

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ- PEDIATRIE**

**Algoritm pentru profilaxia și tratamentul mucozitei
orale induse de chimioterapie la copiii cu afecțiuni
hemato-oncologice**

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător științific:

Prof. Univ.Dr. ARION CONSTANTIN

Doctorand Student:

NICULIȚĂ OANA OTILIA

2022

CUPRINS

I. PARTEA GENERALA.....	8
Capitolul 1. Mucozita orala – nomenclatura, prezentarea clinică	9
1.1 Nomenclatura.....	9
1.2 Prezentarea clinică	9
1.3 Semnificația clinică a mucozitei orale	10
Capitolul 2. Fiziopatologia mucozitei orale	12
2.1 Etapa 1 – Inițiere	12
2.2 Etapa 2 - Răspunsul la agresiunea toxica primară	13
2.3 Etapa 3 - Amplificarea semnalului	14
2.4 Etapa 4 – Ulcerație	14
Etapa 5 – Vindecare	14
Capitolul 3. Epidemiologia și factorii de risc ai mucozitei orale	15
3.1 Epidemiologia	15
3.2 Factori de risc legați de tratament.....	16
3.3 Factori de risc legați de pacient.....	16
Capitolul 4. Examenul clinic al cavității orale.....	19
4.1 Secvențialitatea examinării cavității orale	19
4.2 Echipament	19
4.3 Particularitățile examenului clinic la populația pediatrică	20
Capitolul 5. Stadializarea mucozitei orale	22
5.1 Scoruri și chestionare pentru evaluarea toxicității	22
5.2 Intensitatea durerii.....	25
Capitolul 6. Consecințe medicale și economice ale mucozitei orale	27
6.1 Impactul mucozitei orale asupra calității vieții pacienților.....	27
6.2 Utilizarea resurselor medicale în managementul mucozitei orale.....	27
6.3 Costurile terapiei oncologice în contextul mucozitei orale	28
Capitolul 7. Profilaxia mucozitei orale.....	29
7.1 Profilaxia cavității orale.....	29
7.2 Crioterapia	30
7.3 Tratamente preventive.....	30
7.3.1 Protocoale de igienă orală.....	30
7.3.2 Dezinfectanți orali	31
7.3.3 Agenți citoprotectori	31
Capitolul 8. Tratamentul actual al mucozitei orale	33

8.1	Tratamentul analgezic	33
8.2	Suport nutrițional.....	33
8.3	Decontaminarea orală	34
8.4	Paliatia gurii uscate	35
8.5	Tratamentul sângerării.....	35
8.6	Dispozitive medicale pentru mucozita bucală.....	36
8.7	Soluții de electroliți.....	37
8.8	Perspectivă de viitor	37
8.9	Tratament local cu gel.....	38
II.	PARTEA SPECIALĂ.....	40
9.	IPOTEZA DE LUCRU	41
10.	METODOLOGIE	44
10.1	Descrierea studiului	44
10.2	Obiectivele studiului	44
10.3	Criteriile de includere/excludere	45
10.4	Considerații etice și aspecte de reglementare	46
10.5	Analiza statistică	47
10.6	Confidențialitate și protecția datelor de studiu	50
11.	REZULTATE	51
11.1	Inițierea investigației clinice.....	51
11.2	DEMOGRAFIA SUBIECTULUI.....	51
11.2.1	Tipul subiecților	51
11.2.2	Vârsta subiecților	52
11.2.3	Sexul subiecților	54
11.2.4	Starea subiecților.....	55
11.2.5	Greutate subiecților	57
11.2.6	Istoricul medical.....	58
11.2.7	Tratamentul administrat subiecților	62
11.3	EVALUAREA MO.....	78
11.4	Algoritm de diagnostic și tratament profilactic- curativ a MO	123
12.	DISCUȚII	131
13.	CONCLUZII.....	144
	Referințe bibliografice	146
	ANEXE.....	159

TERMENI ȘI DEFINIȚII ABREVIATE

MO	Mucozita orala
CSH	Celule stem hematopietice
GCS-F	Factor de stimulare granulocitara
ATG	Antitimoglobulina
VCR	Vincristina
MTX	Methotrexat
NTF	Terapie adjuvanta
EA	Efecte adverse
EAD	Efecte adverse legate de dispozitiv
cGy	Centigray
CE	Conformité Européene (pentru marca CE)
PIC	Planul de investigație clinică
VI	Vizită de închidere
ACC	Asociat de cercetare clinică
FRC	Formular de raportare a cazului
OCC	Organizația de cercetare contractuală
ASC	Acord de studiu clinic
CE	Comitetul de etică
BPC	Bună practică clinică
FU	Follow-up, urmărire
GI	Gastro-intestinal

CIA	Conferința internațională privind armonizarea
UTI	Unitate de terapie intensivă
OIS	Organizația Internațională pentru Standardizare
VM	Vizita de monitorizare
MO	Mucozita orală
IP	Investigator principal
EASD, EAS	Evenimente adverse grave legat dispozitiv, Evenimente adverse grave
VIS	Vizita de inițiere a site-ului
FPT	Fișierul principal al trialului
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
DSI	Dosarul site-ului investigatorului
VDS	Verificarea datelor sursă

I. INTRODUCERE

Patologia onco-hematologică, deși rară la vârsta pediatrică, are un impact major asupra resurselor sistemului medical, atât din punct de vedere al resursei umane dar și al resursei materiale, fiind generatoare de costuri importante. Afecțiunile maligne necesită tratament complex, care asociază chimioterapie, radioterapie, chirurgie oncologică, imunoterapie, terapii țintite și mai nou, terapii celulare. Cea mai frecventă complicație secundară tratamentului chimioterapic este mucozita orală (MO), reprezentată de inflamația mucoasei cavității bucale cu impact sever asupra stării de sănătate. Secundar MO apar afectarea statusului nutrițional, dezechilibre hidro-electrolitice, dureri debilitante, infecții severe cu punct de plecare digestiv ce pot evolua cu rapiditate la un pacient imunodeprimat, onco-hematologic, către sepsis. Acest cumul de complicații determină întârzieri în aplicarea schemelor de chimioterapie, cu impact nefavorabil asupra ratei de morbiditate și mortalitate, cumulativ patologiei primare.

Mucozita orală este o problemă semnificativă la pacienții supuși tratamentului chimio-și radioterapeutic pentru tumorile solide. Într-un studiu, s-a raportat că 303 din 599 pacienți (51%) care au primit chimioterapie pentru tumori solide sau limfom au dezvoltat mucozită orală și / sau GI [1]. Mucozita orală s-a dezvoltat în 22% din 1236 cicluri de chimioterapie, mucozita GI în 7% din cicluri și atât mucozita orală, cât și mucozita GI în 8% din cicluri. Un procent chiar mai mare (aproximativ 75-80%) dintre pacienții care primesc chimioterapie cu doze mari înainte de transplantul de celule hematopoietice dezvoltă mucozită orală semnificativă clinic [2].

Pacienții tratați cu radioterapie pentru cancerul de cap și gât primesc de obicei o doză zilnică de radiație de aproximativ 200 cGy, cinci zile pe săptămână, timp de 5-7 săptămâni continue. Aproape toți acești pacienți vor dezvolta un anumit grad de mucozită orală. În studii recente, mucozita orală severă a apărut la 29-66% din toți pacienții care au primit radioterapie pentru cancerul de cap și gât [3,4].

Majoritatea pacienților care primesc radioterapie pentru cancerul de cap și gât nu pot continua să mănânce pe cale orală din cauza durerii mucozitei și primesc adesea nutriție printr-un tub de gastrostomie sau o linie intravenoasă. S-a demonstrat că pacienții cu mucozită orală sunt semnificativ mai predispuși să aibă dureri severe și o pierdere în greutate $\geq 5\%$ [4]. Într-un studiu, aproximativ 16% dintre pacienții care au primit radioterapie pentru cancerul de cap

și gât au fost spitalizați din cauza mucozitei [5]. Mai mult, 11% dintre pacienții care au primit radioterapie pentru cancerul de cap și gât au avut pauze neplanificate în radioterapie din cauza mucozitei severe [5]. Gestionarea MO se bazează pe îngrijirea de susținere și paliatia simptomelor.

Datele susțin că mucozita orală este o patologie frecventă, secundară tratamentului chimio și radioterapeutic, cu impact direct asupra asocierii unor complicații terțiare ce influențează puternic ratele de morbiditate și mortalitatea pacientului hemato-oncologic.

În prezent, puține studii publicate, au analizat această complicație la populația pediatrică cu boli hemato-oncologice și/sau care a efectuat transplant de celule stem hematopoietice.

Amploarea și dificultatea acestei probleme asociată îngrijirii bolnavului pediatric onco-hematologic cu sau fără transplant de celule stem hematopoietice, cu impact asupra șanselor de supraviețuire, necesită abordări inovatoare, bazate pe analize riguroase, care să furnizeze dovezi ce vor putea sta la baza unor recomandări specifice și susțin actualitatea temei alese.

Motivația alegerii acestei teme relevă din observarea activă a evoluției pacientului onco-hematologic pediatric care efectuează cure de chimioterapie standard sau chimioterapie în doze mari și transplant medular, activitate în care am fost implicată în ultimii 20 ani în clinica de Pediatrie, I.C. Fundeni, departamentul de hemato-oncologie și transplant de celule stem hematopoietice, centru de referință pentru România.

Lipsa unor procoale standardizate de abordare profilactică/terapeutică a mucozitei orale secundară chimioterapiei/radioterapiei la copiii cu boli hematologice și transplant medular, concomitent cu existența multiplele variante de produse comerciale existente cu minime evaluări prin studii medicale a generat abordarea temei prezente.

Studiul doctoral, este unul retrospectiv, analitic ce a avut ca scop evaluarea rezultatelor utilizării unor scheme standardizate de îngrijire a MO și implementarea unui algoritm de diagnostic și tratament al MO care să vizeze pacientul onco-hematologic, cu precădere cel pediatric, în vederea scăderii morbidității și mortalității generate de MO cu creșterea complianței la tratamentul chimioterapeutic. Acest instrument de lucru, bazat pe experiența de îngrijire dobândită într-un centru de referință, va fi utilă atât noilor generații de asistenți medicali, dar și membrilor de familie implicați în grijirea copilului cu cancer și transplant medular.

Algoritmul de diagnostic a urmărit etapele de clasificare a MO conform scalei VAS a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) evaluând aspectul clinic al mucoasei jugale, gingiilor, buzelor, limbii, dinților, aspectul sonor al vocii și durerea la deglutiție.

S-a calculat un scor și s-a efectuat un algoritm de tratament adaptat gradului de severitate al MO. Acesta a inclus recomandarea de adaptare a regimului alimentar, tratament local profilactic/curativ al cavității bucale cu un produs bioactiv selectat și evaluat multiparametric și tratament adjuvant sistemic al MO: antibiotic/antimicotic, terapie antialgică, nutriție parenterală.

Algoritmul de tratament a inclus: îngrijirea locală a cavității bucale ce presupus combinarea periajului dentar soft/ extra-soft cu clătirile cu soluție cu bicarbonat de sodiu sau irigație cu soluție salină, cu/ fără dezinfectant local (albastru de metil, soluție de clorhexidină 1% etc), cu/fără analgezic local (lidocaină, xilină etc) și tratamentul local propriu-zis.

Tratamentul local a vizat un produs selectat care să conțină: o combinație bioactivă de Zinc, Taurină și polivinilpirolidonă (PVP), un produs comercial ce este accesibil și în România, marcat CE cu acțiune mecanică și indicație pentru gestionarea MO, ameliorarea durerii, tratarea leziunilor prin aderarea la suprafața mucoasei gurii, calmarea leziunilor cauzate de chimioterapie și/sau radioterapie. Produsul de tip spray este fabricat conform normelor de asepsie și antisepsie, facil de utilizat, cu o formulă chimică standardizată/flacon.

Acest studiu a fost realizat în conformitate cu principiile etice stabilite.

Analiza datelor celor 149 de pacienți hemato-oncologici incluși în studiul doctoral a condus la rezultate cu semnificație statistică pozitivă și la atingerea scopului propus, implementarea unui protocol standardizat de îngrijire a mucozitei orale cu impact direct asupra patologiei hemato-oncologice din România, I.C. Fundeni fiind centru de referință pentru țara noastră.

Lucrarea prezenta conține 181 de pagini și cuprinde două părți. Prima parte, cea generală, divizată în opt capitole, este o actualizare a noțiunilor generale legate de aspectele etiopatogenice, epidemiologice, diagnosticul clinic, încadrarea în grade de severitate și aspecte terapeutice de actualitate a mucozitei orale. Partea specială, esențială pentru contribuțiile personale expune: ipoteza de lucru, metodologia, rezultatele, discuțiile și concluziile studiului doctoral.

Contribuțiile personale aduse prin prezenta lucrare sunt evidente prin demonstrarea ipotezei de lucru, cu atingerea tuturor obiectivelor evidențiate prin rezultatele finale expuse.

Ipoteza de lucru: Presupun că implementarea unui ghid profilactic/terapeutic standardizat de îngrijire a MO va crește complianța pacientului la tratament, va reduce consumul resurselor și va genera scăderea morbidității și mortalității secundare. Susțin ipoteza printr-un studiu retrospectiv al impactului utilizării unor agenți în profilaxia mucozitei orale.

În România nu există un protocol standard de tratament al MO.

Pentru a evalua impactul tratamentului local utilizat pentru îngrijirea MO la pacienții cu afecțiuni maligne și sau transplant de celule stem hematopoietice, care au primit radio- sau chimio-terapie am analizat datele unui lot de pacienți din perioada 1 ianuarie 2015- decembrie 2015. Subiecții au fost internați în Centrul de Hematologie, din Institutului Clinic Fundeni. Datele au fost colectate din fișele medicale ale pacienților disponibile în arhiva clinicii. Baza de date a fost concepută pe perioada studiului doctoral și a inclus 149 de pacienți, s-au analizat multipli parametri de evaluare a impactului profilaxiei/tratamentului MO. Intenția de implementare a unui protocol standardizat de îngrijire și tratament a MO a evaluat și un produs, o combinație bioactivă selectată, disponibilă în România, care să îndeplinească criteriile de siguranța pacientului.

Acesta a fost un studiu retrospectiv într-un singur centru, pentru obiectivele pre-specificate în rândul pacienților care au primit radio sau chimioterapie, ca și tratament pentru afecțiunile maligne și la pacienții cu transplant de CSH.

Mărimea eșantionului specifică nu a fost calculată pentru colectarea de date, deoarece mărimea eșantionului disponibilă nu era cunoscută cu precizie a priori și a fost determinată de numărul de dosare medicale ale pacienților colectate începând cu 1 ianuarie 2017 până la 31 decembrie 2020 - perioada desfășurării studiului doctoral - care au respectat criteriile de includere/excludere. Subiecții au fost internați în IC Fundeni.

În cele din urmă, au fost colectate date de la 149 de pacienți, dintre care 99 de adulți și 50 de copii. Colectarea datelor a fost finalizată decembrie 2020. Analiza datelor și conceperea cu minuțiozitate a lucrării prezente a fost în perioada ianuarie 2021-ianuarie 2022.

Obiectivele studiului au fost următoarele:

Obiective principale

- Durata simptomelor MO la pacienții tratați cu gel oral de la prima aplicare;
- Numărul de pacienți (în procente) care au dezvoltat MO severă atunci când gelul oral a fost utilizat ca tratament preventiv.

Obiective secundare

- Scăderea severității gradului MO după 1 lună de tratament la pacienții cu transplant;
- Numărul de pacienți (în procente) care au dezvoltat MO severă de la prima sa aplicare;
- Numărul de pacienți (în procente) care au atins remisiunea completă a simptomelor MO;
- Numărul de pacienți (în procente) capabili să reia mestecarea și înghițirea alimentelor după utilizarea gelului oral ;
- Numărul de pacienți (în procente) care au redus numărul mediu de zile de spitalizare după utilizarea gelului oral ;
- Numărul de pacienți (în procente) care au redus numărul de zile care necesită nutriție parenterală și terapie narcotică parenterală după utilizarea gelului oral ;
- Numărul de pacienți (în procente) care au câștigat în greutate după utilizarea gelului oral;
- Numărul de pacienți (în procente) care au întrerupt consumul de morfină pentru durerea asociată MO;
- Numărul de pacienți (în procente) care au redus continuat chimioterapia planificată după utilizarea gelului oral;
- Rata de EAD asociate aplicației gelului oral
- Rata de EADS asociate aplicației gelului oral;

Managementul datelor și evaluarea statistică asigură pe deplin confidențialitatea și respectarea legilor și reglementărilor aplicabile privind protecția confidențialității datelor.

Având în vedere aspectul retrospectiv al colectării datelor nu toate datele au fost disponibile pentru toți pacienții, s-au utilizat statistici descriptive standard pentru calcularea tuturor variabilelor studiului. Pentru variabile continue, statisticile includ mijloace cu limite min-max, valorile medii, abateri standard.

Analiza descriptivă a fost furnizată pentru caracteristicile demografice; bolile concomitente și tratamentul concomitent au fost descrise prin caracteristici statistice .

Analiza statistică s-a efectuat în programul IBM SPSS versiunea 20. În vederea obținerii rezultatelor statistice s-au utilizat multiple teste în funcție de caracteristicile variabilelor.

Rezultatele studiului prezent sunt elocvente și au condus la implementarea unui algoritm standardizat de îngrijire bazat pe analiza riscului de apariție a MO și de evaluare a

simptomatologiei specifice. Tratamentul local al MO are o mare contribuție la obținerea unor rezultate terapeutice mai bune în tratamentul cancerului.

DISCUȚII

În acest studiu, analitic, retrospectiv, au fost colectate datele de la 149 de pacienți considerați adecvați pentru înrolare.

În studiu curent a predominat populația adultă 66,4% (99 de pacienți), iar cea pediatrică doar 33,6% (50 de pacienți) cu o vârstă medie de 7,2 (min-max: 2-17) ani și vârstă mediană de 6 ani. Eșantionul de interes în studiul curent a reprezentat populația pediatrică. În anul 2021 incidența cancerului în populația pediatrică estimată de Registrul American de Cancer este de 15.500 cazuri noi anual și de 400.000 cazuri noi/an conform OMS în creștere comparativ cu anii precedenți ceea ce susține importanța și actualitatea temei alese [6-8].

Tratamentul cancerului implica chimioterapie conform protocoalelor curente standardizate, MO fiind o complicație comună acestui tratament. MO în diferite grade, secundară chimioterapiei sau radioterapiei este patologia vizată de studiul doctoral [9].

Populația de pacienți din care au fost colectate datele în acest studiu a constat în pacienții de ambele sexe, cu o prevalență a femeilor, 52,3% (78 pacienți) în populația totală și 47,7% bărbați (71 pacienți), precum și în pacienții adulți cu 53,5% (53 pacienți) femei și 46,5% (46 pacienți) bărbați, în timp ce la copii și adolescenți pacienții au fost distribuiți în mod egal pe sexe. Sexul pacienților cu cancer reprezintă un parametru important ce influențează incidența, prognosticul și mortalitatea bolii [10]. Sexul masculin asociază o incidență crescută cu până la 20% a cancerului, cu o mortalitate mare, dar cu reacții adverse minore asociate chimioterapiei comparativ cu sexul feminin [11-12].

La momentul introducerii datelor, supraviețuirea globală în cadrul cohortei era de 83,2% (124 de pacienți din populația totală erau încă în viață, 80 de adulți și 44 de copii, 88%), în timp ce mortalitatea globală avea o valoare de 16,8% (25 erau decedați, respectiv 19 adulți și 6 copii, 12%). Pacienții pediatrici din studiu au avut o rată de supraviețuire mai mare similar cu literatura curentă [13].

Nu există o diferență statistică în analiza ratei de mortalitate în cele două categorii de subiecți, adulți vs copii.

Greutatea a fost măsurată inițial la toți pacienții. Rezultatele studiului curent relevă o greutate medie a populația adulte de 76,1 (min-max: 44,4-143), cu greutatea medie a fost de 26,3 (min-max: 13-81) în populația pediatrică. Importanța parametrului este elocventă deoarece medicația administrată subiecților fie chimioterapie, fie tratament adjuvant cu posibil impact asupra mucoasei orale se va evalua și în funcție de doza raportată la 1Kgcorp, dar și parametru de monitorizare a stării de nutriție în raport cu gradul MO. MO severă, gradul 4, este asociată cu durere locală intensă cu inapetență și imposibilitatea administrării orale a alimentației și medicației, cu scadere ponderală secundară și cu implicarea hidratării endovenoase și a nutriție parenterale cu morbiditate secundară crescută. Unele studii declară greutatea scăzută a subiecților pediatriei anterior administrării chimioterapie parametru de risc crescut pentru dezvoltarea MO la copii cu cancer [14].

Cu privire la istoricul medical al subiecților, patologia hematologică predominantă a relevant următoarele rezultate: în cadrul cohortei cel mai frecvent diagnostic a fost Leucemia. În eșantionul de subiecți adulți în ordinea descrescătoare frecvenței diagnosticului principal s-a identificat: Leucemie, Mielom-Multiplu, Limfom, iar în cadrul cohortei de subiecți pediatriei: Leucemia acuta, predominant limfoblastică urmată de cea mieloblastică. Literatura citează o frecvență a LAL de 7 ori mai mare în cadrul populației pediatriei comparativ cu adulții [15].

Au fost luate în considerare și patologiile secundare pentru restul pacienților pediatriei cu următoarea distribuție: aria gastrointestinală 5 pacienți copii , aria pulmonară 5 pacienți copii , tract renal / urinar 4 pacienți copii , aria neurologică 1 pacient pediatric, patologie metabolică / endocrină 1 pacient pediatric , aparent reproducător 1 pacient pediatric . A predominat, în proporții egale patologiile asociate reprezentate de afecțiunile tractului gastro-intestinal respectiv cele ale tractului urinar. Infecțiile cele mai frecvente depistate în cadrul studiului prezent au fost cele din sfera gastro-intestinală. Stările comorbide generate de patologia divestivă în cadrul cohortei pediatriei sunt în concordanță cu prezența și evoluția MO [16].

Toți pacienții incluși în studiu curent sunt cu patologii hematologice. Schema de tratament include: chimioterapie conform protocoalelor standardizate (VCR, Doxorubicina, MTX, L-asparaginaza) sau în cadrul curei de condiționare pretransplant de CSH (Melphalan, Fludarabina, Busulfan etc), tratament imunosupresor asociat (cortizon, ciclosporina, ATG) și tratament adjuvant (antibiotice, antimicotice, factor de creștere granulocitară,

hepatoprotectoare, etc), astfel încât subiecții au fost înregistrați cu cel puțin un medicament concomitent, iar majoritatea au avut mai mult de un medicament concomitent. În populația pediatrică, numărul mediu de medicamente concomitente per pacient a fost mai mare de aproximativ 4 ori, 23 (min-max:10-72) comparativ cu populația adultă unde numărul mediu de medicamente concomitente per pacient a fost de doar 5.5 (min-max: 1-14). Rezultatele studiului a relevat predominanța medicației adjuvante la copii. Aceasta a inclus antibiotice (Meropenem, Amikacin, Gentamicina, Cefuroxim, Ceftriaxon, Amoxicilina-acid clavulanic, Ciprofloxacina, Sulfomethoxazol-Trimetoprim, etc), antimicotice (fluconazol, posaconazol), antiparazitare (metronidazol), electroliți (Glucoza, Sodiu, Potasiu, Calciu, Clor), nutriție parenterală, hepatotrope (aminoacizi, acid ursodeoxicolic), anticonvulsivante (diazepam, levetiracetam), sedative (tramadol, morfină), antihipertensive (metoprolol, amlodipină), simptomatice (diosmectita, drotaverina, dicarbocalm, etc). Rezultatele relevă un tratament adjuvant, suportiv mai intens la copii comparativ cu adulții deoarece cooperarea subiecților pediatrici este minoră, iar îngrijirea intensă și atentă cu tratament combinat local și intravenos previne în astfel de patologii complicațiile redutabile asociate MO, dar și bolii de bază [17]. Rata de supraviețuire a copiilor cu afecțiuni hematologice fiind superioară adulților [18].

Existența puținelor terapiilor locale eficiente și a ghidurilor standardizate de prevenire și tratament a MO scade constant calitatea vieții și prognosticul pacientului cu cancer [53].

Potrivit datelor multe medicamente au fost administrate tuturor subiecților, deoarece pacienții cu tumori maligne și cei după transplant primesc o medicație complexă : chimioterapie conform terapiei standard din cadrul protocoalelor curente de tratament, la care se adaugă și medicație suportivă (NTF), astfel încât cantitatea de date care trebuia introdusă a fost foarte mare, îngreunând analiza datelor cu limitarea evaluării EAD generate doar de aplicarea produsului local selectat. Existența interacțiunilor medicamentoase generate de terapia de bază cu RAD medicamentoase secundare independente de produsul aplicat local pentru profilaxia MO au fost dificil de cuantificat și limitat.

Următoarele medicamente au fost specificate în NTF-uri:

- copii: ciprofloxacina, metronidazol, fluconazol, posaconazol, granisetron, fluide de hidratare (atașamentul NTF 3)
- adulți: ciprofloxacinum, metronidazol, aciclovirum, fluconazol, pantoprazol, granisetron (atașamentul NTF 4)

Agenții chimioterapeutice (detalii în tabelul 1), raportate ca administrate pacienților selectați pentru colectarea datelor:

Tabel nr 1. Repartiția subiecților în raport cu medicamentul chimioterapeutic

AGENT CHIMIOTERAPEUTIC						
	Total		VÂRSTĂ			
			Adulți		Copii	
	N	%	N	%	N	%
MELPHALAN	43	28,9	43	43,4	-	-
BUSULFAN	22	14,8	17	17,2	5	10
CARMUSTINE	20	13,4	15	15,2	5	10
FLUDARABINA	15	10,1	13	13,1	2	4
CITARABINUM	13	8,7	-	-	13	26
VINCRISTINE	13	8,7	-	-	13	26
LOMUSTINE	10	6,7	10	10,1	-	-
METOTREXAT	9	6	-	-	9	18
CICLOFOSFAMIDĂ	3	2	1	1	2	4
TREOSULFAN	1	0,7	-	-	1	2
TOTAL	149	100	99	100	50	100

Tratamentul chimioterapeutic a fost administrat în 100% din cazuri, doar un singur subiect a primit și tratament cu radioterapie. A predominat tratamentul chimioterapeutic cu Melphalan, agent citotoxic inclus în terapia de condiționare a subiecților cu afecțiuni hematologice ce urmează să efectueze TCSH. Una dintre multiplele reacții adverse foarte frecvente a acestui chimioterapeutic fiind chiar ulcerările de la nivelul mucoasei bucale, MO. Cum susțin și studiile curente peste 88% dintre copiii tratați cu chimioterapie dezvoltă MO [19].

Numărul mediu de zile de chimioterapie a fost de 4 ori mai scăzut, 2 (min-max: 1-45) în populația totală de pacienți, comparativ cu cei din populația de copii și adolescenți, 10,6 (min-max: 1-45) cu o diferență semnificativ statistică între numărul de cicluri de chimioterapie administrate la copii vs adulți. Copiii au necesitat semnificativ mai multe cicluri decât adulții, $p < 0.001$. MO fiind o complicație secundară chimioterapiei mai comună copiilor comparativ cu adulții [20].

Există o corelație semnificativ statistică, negativă, între numărul de cicluri de chimioterapie și dozele administrate, astfel, un număr mai mare de cicluri se asociază cu doze de chimioterapie mai mici, $p < 0.001$, $r = - 0.386$, putere de asociere moderată. Acești parametrii sunt importanți de evaluat deoarece literatura susține că frecvența administrării ciclurilor de chimioterapie are o influență mai puternică asupra riscului de MO severă în raport chiar cu tipul chimioterapiei, mai ales în cazul tumorilor solide [21].

În literatură se menționează strânsă asocierea între tipul, durata și numărul de cicluri de chimioterapie și dezvoltarea MO, de aceea se impune standardizarea unui protocol de profilaxie și tratament al MO aplicat riguros [19,23].

MO este o complicație debilitantă secundară chimioterapiei [9].

Implementarea unui protocol de profilaxie și tratament standardizat al MO a reprezentat unul din obiectivele studiului curent și a presupus aplicarea gelului local de către toți pacienții pentru ameliorarea simptomelor MO, în conformitate cu indicațiile de utilizare și practică zilnică regulată, pentru o medie de 26,9 (min-max: 5-65) zile în totalul populației, cu un număr mediu mai mare de zile în populația pediatrică de 28,5 (min-max: 5-65) decât la adulți pentru care numărul mediu de zile a fost de 26,1 (min-max: 15-64). MO fiind mai frecventă în cadrul coortei de adulți comparativ cu copii. Literatura curentă expune necesitatea unor terapii standardizate pentru îngrijirea MO [25].

1. EVALUAREA MO

Toți pacienții au primit tratamentul local cu gel aplicat. S-a folosit combinația bioactivă de Zinc, