

# Rane kirurške komplikacije bolesnika s karcinomima glave i vrata ovisno o nutritivnom statusu

---

**Andrilović, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:130979>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ana Andrilović**

**Rane kirurške komplikacije bolesnika s  
karcinomima glave i vrata ovisno o nutritivnom  
statusu**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom dr. sc. Alana Pegana i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1.	Podjela tumora glave i vrata .....	1
2.	Epidemiološki značaj.....	1
3.	Etiologija i molekularna biologija tumora glave i vrata.....	2
3.1.	Pušenje.....	3
3.2.	Alkohol.....	3
3.3.	Humani papiloma virus.....	4
4.	Klinička slika.....	5
5.	Dijagnostika.....	6
6.	Liječenje.....	8
7.	Rekonstrukcija defekata.....	10
7.1.	Podlaktični režanj.....	10
7.2.	Slobodni režanj lisne kosti.....	11
7.3.	Slobodni režanj ravnog mišića trbuha.....	11
7.4.	Slobodni anterolateralni režanj natkoljenice.....	11
7.5.	Slobodni režanj zdjelične kosti.....	12
7.6.	Slobodni režanj skapule.....	12
7.7.	Slobodni režanj tankog crijeva (jejunuma).....	12
8.	Antropometrijske mjere.....	13
9.	Nutritivni status.....	15
10.	Kirurške komplikacije i uzroci.....	17
11.	Cijeljenje rane kod pacijenata s tumorima glave i vrata i malnutricijom.....	18
12.	Nutritivna potpora u bolesnika s tumorima glave i vrata.....	22
13.	Zaključak.....	23
	ZAHVALE.....	24
	LITERATURA.....	25
	ŽIVOTOPIS.....	35

## SAŽETAK

### Rane kirurške komplikacije bolesnika s karcinomima glave i vrata ovisno o nutritivnom statusu

Ana Andrilović

U skupinu tumora glave i vrata ubrajaju se tumori nosne šupljine, paranazalnih sinusa, usnice, usne šupljine, ždrijela, grkljana, žlijezda slinovnica i štitnjače. Tumor nastaje najčešće iz epitelnih stanica (planocelularni karcinom). Najvažniji rizični čimbenici za razvoj planocelularnog karcinoma glave i vrata su pušenje, konzumacija alkohola i infekcija humanim papiloma virusom. Prvi su simptomi tumora najčešće nespecifični (bezbolni čvor na vratu, rana koja ne zacjeljuje) te je zato potrebno uzeti anamnezu i napraviti detaljan klinički pregled. Od slikovne dijagnostike, najviše se podataka o smještaju i osobinama tumorske tvorbe može dobiti višeslojnom kompjuteriziranom tomografijom i/ili magnetskom rezonancom. Konačna se dijagnoza postavlja patohistološki. Pristup liječenju, ovisno o stadiju prema TNM klasifikaciji, može biti kirurški, konzervativni (radioterapija i kemoterapija) ili kombinirani. Ukoliko se radi kirurška resekcija tumora, nastali se defekt tkiva može zatvoriti na nekoliko načina, a dominantni je rekonstrukcija slobodnim reznjevima. U području glave i vrata najčešće se koriste slobodni reznjevi podlaktice, lisne kosti, ravnog trbušnog mišića, zdjelične kosti, skapule te anterolateralni slobodni reznj. Bolesnici s tumorima na području glave i vrata često su pothranjeni. Pothranjenost može utjecati na ishod liječenja te postoperativne komplikacije i infekcije rane. Zbog toga je potrebno redovito procjenjivati nutritivni status. U procjeni se koristimo mjerenjem raznih antropometrijskih mjera i izračunavanjem nutritivnog rizika preko NRS2002 upitnika. Od biokemijskih parametara za procjenu nutritivnog statusa najznačajnija je razina albumina, čije snižene vrijednosti predstavljaju povećan rizik za postoperativne komplikacije (produženo cijeljenje rane, odbacivanje slobodnog reznja, infekcija). Stresna reakcija autonomnog živčanog sustava na operaciju može nepovoljno utjecati na već prethodno pothranjeni organizam. Zato je potrebno prije i nakon operacije nadoknađivati hranjive tvari, u obliku gotovih formula, da se omogući povoljan postoperacijski tijek i što brži oporavak.

**Ključne riječi:** tumori glave i vrata, nutritivni status, malnutricija, postoperativne komplikacije

## **SUMMARY**

### **Early surgical complications in head and neck cancer patients associated with nutritional status**

Ana Andrilović

Head and neck tumors include nasal cavity, paranasal sinuses, lip, oral cavity, pharyngeal, laryngeal, salivatory glands and thyroid tumors. Most commonly, head and neck tumors develop from epithelial cells (squamous cell carcinoma). The most important risk factors for the development of the head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) are smoking, alcohol and human papillomavirus infection. First symptoms are usually nonspecific (painless lump in the neck, wound that does not heal) and therefore patient history and detailed examination are a key. When it comes to imaging procedures, the most information about the tumor site and its features is provided by multislice computed tomography and magnetic resonance imaging. The final diagnosis is confirmed pathohistologically. Approach to treatment, depending on the stage of disease according to TNM classification, can be surgical, conservative (radiotherapy and chemotherapy) or a combination. In case of the surgical removal of the tumor, the tissue defect can be closed in a several different ways, free flap reconstruction being the commonest one today. In head and neck surgery, radial forearm, fibular, rectus abdominis, iliac, scapular and anterolateral free flaps are used. Head and neck cancer patients are often malnourished.

Malnutrition can affect the outcome of the treatment, postoperative complications and wound infections. Therefore, regular nutritional status assessment is required. The assessment can be performed by evaluating different anthropometric measurements and nutritional risk via different tools, such as the NRS2002 risk assessment tool.

The most significant biochemical parameter for nutritional status assessment are albumin levels. Lower levels of albumin account for a higher risk of postoperative complications (prolonged wound healing, free flap failure, infection). Stress reaction of the autonomic nervous system following the operation can have a negative effect on the already malnourished patients. That is why nutritional support, in shape of instant formula, should be administered before and after an operation, in order to provide a better postoperative course and faster recovery.

**Key words:** head and neck cancer, nutritional status, malnutrition, postoperative complications.

## **1. Podjela tumora glave i vrata**

Tumori glave i vrata mogu se podijeliti prema anatomskom smještaju i histološkom tipu [1]. Ovisno o sposobnosti metastaziranja i lokalnoj invazivnosti, tumori se također dijele na dobroćudne i zloćudne. U zloćudne tumore glave i vrata, prema lokalizaciji, ubrajaju se tumori nosa, paranazalnih sinusa, usnice, usne šupljine, ždrijela, grkljana i žlijezda slinovnica. Histološki, najčešće se radi o planocelularnim karcinomima [1], tumorima podrijetlom iz epitelnih stanica.

## **2. Epidemiološki značaj**

Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u 2017. godini najčešća je lokalizacija tumora u području glave i vrata i kod muškaraca i kod žena bio grkljan: 2% muškaraca oboljelih od tumora imalo je karcinom grkljana, a 0.25% žena oboljelih od tumora imalo je karcinom grkljana. Najveći broj novooboljelih je od karcinoma grkljana (stopa incidencije 6,7 na 100 000 stanovnika, ukupno zabilježeno je 275 novih slučajeva – 247 muškaraca i 28 žena). Bolest je u 31,2% slučajeva otkrivena u stadiju regionalno proširene bolesti. Po incidenciji slijede karcinom jezika (incidencija 3,4 na 100 000 stanovnika), usne (incidencija 1,7 na 100 000 stanovnika), orofarinksa (incidencija 1,6 na 100 000 stanovnika), hipofarinksa (incidencija 1,5 na 100 000 stanovnika) te parotidne žlijezde (incidencija 1,1 na 100 000 stanovnika) [2]. U Europi, prema podacima ECIS (European Cancer Information System), najčešća lokalizacija su tumori usne i usne šupljine (incidencija 8,6 na 100 000 stanovnika), a tumori larinksa se nalaze na drugom mjestu s incidencijom od 5,1 na 100 000 stanovnika (podatci za 2018. godinu) [3]. U Sjedinjenim Američkim državama, prema podacima dostupnim za 2017. godinu, tumori glave i vrata čine 4% svih novootkrivenih slučajeva raka [4] te su tumori te lokacije dva puta češći u muškaraca nego u žena [5]. Tumori farinksa su najčešći, sa 17 000 novih slučajeva u 2017. godini. Broj smrtnih slučajeva je najveći za tumore larinksa te iznosi 3 660 [4].

### 3. Etiologija i molekularna biologija tumora glave i vrata

Ovisno o patohistologiji, planocelularni karcinomi glave i vrata čine više od 95% ukupnog broja tumora glave i vrata [6]. Karcinomi nastaju na sluznicama gornjeg aerodigestivnog trakta, a među najvažnije rizične čimbenike spadaju pušenje, konzumacija alkohola i infekcija visokorizičnim tipovima humanog papiloma virusa (HPV). Prvi događaj u karcinogenezi je displazija mukoznog epitela, a stanice koje ga čine su genetički promijenjene (gubitak heterozigotnosti kromosoma, aneuploidija [7]). Makroskopski se ne zapažaju nikakve promjene. Od vidljivih premalignih lezija najčešća je oralna leukoplakija te ih godišnje 1-2% prijeđe u karcinom [8].

