zloupotrebio/la intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Miloš Z. Stojanović

Izjava 2.

IZJAVA O ISTOVETNOSTI ELEKTRONSKOG I ŠTAMPANOG OBLIKA DOKTORSKE DISERTACIJE

Naslov disertacije:

**KOMPARATIVNA ANALIZA NUTRITIVNOG STATUSA
I KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA ORALNIM KARCINOMOM
SA I BEZ SUPORTIVNE TERAPIJE**

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predao/la za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu**, istovetan štampanom obliku.

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Miloš Z. Stojanović

Izjava 3.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

KOMPARATIVNA ANALIZA NUTRITIVNOG STATUSA I KVALITETA ŽIVOTA KOD PACIJENATA SA ORALNIM KARCINOMOM SA I BEZ SUPORTIVNE TERAPIJE

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom obliku, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo (CC BY)

2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade (CC BY-NC-ND)

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)

5. Autorstvo – bez prerade (CC BY-ND)

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

U Nišu, _____

Potpis autora disertacije:



Miloš Z. Stojanović