Novonastali karcinom okružuju makroskopski nevidljiva područja epitela kojeg čine stanice s genetičkim promjenama. Nakon kirurške resekcije prvotnog karcinoma, iz tih se područja može ponovno razviti lokalna bolest ili sekundarni tumor [7]. Promjene koje se događaju mogu se opaziti na razini gena, na staničnoj membrani i signalnih puteva stanice. Na razini gena, dolazi do mutacije gena tumor supresora *TP53*.

Produkt *TP53* koji nastaje sintezom proteina je protein 53 (p53). p53 normalno djeluje u regulaciji stanične diobe, između G1 i S faze staničnog ciklusa. U tom se dijelu ciklusa nalazi tzv. restriksijska točka (R-točka), gdje se provjerava integritet DNA [9].

U slučaju oštećenja DNA stanice, p53 prekida daljnje napredovanje ciklusa te usmjerava DNA na popravak ili, ako on nije moguć, stanicu u apoptozu [9]. U slučaju mutacije *TP53*, ne dolazi do apoptoze takve stanice, već ona ulazi u S fazu, fazu udvostručavanja alterirane DNA te se stanice nekontrolirano umnožavaju. Mutacija *TP53* nalazi se u 60-84% slučajeva tumora glave i vrata [9]. Drugi vrlo važan protein R-točke je i retinoblastomski protein (RB1), koji, kada je aktivan, oslobađa čimbenike transkripcije E2F koji promoviraju prelazak stanice u daljnju fazu staničnog ciklusa [10]. Ako se zbog mutacija ili ozljede DNA E2F ne stvori, dioba se zaustavlja.

Završetkom stanične diobe, od jedne stanice nastaju dvije, identične stanice kćeri - klonovi. Tumor se zapravo sastoji od velikog broja stanica koje su genetički sve potpuno jednake, a potekle su od jedne, alterirane stanice. Osim promjena u samom staničnom ciklusu, dolazi i do promjena funkcioniranja receptora na membrani stanice. Tumor postaje neovisan od faktora rasta zbog promjena u prijenosu signala preko receptora epidermalnog faktora rasta na membrani stanice (eng. epidermal growth factor receptor, EGFR), koji postaje hiperstimuliran [10]. Zbog mutacije gena



dolazi i do poremećaja u staničnom signaliranju. Normalno, transformirajući faktor rasta- $\beta$  (eng. transforming growth factor- $\beta$ , TGF $\beta$ ) veže se na svoj receptor na stanici te potiče transkripciju gena čiji su produkti supresori proliferacije stanice (primjerice, inhibitori ciklin ovisnih kinaza 2B, 1A i 1C). Kada se ovaj put prekine, aktivira se NF- $\kappa$ B put, koji potiče preživljavanje stanice. Aktivira se i PI3K-PTEN-AKT put koji pogoduje proliferaciji i preživljenju mutiranih stanica, a njihova je apoptoza inhibirana jer dolazi do fosforilacije (i posljedično aktivacije) faktora transkripcije i inhibitora apoptoze [7].

### **3.1. Pušenje**

Duhan, sastojak cigareta, cigara i luli, dobro je poznati uzročnik karcinoma glave i vrata [11]. Prema istraživanju Wyssa i sur. najveći omjer vjerojatnosti za razvoj karcinoma imaju osobe koji puše cigarete (OR 3,46) u usporedbi s nepušačima [12]. Duhan u cigaretama sadrži veliki broj kancerogenih spojeva, a većinu čine policiklički aromatski ugljikovodici i nitrozamini koji uzrokuju mutacije DNA. Pušenje cigareta povezuje se s karcinomom usne šupljine i larinksa. Kod pušača cigara i lula, postoji povećani rizik za karcinome usne šupljine, farinksa i larinksa [6]. I pasivno pušenje predstavlja rizik za obolijevanje od karcinoma, poglavito farinksa i larinksa [13].

### **3.2. Alkohol**

Prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (eng. International Agency for Research on Cancer, IARC), alkoholna pića i etanol svrstani su u grupu 1 kancerogena, što ih čini znanstveno dokazanim kancerogenima za ljude. Postoji nekoliko načina kancerogenog djelovanja alkohola, a neki od njih su sprječavanje popravka DNA, izravno vezanje na DNA, smanjivanje metilacije (dovodi do promjene u ekspresiji onkogenih i tumor supresor gena), imunodeficijencija [6]. Smatra se da postoji veća povezanost između alkohola i karcinoma orofarinksa (OR 7,76) i hipofarinksa (OR 9,03), nego između alkohola i karcinoma usne šupljine (OR 4,11) [14]. Što se tiče količine, omjer vjerojatnosti za razvoj karcinoma istih dijelova kod konzumenata jednog alkoholnog pića na dan je iznosio 1.21, pa sve do 5.24 za konzumente četiri ili više pića na dan [15]. Kako veliki broj konzumenata alkohola također i puši, nepobitan je sinergistički utjecaj alkohola i pušenja na karcinome glave

i vrata [6]. Njihov zajednički efekt je umnažajući. Zajedničko djelovanje alkohola i pušenja opisano je u čak 89% karcinoma larinksa, 72% karcinoma farinksa i 64% karcinoma usne šupljine [16].

### **3.3. Humani papiloma virus (HPV)**

Humani papiloma virusi skupina su DNA virusa koji inficiraju kožu i sluznice. Visokorizični su tipovi 6, 11, 16 i 18 koji se povezuju s brojnim karcinomima. Gotovo je 1/5 tumora glave i vrata pozitivna je na HPV [7], i to na tip 16 [9]. HPV ugrađuje svoj virusni genom u genom stanice domaćina te dolazi do prepisivanja virusnih onkogeni E6 i E7. Produkti E6 onkogeni, uz pomoć ubikvitin-proteinske ligaze E6AP, vežu i razgrađuju p53, a E7 razgrađuje pRB. Tumor supresor geni gubitkom funkcije više ne kontroliraju ciklus stanice, a u stanici se aktivira transkripcijski čimbenik E2F i dolazi do nekontroliranog umnožavanja stanice, bez mogućnosti popravka DNA ili apoptoze [7]. HPV mijenja i neke signalne puteve u stanici (P13-AKT-mTOR, Ras-MAPK i JAK-STAT) koji su ključni u diobi stanice, izbjegavanju imunskog odgovora domaćina, angiogenezi i metastaziranju [9]. Planocelularni karcinomi glave i vrata mogu se podijeliti prema HPV statusu na HPV pozitivne i HPV negativne karcinome [7]. HPV pozitivni karcinomi pokazuju predilekciju za orofarinks, a najčešće ne postoji mutacija gena *TP53*, te su povezani s povoljnijim ishodom u usporedbi s HPV negativnim karcinomima [17].

#### 4. Klinička slika

Simptomi tumora glave i vrata mogu biti općeniti ili specifični i upućivati na smještaj tumora. Prvi simptomi tumora mogu biti bezbolni, povećani limfni čvor na vratu ili rana koja ne zacjeljuje. Također, pacijenti se mogu žaliti na grlobolju koja ne prolazi na uobičajenu terapiju i kroz duži vremenski period, disfagiju i/ili promuklost [5].

Specifičniji simptomi i znakovi po regijama su:

- usna šupljina i orofarinks: ulkus, hiperkeratotičke naslage ili leukoplakija, bol i induracija jezika, poremećaji žvakanja, gutanja i artikulacije, otalgija, zadah, krvavi ispljuvak, gubitak težine [18]

- hipofarinks: odinofagija, otalgija, obilno lučenje sline, gubitak težine (prvi su simptomi u gotovo polovice bolesnika), disfagija (48%) i čvor na vratu (45.1%) [19].

- nazofarinks: oftalmoneurološki simptomi (poremećaj bulbomotorike), trigeminalna neuralgija, zahvaćenost simpatičkog živčanog sustava (Hornerov sindrom: ptoza, mioza, anhidroza i enoftalmus) specifičniji su za tumore nazofarinksa [18]

- larinks: ovisno o anatomskoj lokalizaciji, tumori grkljana svrstavaju se u supraglotičke, glotičke i subglotičke [20]. Zloćudni tumori supraglotičkog dijela (epiglotis i ventrikularni nabori) ne daju karakteristične simptome – osjećaj stranog tijela u grlu i odinofagija. Tumori glotičkog područja (glasnice) uzrokuju promuklost te vrlo rano daju simptome. Subglotički tumori mogu uzrokovati hripanje pri udisaju, što može biti praćeno i uvlačenjem juguluma i supraklavikularnih jama te korištenjem pomoćne dišne muskulature. Ako se lumen dišnog puta jako suzi, može doći i do respiracijske insuficijencije [20].

- paranazalni sinusi i nosna šupljina: kako prvi simptomi nisu specifični (dugotrajne prehlade, osjećaj pritiska u predjelu lica, glavobolje), te područje nije lako dostupno fizikalnim pregledom, često dolazi do kasnog otkrivanja tumora. Simptomi tumora nosne šupljine su jednostrana kongestija, epistaksa, smetnje njuha (anosmija, kakosmija). Regionalno proširena bolest može davati nazalne, oralne, mekotkivne, oftalmološke, neurološke i neurokranijalne simptome [21].

- žlijezde slinovnice: asimptomatska masa u žlijezdi (npr. ispred uha - parotidna žlijezda, ispod brade - submandibularna žlijezda) ili lezija nervusa facijalisa [22]

## 5. Dijagnostika

Dijagnostika tumora glave i vrata započinje pomnim uzimanjem anamneze. Anamneza uključuje kompletnu povijest bolesti, radnu anamnezu (izloženost, primjerice, prašini u drvenoj industriji rizični je faktor za karcinom paranazalnih sinusa) i funkcije i navike (s naglaskom na pušenje, konzumaciju alkohola, gubitak na težini). Prema simptomima koje pacijent navodi, možemo preciznije lokalizirati tegobe. Nakon ciljno uzete anamneze, slijedi klinički pregled koji obuhvaća pregled uha, nosa, usne šupljine i vrata. Pregled svakog od ovih područja započinje inspekcijom kojom se uočavaju promjene na koži i sluznici, simetrija, izrasline. Zatim se nastavlja pregledom specifičnijim za područje, primjerice za uho je to kvalitativno ispitivanje sluha (testovi po Weberu i Rinneu) i otoskopijom (za pružanje uvida u zvučnik i bubnjić), a za nos prednja rinoskopija. Pregled usne šupljine obavlja se pomoću lopatice (špatule). Tako je moguće vizualizirati bukalnu sluznicu, gingivnu sluznicu i zube. Posebno je važno pogledati i područje ispod jezika (jedno od najčešćih sjela karcinoma usne šupljine). Pregled se nastavlja prikazom nepčanih lukova, tonzila, mekog nepca i uvule te stražnjeg zida ždrijela. Također je bitno učiniti bimanualnu palpaciju dna usne šupljine i jezika da bi se mogla ocijeniti veličina tumora (fenomen sante leda kod tumora usne šupljine) i eventualna proširenost na okolne strukture [23]. Za predjele koji nisu dostupni izravnom inspekcijom, potrebno je fleksibilnim fiberoptičkim endoskopom prikazati nazofarinks, bazu jezika, oro- i hipofarinks te larinks (pregled glasnica i njihove mobilnosti, određivanje promjera dišnog puta). Pregled završava pregledom vrata koji, osim inspekcije (promjene na koži vrata, izrasline, položaj i pokretljivost vrata), obuhvaća i palpaciju limfnih čvorova. Palpacijom utvrđujemo lokalnu proširenost bolesti. Vrat se palpira objema rukama uspoređujući lijevu i desnu stranu. Palpiraju se sljedeće regije limfnih čvorova: nuhalna, preaurikularna, retroaurikularna, submentalna i submandibularna, ispred i iza sternokleidomastoidnog mišića te supraklavikularna. U slučaju palpacije limfnog čvora (ili više njih), potrebno je odrediti lokalizaciju i broj, odrediti njegovu veličinu u dvije dimenzije, bolnost, čvrstoću, pomičnost, sraslost limfnog čvora za kožu ili podlogu. Značajnim se smatra povećanje limfnog čvora za jedan centimetar i više [24]. Pouzdanost palpacije ovisi o iskustvu liječnika i o građi pacijenta [25]. U slučaju povećanog limfnog čvora, daljnji postupak nalaže punkciju čvora pod kontrolom ultrazvuka i citološku analizu (eng. fine-needle aspiration cytology, FNAC) [26]. Pri

tom postupku treba paziti da ne dođe do ekstrakapsularnog metastatskog širenja tumora [27].

Nakon anamneze i fizikalnog pregleda, na raspolaganju su nam različite slikovne tehnike za prikaz potencijalne tumorske tvorbe. Klasični rendgen prikazuje koštane promjene, međutim dobiveni su podaci nedostadni za postavljanje dijagnoze i danas se u dijagnostici tumora glave i vrata više ne koristi [28]. U dijagnostici tumora glave i vrata danas se koristi višeslojna kompjuterizirana tomografija (eng. multislice computed tomography – MSCT) i/ili magnetska rezonanca (MR). Ove metode ne prikazuju samo lokalizaciju tumora, nego i područja nekroze u tumoru, odnos prema vaskularnim i živčanim strukturama, infiltraciju koštanog i hrskavičnog tkiva te metastaze. Prednosti MSCT-a su njegova dostupnost, kraće vrijeme snimanja i niža cijena postupka te manji broj artefakata tijekom disanja ili gutanja. MSCT je superioran MR-u u analizi koštanih struktura. Međutim, neke od mana MSCT-a su ionizirajuće zračenje, slabija kontrastna rezolucija (MR može bolje diferencirati, primjerice, signale masnog, živčanog ili tumorskog tkiva) i nužna intravenska aplikacija kontrastnog sredstva [28]. Koji će slikovnu metodu između ove dvije odabrati, ovisi o procjeni kliničara i radiologa. Naravno, konačna se dijagnoza postavlja patohistološki. Jednom kada se ustanovi dijagnoza tumora glave i vrata, potrebno je odrediti stadij bolesti prema TNM klasifikaciji (staging bolesti) [27]. TNM klasifikacija uzima u obzir sljedeće karakteristike tumora: njegovu veličinu (T – tumor), zahvaćenost limfnih čvorova (N – node) i postojanje udaljenih metastaza (M – metastases). Općenito, raniji stadiji (I. i II.) obuhvaćaju tumore manje veličine bez zahvaćanja brojnih limfnih čvorova. Kasniji stadiji (III. i IV.) odnose se na regionalno proširenu bolest ili veliki broj limfnih čvorova prožetih tumorom. Stadij IV. se definira kao proširena metastatska bolest [27]. Staging se razlikuje ovisno o anatomske lokalizaciji. Tumori nekih anatomskih lokalizacija mogu imati i podklasifikacije, ovisno o karakteristikama tumora. To posebno vrijedi za karcinome orofarinksa te tako razlikujemo staging za HPV pozitivne tumore i HPV negativne tumore. HPV status određuje se imunohistokemijski detektiranjem prisutnosti (ili odsutnosti) proteina p16 koji se smatra markerom bolesti [27]. Određivanje HPV statusa kod bolesnika s karcinomom orofarinksa pokazalo se važnim za prognozu bolesti (veće osmogodišnje preživljenje u odnosu na HPV negativne karcinome: 70.9% u odnosu na 30.2%) i liječenje [29].

## 6. Liječenje

Liječenju tumora glave i vrata pristupamo ovisno o prethodno određenom stadiju bolesti. Razlikujemo pristup u ranom stadiju, lokalno uznapredovalim stadijima te sustavno liječenje metastatske bolesti.

U liječenju ranog stadija bolesti najčešće se primjenjuju dvije metode: radioterapija i kirurgija te se smatra da obje metode imaju sličan postotak izlječenja (oko 80%) [30]. Pristup bi trebao biti unimodalan. Izbor metode ovisi o lokalizaciji tumora i dostupnosti, dobi i zanimanju bolesnika, njegovoj suradljivosti te preferencijama pacijenta. Cilj je i jedne i druge metode što više sačuvati funkciju, a morbiditet i mogući recidiv bolesti svesti na najmanju moguću mjeru [27].

Kirurško liječenje bolesti uključuje eksciziju primarnog i, ovisno o sijelu i stadiju bolesti, elektivnu disekciju vrata. Elektivna disekcija vrata radi se kod N0 stadija bolesti, a kod onih sijela i stadija tumora koje imaju mogućnost veću od 20% za metastaziranje.

S druge strane, radioterapija se može primijeniti za, primjerice, tumore larinksa [27] jer pruža mogućnost očuvanja govora i gutanja. Danas je standard radioterapijskog liječenja radioterapija promjenjivog intenziteta (eng. IMRT – intensity modulated radiation therapy). IMRT uključuje pomno planiranje doze zračenja jer sve strukture područja koje se zrači ne primaju jednaku dozu. Tumor prima najvišu dozu zračenja, a okolne strukture manju, što je posebno važno jer se na anatomske malom području nalazi veliki broj važnih struktura - parotidna žlijezda, optički živac, očna leća, pužnica, moždano deblo i leđna moždina. IMRT se primjenjuje uporabom linearnih akceleratora [30].

Liječenje lokalno uznapredovale bolesti uključuje multimodalan pristup: resekciju, radio- i kemoterapiju. Pristup ponovno ovisi o stadiju bolesti, dostupnosti, lokalizaciji i veličini tumora te osobinama pacijenta. Ako se odluči za operativno liječenje, u T3 i T4 stadijima tumora potrebno je učiniti resekciju tumora s zdravim rubom i neki tip disekcije vrata.

Limfni čvorovi vrata dijele se u šest skupina:

- I. Submentalna i submandibularna
- II. Gornja jugularna

- III. Srednja jugularna
- IV. Donja jugularna
- V. Stražnji vratni trokut
- VI. Prednja skupina limfnih čvorova vrata

Ovisno o opsegu uklonjenih limfnih čvorova i ostalih struktura disekcije vrata se mogu podijeliti u četiri skupine: radikalna, modificirana radikalna, selektivna i proširena radikalna disekcija [31]. Disekcija može biti kurativna ili elektivna. Primjenom elektivne disekcije smanjuje se postotak recidiva bolesti i povećava sveukupno preživljenje bolesnika [27]. Nakon kirurške resekcije, moguće je pristupiti adjuvantnom zračenju ili kemoterapiji, ovisno o riziku recidiviranja bolesti. Kada se radi o neresektabilnom tumoru ili zahvatu koji bi doveo do velikih funkcionalnih ispada, kao metoda liječenja odabiru se radioterapija i kemoterapija. Naime, pokazalo se da kemoterapija i radioterapija primijenjene zajedno smanjuju petogodišnji mortalitet takvih bolesnika [32], [33]. Od kemoterapeutika, lijek izbora je cisplatina. Kod pacijenata s poremećajem bubrežne funkcije, cisplatina se može zamijeniti karboplatinom, ali se smatra da karboplatina ima lošiji učinak [34]. Cisplatina je također lijek izbora za adjuvantnu kemoterapiju [27].

Kod udaljene metastatske bolesti (M1), koja se unatoč razvoju dijagnostike i liječenja tumora, razvija u više od 65% pacijenata s planocelularnim karcinomima glave i vrata [35], metoda liječenja je kemoterapija. Koriste se kombinacije cisplatine ili karboplatine s fluorouracilom i cetuksimabom [27].

## **7. Rekonstrukcija defekata**

Nakon resekcije tumora, nastali defekt tkiva se može se zatvoriti primarno, lokalnim, aksijalnim i slobodnim reznjevima. Slobodni su reznjevi u posljednjih 30-ak godina postali dominantni rekonstruktivni postupak. Slobodni režanj (eng. free flap) sadržava više vrsta tkiva (koža, vezivno tkivo, mišić, kost) s vlastitim krvnim žilama potpuno odvojenim od svoje podloge [36]. Takav je režanj moguće spojiti s krvnim žilama na drugom dijelu tijela i tako uspostaviti ponovnu opskrbu krvlju. Cilj je koristiti režanj s najmanjim morbiditetom donorskog mjesta, potom režanj koji donosi najbolju funkciju, i posljednje, režanj koji daje najbolji estetski rezultat rekonstrukcije. Slobodni reznjevi počeli su se široko koristiti razvojem mikrokirurških tehnika. Uspješnost je mikrovaskularnog transfera tkiva oko 98% [37]. Transferirano tkivo je u prva 72 sata potrebno pregledavati svakih nekoliko sati da bi se rano uočili i prepoznali znakovi venske ili arterijske tromboze. Prate se boja, napetost i temperatura reznja, kapilarno punjenje, a moguće je povjeriti arterijske pulzacije ili venski šum Doplerom [38].

U području glave i vrata najčešće se koriste sljedeći slobodni reznjevi:

### **7.1. Podlaktični režanj**

Podlaktični režanj najčešće je korišten režanj u rekonstruktivnoj kirurgiji glave i vrata [39]. Prvi put je upotrijebljen 1978. godine u Kini (Yang i suradnici). Vaskularna opskrba reznja dolazi od radijalne arterije i pratećih vena, a živčana od lateralnog podlaktičnog živca. Pogodan je za rekonstrukciju struktura unutar usne šupljine kao što su dno usne šupljine, jezik, meko i tvrdo nepce, ždrijelo. Prije odluke o korištenju ovog reznja, potrebno je učiniti evaluaciju prohodnosti ulnarne arterije Allenovim testom. Prednosti ovog reznja su jednostavan postupak odizanja reznja i mogućnost istovremenog rada dva kirurška tima, jednog koji je zadužen za ekstirpaciju tumora, i drugog koji je zadužen za odizanje reznja [38].



## **7.2. Slobodni ređanj lisne kosti**

Ređanj lisne kosti (eng. fibula free flap) prvi put je za rekonstrukciju kořtanih defekata gornje i donje ęeljusti koriřten 1989. Prije toga, rekonstrukcija, posebice mandibule, nije bila zadovoljavajuća i, osim kozmetskog defekta, takvi se pacijenti nisu mogli normalno hraniti niti govoriti što je znatno utjecalo na kvalitetu života [40]. Ređanj se mođe koristiti kao ęisto kořtani ređanj ili mođe ukljuęivati i fasciokutanu komponentu. Vaskularna opskrba dolazi preko peronealne arterije i vena. Moguće je odvojiti dugaęak segment kosti, do 26 centimetara, bez utjecaja na funkciju noge (potrebno je saęuvati proksimalnih 8 centimetara kosti da se ne bi ozljedio peronealni živac i distalnih 8 centimetara da se oęuva stabilnost gleņnja) [38]. Ređanj se najęešće koristi za rekonstrukciju mandibule. U sklopu preoperativne pripreme potrebno je uęiniti i CT ili MR angiografiju potkoljenica.

## **7.3. Slobodni ređanj ravnog miřića trbuha**

Ređanj ravnog trbuřnog miřića (eng. rectus abdominis flap) koristi se već dugi niz godina u rekonstrukciji dojke, a razvojem mikrokirurřkih tehnika koristi se i na podruęju glave i vrata. Ređanj ęine miřić, fascija i kođa, a opskrbljuje ga duboka donja epigastrięna arterija. Koristi se za rekonstrukciju defekata nakon glosektomije, defekata orbite i maksile te kao iskljuęivo miřićni ređanj za rekonstrukciju baze lubanje [41]. Kontraindikacije za odizanje ređnja su prethodni kirurřki zahvati na trbuhu i hernije. Relativna kontraindikacija je ekstremna debljina [38].

## **7.4. Slobodni anterolateralni ređanj natkoljenice**

Anterolateralni ređanj (eng. anterolateral thigh flap) sastoji se od kođe i fascije ili miřića i kođe. Opskrbljuju ga ogranci lateralne femoralne cirkumfleksne arterije. Pri odizanju ređnja moguće je oęuvati i osjetne ogranke femoralnog živca radi moguće reanimacije lica [38]. Prednosti ovog ređnja su jednostavno i sigurno odizanje, dugaęka peteljka, řiroki promjer arterije i velika kolięina kođe koja se mođe iskoristiti [42]. Uporaba mu je vrlo řiroka te se mođe koristiti za pokrivanje defekata kođe, usne řupljine i ųdrijela. Kao miokutani i miofascijalni ređanj koristi se za rekonstrukciju defekta jezika [43]. Ređanj je posebno koristan ako podlaktićni ređanj nije uporabljiv

(ako je pretanak ili bi njegovo odizanje uzrokovalo defekt donorske regije).

Kontraindikacija za odizanje režnja je ekstremna debljina.

### **7.5. Slobodni režanj zdjelične kosti**

Slobodni režanj zdjelične kosti poznat je kao i ilijačni režanj (eng. deep circumflex iliac artery flap). Primarno je koštani režanj, a opskrba krvlju dolazi od duboke cirkumfleksne ilijačne arterije. Režanj se koristi za rekonstrukciju maksile i mandibule. Manje se primjenjuje od fibularnog i skapularnog režnja u rekonstrukciji [38].

### **7.6. Slobodni režanj skapule**

Režanj skapule (eng. scapular flap) uključuje kost, fasciokutano tkivo i kožu. Vaskularna opskrba odvija se preko supskapularnog sustava krvnih žila. Upravo zbog sustava krvnih žila koji ga opskrbljuju, režanj skapule se ponekad naziva i sustavom režnjeva jer se može odignuti slobodni režanj na svakom vaskularnom ogranku [38]. Koristi se za defekte baze lubanje, orbite ili maksile te oromandibularne i maksilofacijalne rekonstrukcije. Kao mišićni režanj nastao odizanjem seratusa ili latisimusa dorzi pruža potporu na bazi lubanje mozgu i odvaja duru od nosne šupljine i farinksa [44]. Glavni nedostatak ovog režnja je nemogućnost istovremenog rada dva kirurška tima i repozicija pacijenta tijekom operacije.

### **7.7. Režanj tankog crijeva (jejunuma)**

Režanj jejunuma (eng. jejunal free flap) prvi je slobodni režanj opisan u literaturi još 1959. godine [45]. Čini ga odsječak jejunuma vaskulariziran od strane gornje mezenteričke arterije. Moguće je odignuti 10-20 centimetara tankog crijeva što ovaj režanj čini idealnim za rekonstrukcije kružnih defekata nakon faringolaringotomije [46]. Na taj je način očuvana sposobnost gutanja (režanj se uvijek postavlja izoperistaltično). Rehabilitacija govora je djelomična, uz zaostajanje tzv. vlažnog glasa. Kontraindikacije uključuju prethodnu operaciju tankog crijeva, kronične bolesti tankog crijeva, nekontrolirani ascites i vaskularnu bolest mezenteričke arterije [38]. Režanj se postoperativno monitorira endoskopski.

## 8. Antropometrijske mjere

Antropometrijske mjere su skupina kvantitativnih mjera tijela (prvenstveno mišićnog i masnog tkiva) sa svrhom procjene njegova sastava. Razlikuju se ovisno o spolu, dobi, rasi, genetskom nasljedstvu, prehrani, stilu života. Glavne mjere su [47]:

- o Visina
- o Težina
- o Indeks tjelesne mase (ITM, eng. body mass indeks – BMI)
- o Opseg struka
- o Opseg bokova
- o Opsezi udova
- o Debljina kožnog nabora

Iznosi ovih mjera ne samo da su dijagnostički kriteriji za debljinu, već su i pokazatelji rizika za razvoj bolesti kardiovaskularnog sustava, hipertenzije ili tipa 2 dijabetesa melitusa [48]. Također čine temelj za određivanje nutritivnog statusa pacijenta, što se pokazalo posebice važnim kod onkoloških pacijenata.

Težina se izražava u kilogramima, a mjeri se medicinskom vagom. Vagati treba bez odjeće ili samo u donjem rublju, bez obuće. Visina se mjeri stojeći pomoću antropometra ili stadiometra. Ispitanici trebaju biti bez obuće i skupljenih peta. Lopatice, stražnjica i pete trebaju doticati zid, a ruke visiti opušteno, otvorenim dlanovima naslonjene na bedra. Mjeri se u centimetrima. Odnos između ove dvije mjere i stanja uhranjenosti može se izraziti indeksom tjelesne mase. Formulu je osmislio 1830-ih godina belgijski matematičar Lambert Adolphe Jacques Quetelet, te se njemu u čast ITM naziva i Queteletovim indeksom. ITM se računa tako da se tjelesna masa u kilogramima podijeli s kvadratom visine, izraženom u metrima. Vrijednosti indeksa se mogu podijeliti u četiri glavne skupine (vrijednosti za odrasle):

- o Pothranjenost,  $ITM < 18.5 \text{ kg/m}^2$
- o Normalna tjelesna masa,  $ITM 18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$
- o Prekomjerna tjelesna masa,  $ITM 25.0 - 29.9 \text{ kg/m}^2$
- o Pretilost,  $ITM \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$

Kategorija pretilosti može se podijeliti u tri potkategorije:

1. ITM 30.0 – 34.9 kg/m<sup>2</sup>
2. ITM 35.0 – 39.9 kg/m<sup>2</sup>
3. ITM ≥ 40.0 kg/m<sup>2</sup>

Navedena je klasifikacija prihvaćena i od strane Svjetske zdravstvene organizacije (eng. World Health Organization, WHO). Definicija pretilosti se, prema WHO, upravo temelji na vrijednostima indeksa tjelesne mase pošto vrijednosti ITM-a dobro koreliraju s postotkom tjelesne masti. Pretilost je povezana s brojnim komorbiditetima, među ostalima s kardiovaskularnim bolestima, opstruktivnom sleep apnejom, brojnim tumorima, metaboličkim sindromom, osteoartritisom, neplodnosti [49].

Opseg struka mjeri se u stojećem položaju, na sredini linije koja spaja donji rub rebara i gornji greben ilijačne kosti. Vrijednosti veće od 94 centimetara za muškarce, i 80 centimetara za žene, značajno povisuju kardiovaskularni rizik [50], [51]. Opseg struka može biti dobar indikator debljine i predstavlja raspored masnog tkiva po centralnom tipu.

Opseg kukova također se mjeri u stojećem položaju, a metar se postavlja u razini velikih trohantera natkoljenične kosti. Dijeljenjem opsega struka i kukova dobiva se waist-hip ratio. Njegova vrijednost veća od 0.95 za muškarce i 0.8 za žene povisuje kardiovaskularni rizik [50], [51].

Opsezi nadlaktice i natkoljenice mjere su opsega udova. Opseg nadlaktice mjeri se na polovici udaljenosti između akromiona i olekranona, a ruka treba biti u fleksiji te nadlaktica i podlaktica činiti pravi kut. Opseg natkoljenice (bedra) mjeri se deset centimetara iznad patele.

Debljina kožnog nabora mjeri se posebnom spravom - kaliperom. Mjeri se tako da kažiprstom i palcem jedne ruke uhvatimo kožu i potkožno tkivo te instrumentom izmjerimo debljinu u centimetrima. Može se mjeriti na nekoliko mjesta na tijelu, najčešće su to kožni nabor tricepsa, supskapularni kožni nabor ili trbušni. Iznos debljine kožnog nabora korespondira s količinom supkutanog ili visceralnog masnog tkiva [51].

## 9. Nutritivni status

Onkološki bolesnici pate od gubitka na tjelesnoj težini, potpornoj masi i tjelesnog propadanja. S ovim se problemima susreće više od polovice bolesnika koji se liječe od zloćudnih tumora [52]. Nutritivni status zato igra značajnu ulogu u liječenju, jer utječe na ishode i komplikacije terapije. Kod bolesnika s tumorima glave i vrata, procjenu je nutritivnog statusa potrebno napraviti prije samog početka liječenja, ali ga i neprestano reevaluirati tijekom liječenja. Važno je pratiti i upozoravajuće znakove, kao što su disfagija, kserostomija ili smanjeno uzimanje hrane (manje od 2/3 uobičajenog uzimanja hrane) [53]. Procjena statusa sastoji se od sljedećih parametara [54]:

- Antropoloških mjera (visina, težina, promjena i postotak promjene tjelesne mase, indeks tjelesne mase)
- Biokemijskih parametara (albumin, C-reaktivni protein, urea, elektroliti, transferin)
- Podatci o unosu hrane (količina unosa hrane, promjena apetita, mogućnost žvakanja i gutanja, komorbiditeti – npr. dijabetes, celijakija)

Malnutricija je subakutno ili kronično stanje u kojem neadekvatan unos hranjivih tvari i/ili promjene u metabolizmu ili upalnom odgovoru rezultiraju u gubitku mišićne mase i masnog tkiva, i tako uzrokuju lošije funkcioniranje imunskog sustava i osnovnih fizioloških procesa [53], [55].

Malnutricija može utjecati na cijeljenje rane poslije kirurškog zahvata, povećan rizik za razvoj infekcije, slabiju kvalitetu života, lošiji odgovor na zračenje i/ili kemoterapiju, i, na kraju, veću stopu mortaliteta [55]. Više od polovice bolesnika s tumorima glave i vrata pati od malnutricije u trenutku postavljanja dijagnoze [56]. Kriteriji za malnutriciju su sljedeći [57]:

- Gubitak težine > 5%-10% u zadnjih šest mjeseci
- ITM < 18.5-20 kg/m<sup>2</sup>
- Albumin u serumu < 30 g/L

Albumin se smatra pouzdanim markerom malnutricije jer mu poluživot iznosi 21 dan [58], te je zbog toga manje podložan trenutačnim promjenama metabolizma [59].

Za procjenu nutritivnog statusa postoji nekoliko upitnika, a široko korišteni je Nutrition Risk Screening (NRS2002) [60], koji preporučuje i Europsko društvo za klinički nutricionizam i metabolizam (eng. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism). Upitnik se sastoji od dva dijela: inicijalnog i finalnog probira. Inicijalni probir ima četiri pitanja koja se odnose na indeks tjelesne mase (vrijednost ITM-a manja od 20,5 kg/m<sup>2</sup>), gubitak težine u posljednja tri mjeseca, smanjen unos hrane u posljednjem tjednu te težinu bolesti. Ako je odgovor na bilo koje od pitanja „da“, potrebno je obaviti i finalni probir. Ako je odgovor na sva četiri pitanja „ne“, potrebno je ponoviti probir jednom tjedno. U skupini pitanja „finalni probir“ bolesnicima se dodjeljuju bodovi ovisno o gubitku tjelesne težine (u postotku) u tri, dva ili jednom mjesecu, ITM-u i unosu udjela normalnih dnevnih potreba u posljednjem tjednu – mogući su bodovi od 1 do 3. Također se do tri boda dodjeljuje ovisno o težini bolesti. Ako je bolesnik stariji od 70 godina, dodaje se još jedan bod. Tako je ukupno moguće u drugom dijelu upitnika pacijentu dodijeliti 7 bodova. Ako je taj zbroj 3 i više, pacijent je u nutritivnom riziku i potrebno je razraditi plan za smanjenje rizika [52].

## 10. Kirurške komplikacije i uzroci

Kirurške komplikacije definiraju se kao neželjena pojava na mjestu operacijske rane, gdje same komplikacije nisu direktno povezane s ranom, nego su rezultat sustavnih događaja u organizmu [59].

Unatoč napretku radio- i kemoterapije, operacija je i dalje jedna od najčešćih metoda liječenja te čak 50% bolesnika s tumorima glave i vrata bude podvrgnuto operacijskom zahvatu u nekoj fazi liječenja. Među najčešće se postoperativne komplikacije ubrajaju poremećaji cijeljenja rane, lokalne infekcije, te udruženi poremećaji cijeljenja i infekcije [53]. Nadalje, može doći do pojave fistule, nekroze tkiva reznja, venske staze reznja, te komplikacija donorskog ili operiranog mjesta [61]. Kvantitativna i kvalitativna analiza komplikacija može se napraviti preko Clavien-Dindo klasifikacije, koja dijeli postoperativne komplikacije u 5 kategorija ovisno o nužnosti intervencije nakon zahvata [53], [62].

Prema istraživanju Cabureta i sur. [53], uvidjelo se da je rizik od postoperativnih komplikacija češći kod pacijenata s malnutricijom i sarkopenijom (komplikacije su se pojavile u 62% slučajeva, u kontrolnoj skupini ih je bilo 17%). Čak je 50% pacijenata s nutritivnim rizikom zbog toga duže boravilo u bolnici.

Pacijenti s tumorima glave i vrata su u posebnom riziku od malnutricije. Osim što se zbog simptoma same bolesti (trizmus, disfagija, odinofagija) otežano hrane, oni su često pušači i redovito konzumiraju alkohol, nižeg su socioekonomskog statusa te su i prije dolaska na pregled pothranjeni [52]. Dodatni gubitak tjelesne mase (čak preko 70% [52]) moguć je i tijekom liječenja, kao posljedica zračenja i kemoterapije. Zbog zračenja dolazi do suhoće usta, boli, mukozitisa, otežanog i bolnog gutanja te povremenog gubitka okusa i mirisa [52], a zbog kemoterapije, između ostalog, dolazi do mučnine i povraćanja. Također, ukoliko se pacijent podvrgne operacijskom zahvatu, radi se o tehnički i vremenski zahtjevnim operacijama, kojima se mijenja anatomija gornjeg aerodigestivnog trakta te pacijenti moraju ponovno učiti žvakati ili gutati.

## 11. Cijeljenje rane kod pacijenata s tumorima glave i vrata i malnutricijom

Rana predstavlja prekid anatomske i funkcionalne cjelovitosti tkiva ili organa [63]. Kirurške rane nastaju u najboljim mogućim okolnostima: u sterilnim uvjetima, u dezinficiranoj operacijskoj sali, sa sterilnim instrumentima, rukama kirurga koje su dezinficirane i zaštićene sterilnim rukavicama te atraumatskom tehnikom. Rubovi rane su ravni, vitalni i dobro vaskularizirani, bez nekrotičnog tkiva. Tako su stvoreni preduvjeti za primarno cijeljenje rane. Rane koje primarno cijele prolaze kroz četiri faze cijeljenja [63]:

- hemostaza i upala,
- proliferacija,
- maturacija i remodeliranje,
- kontrakcija.

Cijeljenje rane je proces koji zahtijeva veliku količinu energije i supstrata. Njihovi izvori su vlastita tjelesna energija i skladišta hranjivih tvari, prvenstveno proteina. Sinteza proteina važna je za imunosne reakcije. Zato je poslije operacije potrebno povećati energetske unos na više od 30-35 kcal/kg, koliko je inače preporučeno [55]. Organizam operacijski zahvat doživljava kao stres, te se aktivira simpatički živčani sustav. Smisao toga je osigurati tijelu dovoljno hranjivih tvari kao izvore energije. Rezultat djelovanja simpatikusa je katabolizam i povećane razine katekolamina, kortizola, glukagona i aldosterona u krvi. Dolazi do glikogenolize u jetri i mišićima, glukoneogeneze i lipolize. Glikogenoliza i glukoneogeneza dovode do hiperglikemije i inzulinske rezistencije, a lipoliza do ketogeneze i posljedične acidoze. Hiperglikemija pridonosi povećanom riziku od infekcija, mortalitetu i kirurškim komplikacijama [64], [65]. Zbog djelovanja kortizola dolazi do supresije leukocita i neutrofilije, te su i zbog toga razloga bolesnici podložniji infekcijama. Razgradnjom proteina prikupljaju se aminokiseline potrebne za sintezu novih proteina potrebnih za sintezu proteina akutne faze, diobu stanica, cijeljenje. Smatra se da katabolizam proteina perzistira i do 4 mjeseca nakon operacije [66]. Poglavitno se smanjuje mišićna masa, jer su proteini u mišićima glavni izvor. Proupalni citokini, interleukin-1, interleukin-6 i faktor tumorske nekroze  $\alpha$ , djeluju i na već spomenute promjene metabolizma, te centralno, na neuroendokrinu kontrolu apetita, što uzrokuje anoreksiju [52]. Svi proupalni citokini, a poglavito interleukin-6, potiču sintezu proteina akutne faze, fibrinogena i CRP-a, na račun albumina i transferina. Upravo se hipoalbuminemija (albumin < 30



g/L) prije operacije smatra jednim od prediktora nutritivnog rizika i mogućih kirurških komplikacija [58]. Ostali faktori rizika su pušenje, veličina tumora, stupanj resekcije, vrijeme trajanja operacije i dijabetes [53].

Prema istraživanju provedenom na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice 2019. godine, kao statistički značajnim čimbenicima rizika pokazali su se preoperativna koncentracija proteina u serumu ( $p = 0.03$ ), postoperativna nadoknada albumina ( $p = 0.015$ ), vremensko trajanje operacijskog zahvata ( $p = 0.038$ ) i pušenje ( $p = 0.03$ ) [61], [67]. Istraživanje je provedeno na 113 bolesnika koji su kirurški liječeni od planocelularnog karcinoma usne šupljine i orofarinksa (dijagnoza karcinoma potvrđena je patohistološki).

Rezultati upućuju na sljedeće [67]:

- preoperativna koncentracija proteina u serumu  $\leq 62$  g/L je granična vrijednost za povećan rizik pojave postoperativnih komplikacija,
- postoperativna nadoknada albumina: 2 i više nadoknade su identificirana kao granične vrijednosti za povećan rizik pojave postoperativnih komplikacija,
- pušenje više od 20 cigareta na dan predstavlja povećan rizik za pojavu postoperativnih komplikacija,
- trajanje operativnog zahvata  $> 450$  min je identificirano kao granična vrijednost za povećan rizik pojave postoperativnih komplikacija.

Schwartz sa suradnicima proveo je istraživanje na uzorku od 2063 pacijenata nakon laringektomije [68] te je 10% pacijenata imalo postoperativne komplikacije vezane uz ranu. Zaključili su da su rizični faktori, koji su bili u najvećoj korelaciji, trajanje operacijskog zahvata više od 10 sati i nutritivni rizik, tj. niske preoperativne vrijednosti albumina (za graničnu vrijednost uzeo se iznos albumina manji od 37 g/L). Bolesnici sa sniženom vrijednošću albumina imali su dva puta veći rizik za postoperativne komplikacije rane. Još je jedan faktor rizika, udružen s hipoalbuminemijom, definiran u istraživanju, a to je dijabetes. Pacijenti s oba faktora rizika imali su dva puta veću vjerojatnost za komplikacije, od pacijenata samo s niskom razinom albumina [68].

Shum i sur. [59] ustanovili su na uzorku od 162 pacijenta da pacijenti s malnutricijom imaju četiri puta veću vjerojatnost od propadanja slobodnog reznja u usporedbi s normalno uhranjenim pacijentima. U istraživanju, kao granična vrijednost

prealbumina koja je kriterij za malnutriciju, uzeta je vrijednost manja od 10 mg/dL. Gledajući ukupno, preživljenje slobodnog režnja je iznosilo 95.2%, međutim u grupi pacijenata s malnutricijom, iznosila je 76.5%.

Retrospektivna kohortna studija Danana i sur. [69] pokazala je da su razine albumina povezane s infekcijom rane nakon operacije i preživljenjem. Prosječna vrijednost preoperativnog albumina među pacijentima (u studiju je bilo uključeno 604 bolesnika) je bila 44 g/L. Zaključili su da se svako povećanje albumina za jednu jedinicu (primjerice s 30 g/L na 40 g/L) rizik za infekciju rane smanjivao za 54.5%, a rizik za smrtnost za 31.5%.

Istraživanje koje su proveli Lim i sur. pokazalo je da razina albumina ne utječe samo na moguće postoperativne komplikacije, nego može predvidjeti i preživljenje. U istraživanje je bilo uključeno ukupno 338 pacijenata, od kojih je 5% pacijenata imalo vrijednosti albumina niže od 35 g/L prije liječenja, a 13.3% ili 45 pacijenata je imalo te vrijednosti poslije liječenja. Medijan praćenja pacijenata poslije operacije je bio 46 mjeseci te se pokazalo da pacijenti s hipoalbuminemijom imaju čak šest puta veći rizik od progresije tumora, specifičnog mortaliteta za karcinom i ukupnog mortaliteta u odnosu na kontrolnu skupinu [70].

Istraživanje o utjecaju ITM na postoperativne komplikacije proveli su Crippen i sur. [71] na uzorku od 2187 pacijenata, kojima su defekti tkiva nakon resekcije karcinoma rekonstruirani slobodnim režnjevima. Komplikacije poput krvarenja, dehiscencije rane i srčanog aresta javljale su se u većem broju kod pacijenata s nižim indeksom tjelesne mase. Osim iznosa ITM-a, za ishod operacije je važan gubitak težine. Značajan gubitak težine (10% ukupne tjelesne težine u posljednjih 6 mjeseci) javlja se u čak preko 50% pacijenata s planocelularnim karcinomom glave i vrata prije početka liječenja [72]. Preoperativni gubitak težine u studiji pokazao se kao povišeni rizik za smrtnost s omjerom vjerojatnosti većim od 4 [71]. Javlja se tzv. paradoks debljine jer se uspostavilo da su pacijenti s ITM iznad normalnih vrijednosti u nižem riziku od srčanog aresta ili perioperativne smrti [73].

Crippen i sur. proveli su istraživanje utjecaja pušenja na postoperativne komplikacije kod pacijenata kojima su mikrokirurškim tehnikama rekonstruirani defekti nakon resekcije tumora glave i vrata. U istraživanju je sudjelovalo 2193 pacijenata, od kojih su njih 624 ili 28.5% bili pušači. Njih 8.8% je razvilo postoperativnu komplikaciju rane

u smislu dehiscencije, u usporedbi s nepušačima kojih je 4.6% razvilo istu komplikaciju [74]. Također, kod pušača je bio veći postotak reoperacija i dužih boravaka u bolnici u usporedbi s nepušačima. Međutim, ni jedan se od rezultata nije pokazao statistički značajnim. Autori su zaključili da je neposredna perioperativna izloženost duhanskom dimu važnija za razvoj komplikacija, nego dugogodišnji pušački status, što je i u skladu s prije provedenim istraživanjima [75], [76]. Naime, smatra se da pacijenti koji prestanu pušiti 6 do 8 tjedana prije operacije imaju manje postoperativnih komplikacija vezanih uz ranu [75], a konkretno za operacije glave i vrata smatra se da prestanak pušenja 3 i više tjedana prije zahvata poboljšava cijeljenje rane [76]. Iz toga proizlazi da pušenje akutno utječe na cijeljenje rane i da je kratkoročna izloženost duhanskom dimu važnija za razvoj postoperativnih komplikacija od ukupne duljine pušenja ili količine dnevno popušanih cigareta [74]. Pušenje ometa cijeljenje rane na nekoliko načina [77]. Sami duhanski dim sadrži nekoliko spojeva koji tome pridonose: ugljikov monoksid vežući se za hemoglobin smanjuje prijenos kisika eritrocitima, cijanovodik djeluje na respiracijski lanac u mitohondriju, a nikotin kao vazokonstriktor može uzrokovati ishemiju tkiva. Nikotin također povećava adhezivnost trombocita i posljedično, rizik od tromboze. Pušenjem se oslobađaju slobodni radikali kisika koji oštećuju stanice i tkiva, pušenje interferira i sa sintezom kolagena koji je potreban u procesu cijeljenja [77]. Zbog djelovanja na endotel krvnih žila, pod rizikom su posebno i mikrovaskularne anastomoze uspostavljene nakon pripajanja slobodnog reznja.

## 12. Nutritivna potpora u bolesnika s tumorima glave i vrata

Kako se spriječile komplikacije liječenja (kirurškog, zračenja i kemoterapije), malnutricija i katabolička reakcija, uvodi se nutritivna potpora bolesnicima. Dva su glavna načina: enteralnom i parenteralnom prehranom [52].

Enteralna prehrana podrazumijeva hranjenje oralnim putem, putem sonde i stome. Kad god je to moguće, preporučuje se oralni način prehrane. U slučaju teške disfagije ili opstrukcije gornjeg dijela probavnog trakta, uvodi se nazogastrična sonda ili postavlja gastrostoma (perkutana endoskopska gastrostoma, PEG) [52].

Profilaktičko postavljanje gastrostome se može razmotriti prije kemoradioterapije usne šupljine ili orofarinksa, pogotovo ako je pacijent pothranjen ili u riziku od razvoja disfagije [78].

Parenteralnom se prehranom hranjive tvari unose intravenski, a indicirana je kada enteralnim putem nije moguće zadovoljiti nutritivne potrebe. Preporučuje se u pacijenata kod kojih nije moguće ostvariti više od 50% dnevnih energijskih potreba kroz dulje od 7 dana te u palijativnoj skrbi.

Uvođenje nutritivne potpore preporučuje se u preoperativnom razdoblju (7 - 14 dana prije operacije) kod pacijenata s malnutricijom i potencijalnim nutritivnim rizikom. Naime, nadoknada hranjivih tvari u tom periodu smanjila je postoperativne komplikacije (čak do 25% kod pacijenata s  $\geq 5$  bodova prema upitniku NRS2002) [79]. Kao nadoknada preporučuje se primjena tzv. imunomodularnih enteralnih formula – formula obogaćenih omega-3 masnim kiselinama, argininom i nukleotidima za smanjivanje broja komplikacija i infekcija [80], a koju je potrebno unijeti u dozi od 2 g/dnevno [52]. Preoperativno bi se gladovanje (noć prije operacije) trebalo izbjegavati te se preporučuje primjena bistrh ugljikohidratnih formula do 2 sata prije operacije [81]. Ugljikohidrati obnavljaju rezerve glikogena i smanjuju inzulinsku rezistenciju nakon operacije [82].

Postoperativno, prehrana oralnim putem se može planirati čak 24 sata nakon operacije. Hranjive tvari bi trebalo nadoknađivati u energetske vrijednosti 30-35 kcal/kg dnevno [55], te u nadoknadu uključiti i 1.2-2.0 g/kg aminokiselina da bi se nadoknadio gubitak mišićne mase nakon operacije zbog proteolize.

### **13. Zaključak**

Bolesnici s tumorima na području glave i vrata su, što zbog same prirode bolesti, što zbog njihovih životnih navika (pušenje, konzumacija alkohola), često pothranjeni. Na postoperativni ishod i pojavu kirurških komplikacija kod takvih bolesnika utječu indeks tjelesne mase, preoperativni gubitak težine i pušenje. Preoperativne vrijednosti albumina u serumu povezane su s komplikacijama poput odgođenog cijeljenja rane, dehiscencije rane te hematoma te je zato albumin jedan od najznačajnijih biokemijskih parametara koji se mogu koristiti za procjenu ishoda operacije. Nutritivni status potrebno je procijeniti kod postavljanja dijagnoze tumora te ga konstantno pratiti tijekom liječenja. Upitnici, poput NRS2002 upitnika, olakšavaju procjenu bolesnikovog statusa. Bolesnicima je prije operacijskog zahvata potrebno (bez obzira jesu li u nutritivnom riziku ili ne) uvesti nutritivnu potporu, kad god je moguće enteralnim putem. Uvođenjem nutritivne potpore, nadoknađuju se hranjive tvari prijeko potrebne organizmu u postoperacijskom razdoblju za nošenje sa stresnom reakcijom na operaciju i za optimalno cijeljenje rane. Također, prestanak pušenja do 3 tjedna prije operacije smanjuje vazokonstrikciju i sklonosti trombozi te tako poboljšava irigaciju operiranog mjesta. Do tjedan dana prije operacije započinje se nadoknada s imunomodularnim enteralnim formulama, a do dva sata prije operacije primjenjuju se bistre ugljikohidratne otopine. Nakon operacije, potrebno je što prije početi planirati prehranu bolesnika, a u nadoknadu obavezno uključiti i aminokiseline.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem svojem mentoru, dr. sc. Alanu Peganu, na savjetima i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i prijateljima, a posebnom svojim roditeljima, Dubravki i Nevenu, na bezuvjetnoj podršci koju su mi pružali tijekom cijelog mog školovanja.

## LITERATURA

1. Virag M, Lukšić I. Tumori glave i vrata. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 1111 – 1120.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2017. Šekerija M, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020 [pristupljeno 23.02.2020.]. Dostupno na <https://www.hzjz.hr/wpcontent/uploads/2017/01/Bilten-2017-final.pdf>
3. European Cancer Information System [Internet]. Data explorer [pristupljeno 31.03.2020.] Dostupno na: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-AE28E\\$2-All\\$4-1,2\\$3-All\\$6-0,14\\$5-2008,2008\\$7-7\\$CEstByCancer\\$X0\\_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1\\_8-3\\$X1\\_9-AE28](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-AE28E$2-All$4-1,2$3-All$6-0,14$5-2008,2008$7-7$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE28).
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(1):7-30.
5. National Cancer Institute [Internet]. Head and Neck Cancers. [pristupljeno 31.03.2020.] Dostupno na: <https://www.cancer.gov/types/head-and-neck/head-neck-fact-sheet#r29>
6. Botica I. Epidemiologija i etiologija tumora glave i vrata. U: Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 1 – 7.
7. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nature Reviews. 2011 Jan;11(1):9-22. doi: 10.1038/nrc2982.
8. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC, Inc. 1994 - Cell Biology of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Brief Overview of Molecular Biology and Cancer; [ažurirano 14.3.2019; pristupljeno 10.04.2020.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/854867-overview>.

9. Grce M, Sabol I, Milutin Gašperov N: Genetika i epigenetika tumora glave i vrata. U: Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 8 – 20.
10. Jukić S, Nola M, Damjanov I, Gatalica Z, Seiwert S: Novotvorine. U: Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M: Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 149 – 191.
11. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *NEJM*. 2001;345(26):1890-1900.
12. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC i sur. Cigarette, cigar and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178:679-690.
13. Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM i sur. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:1974-1981.
14. Turati F, Garavello W, Tramacere I i sur. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 2: results by subsites. *Oral Oncology*. 2010;46(10):720-726.
15. Turati F, Garavello W, Tramacere I i sur. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol and Alcoholism*. 2013;24(2):301-308.
16. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, i sur. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:541 – 550.
17. Ragin, CCR, Taioli, E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int. J. Cancer*. 2007;121:1813–1820.



18. Bumber Ž. Tumori usne šupljine i ždrijela. U: Bumber Ž, Katić V, Nikšić Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. Str. 185.
19. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, Ariyan S, Brown GS, Fee WE, i sur. Hypopharyngeal Cancer Patient Care Evaluation. Laryngoscope. 1997;107(8):1005-1017.
20. Nikšić Ivančić M. Zloćudni tumori grkljana. U: Bumber Ž, Katić V, Nikšić Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. Str. 272 – 275.
21. Ivkić M. Tumori nosa. U: Bumber Ž, Katić V, Nikšić Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. Str. 150 – 153.
22. Simović S. Tumori žlijezda slinovnica. U: Bumber Ž, Katić V, Nikšić Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. Str. 205 – 208.
23. Metelko Ž, Pavlić Renar I. Pregled glave. U: Metelko Ž, Harambašić H i sur. Internistička propedeutika i osnove fizikalne dijagnostike. Zagreb: Medicinska naklada; 1999. Str. 41 – 50.
24. Metelko Ž, Profozić V. Pregled vrata. U: Metelko Ž, Harambašić H i sur. Internistička propedeutika i osnove fizikalne dijagnostike. Zagreb: Medicinska naklada; 1999. Str. 51 – 54.
25. Štajner Katušić S. Pretrage vrata. U: Bumber Ž, Katić V, Nikšić Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. Str. 214.
26. Balm AJ, van Velthuysen ML, Hoebbers FJ, Vogel WV, van den Brekel MW. Diagnosis and treatment of a neck node swelling suspicious for a malignancy: an algorithmic approach. Int J Surg Oncol. 2010;2010:581540. doi:10.1155/2010/581540.

27. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:60-72.
28. Zadavec D. Radiološka dijagnostika tumora glave i vrata. U: Prgomet D i sur. *Tumori glave i vrata.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 47 – 68.
29. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, i sur. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32:3858-3866.
30. Rakušić Z. Liječenje lokalno uznapredovale bolesti tumora glave i vrata. U: Prgomet D i sur. *Tumori glave i vrata.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 311 – 323.
31. Katić V. Disekcija vrata. U: Bumber Ž, Katić V, Nikšić Ivančić M, Pegan B, Petric V, Šprem N i sur. *Otorinolaringologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2004. Str. 214 – 218.
32. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92:4-14.
33. Blanchard P, Landais C, Petit C, i sur. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC group. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl 6):S328 – S350.
34. Guan J, Li Q, Zhang Y, i sur. A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Oncotarget.* 2016;7:7110-7119.
35. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet.* 2008;371:1695-1709.

36. Stanec Z. Osnovna načela u plastičnoj kirurgiji. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str. 851 – 858.
37. Cordeiro PG. Frontiers in Free Flap Reconstruction in the Head and Neck. Journal of Surgical Oncology. 2008;97:669–673.
38. Prgomet D, Gršić K. Plastična i rekonstruktivna kirurgija glave i vrata. U: Prgomet D i sur. Tumori glave i vrata. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 354 – 363.
39. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC, Inc. 1994 - Osteocutaneous Radial Forearm Flap Free Tissue Transfer. [ažurirano 22.01.2016; pristupljeno 03.04.2020.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/881055-overview>
40. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC, Inc. 1994 - Fibula Tissue Transfer. [ažurirano 19.9.2018.; pristupljeno 03.04.2020.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/880294-overview#a1>.
41. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC, Inc. 1994 - Rectus Abdominis Tissue Transfer. [ažurirano 03.03.2016.; pristupljeno 03.04.2020.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/880615-overview#showall>.
42. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC, Inc. 1994 - Lateral Thigh and Anterolateral Thigh Free Tissue Transfer. [ažurirano 03.09.2019.; pristupljeno 03.04.2020.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/880386-overview#a8>
43. De Virgilio A, Iocca O, Di Maio P, i sur. Head and neck soft tissue reconstruction with anterolateral thigh flaps with various components: Development of an algorithm for flap selection in different clinical scenarios. Microsurgery. 2019 Oct;39(7):590-597.
44. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC, Inc. 1994. - Scapular and Parascapular Free Tissue Transfer. [ažurirano 31.10.2018.; pristupljeno 03.04.2020.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/881985-overview#a6>.

45. Seidenberg MD, Rosenak SS, Hurwitt ES, Som ML. Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment. *Ann Surg.* 1959 Feb;149(2):162 – 171.
46. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC, Inc. 1994 - Jejunum Tissue Transfer. [ažurirano 28.10.2018.; pristupljeno 04.04.2020.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/881905-overview#a9>.
47. National Center for Biotechnology Information (NCBI) [Internet]. Anthropometric Measurement. [pristupljeno 04.04.2020.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537315/>.
48. Grundy SM; Brewer HB; Cleeman JI; Smith SC; Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* 2004;109(3):433 – 438.
49. Medscape [Internet]. New York (NY): WebMD LLC, Inc. 1994 - Obesity. [ažurirano 16.4.2020.; pristupljeno 30.04.2020.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/123702-overview>
50. Patel SA, Ali MK, Alam D, Yan LL, Levitt NS, Bernabe-Ortiz A, i sur. Obesity and its Relation With Diabetes and Hypertension: A Cross-Sectional Study Across 4 Geographical Regions. *Glob Heart.* 2016 Mar;11(1):71-79.
51. Vatieer C, Poitou C, Clément K. Evaluation of Visceral Fat in Massive Obesity. U: Watson RR, ur. *Nutrition in the Prevention and Treatment of Abdominal Obesity.* Academic Press; 2014. Str. 67 – 77.
52. Pleština S, Ferenčak B. Nutritivna potpora u bolesnika s tumorima glave i vrata. U: Prgomet D i sur. *Tumori glave i vrata.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019. Str. 396 – 403.
53. Caburet C, Farigon N, Mulliez A, Mom T, Boirie Y, Gilain L, i sur. Impact of nutritional status at the onset of assessment on postoperative complications in head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Dec 20. doi: 10.1016/j.anorl.2019.12.005. [Epub ahead of print].

54. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(Suppl 2):S32–S40.
55. Müller Richter U, Betz C, Hartmann S, Brands RC. Nutrition management for head and neck cancer patients improves clinical outcome and survival. *Nutrition Research*. 2017 Dec;48:1 - 8.
56. Prevost V, Joubert C, Heutte N, Babin E. Assessment of nutritional status and quality of life in patients treated for head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014 Apr;131(2):113 - 120.
57. Jager-Wittenaar H, Dijkstra PU, Earthman CP, Krijnen WP, Langendijk JA, van der Laan BF, i sur. Validity of bioelectrical impedance analysis to assess fat-free mass in patients with head and neck cancer: an exploratory study. *Head Neck* 2014;36:585 – 591.
58. Leung JSL, Seto A, Li GKH. Association Between Preoperative Nutritional Status and Postoperative Outcome in Head and Neck Cancer Patients. *Nutrition and Cancer*. 2017 Apr;69(3):464-469.
59. Shum J, Markiewicz MR, Park E, Bui T, Lubek J, Bell RB, i sur. Low Prealbumin Level Is a Risk Factor for Microvascular Free Flap Failure. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:169-177.
60. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z, Ad Hoc EWG. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr*. 2003;22:321 – 336.
61. Matošević M. Povezanost antropometrijskih i nutritivnih mjera i postoperativnih komplikacija u bolesnika s karcinomima usne šupljine i orofarinksa s rekonstrukcijom slobodnim režnjevima. Zagreb: Hrvatsko katoličko sveučilište, Odjel za sestrinstvo; 2018.
62. Monteiro E, Sklar MC, Eskander A, i sur. Assessment of the Clavien-Dindo classification system for complications in head and neck surgery. *Laryngoscope*. 2014;124(12):2726 – 2731.

63. Stanec S. Rana i cijeljenje rane. U: Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković I i sur. Kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2007. Str.197 – 212.
64. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohki E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the surgical care and outcomes assessment program. *Ann Surg.* 2013;257:8 – 14.
65. Jackson RS, Amdur RL, White JC, Macsata RA. Hyperglycemia is associated with increased risk of morbidity and mortality after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg.* 2012;214:68 – 80.
66. Rittler P, Jacobs R, Demmelmair H, Kuppinger D, Braun S, Koletzko B, i sur. Dynamics of albumin synthesis after major rectal operation. *Surgery.* 2007;141:660 – 666.
67. Matošević M, Pegan A, Sambunjak D, Solter D, Vagić D, Rašić I, i sur. Significance of Anthropometric and Nutritive Factors in Oral and Oropharyngeal Cancer Patients Undergoing Free Flap Reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2020 Apr;78(4):644-650.
68. Schwartz SR, Yueh B, Maynard C, Daley J, Henderson W, Khuri SF. Predictors of wound complications after laryngectomy: A study of over 2000 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jul;131(1):61-8.
69. Danan D, Shonka DC, 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.
70. 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):437-442.
71. 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.

72. Chasen MR, Bhargava R, Chasen MR, Bhargava R. A descriptive review of the factors contributing to nutritional compromise in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2009;17:1345-1351.
73. Galyfos G, Geropapas GI, Kerasidis S, Sianou A, Sigala F, Filis K. The effect of body mass index on major outcomes after vascular surgery. *J Vasc Surg*. 2017;65:1193-1207.
74. Crippen MM, Patel N, Filimonov A, Brady JS, Merchant AM, Baredes S, i sur. Association of Smoking Tobacco With Complications in Head and Neck Microvascular Reconstructive Surgery. *JAMA Facial Plast Surg*. 2019 Jan 1;21(1):20-26. doi: 10.1001/jamafacial.2018.1176.
75. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2002;359(9301):114-117.
76. Kuri M, Nakagawa M, Tanaka H, Hasuo S, Kishi Y. Determination of the duration of preoperative smoking cessation to improve wound healing after head and neck surgery. *Anesthesiology*. 2005;102(5):892-896.
77. Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med*. 1992;93(Suppl1A):S22-24.
78. Senesse P, Bachmann P, Bensadoun RJ, i sur. Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer: textes courts. *Nut Clin Metab* 2012;26:151–158.
79. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Efron DT, Zhu SN, Yu K, i sur. Impact of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk: a multicenter, prospective cohort study in Baltimore and Beijing teaching hospitals. *Nutrition*. 2010;26:1088 - 1093.
80. Braga M, Wischmeyer PE, Drover J, Heyland DK. Clinical evidence for pharmaconutrition in major elective surgery. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:66–72.

81. Schricker T, Meterissian S, Lattermann R, Adegoke OA, Marliss EB, Mazza L, i sur. Anticatabolic effects of avoiding preoperative fasting by intravenous hypocaloric nutrition: a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2008;248:1051 – 1059.
  
82. Barazzoni R, Deutz NE, Biolo G, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, i sur. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: recommendations from the ESPEN expert group. *Clin Nutr.* 2017 Apr;36(2):355-363.



## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1995. godine u Zagrebu. 2010. godine upisujem XVI. gimnaziju, dvojezični program na hrvatskom i engleskom jeziku. 2013. godine osvojila sam 1. mjesto na Državnom natjecanju iz francuskog jezika te 3. mjesto na Državnom natjecanju iz geografije. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisujem 2014. godine. Tijekom studiranja bila sam demonstratorica na Katedri za histologiju i embriologiju (ak. godina 2016./2017.) te na Katedri za internu medicinu, predmet Klinička propedeutika (ak. godina 2019./2020.). Aktivno sam sudjelovala u radu studentske udruge CroMSIC (Croatian Medical Students' International Committee) kao lokalni dužnosnik za profesionalne razmjene. 2018. godine boravila sam mjesec dana u Houstonu, Texas, SAD na razmjeni na odjelu kardiovaskularne kirurgije, a 2019. godine boravila sam na razmjeni na odjelu za plastičnu i rekonstruktivnu kirurgiju u Monterreyju, Meksiko.

Članica sam Studentske sekcije za kardiologiju i sudjelujem u projektu sekcije „Čuvajmo naše srce“.

Aktivno se služim engleskim, francuskim (diploma DELF B2) i talijanskim jezikom, a poznajem i osnove njemačkog te španjolskog jezika.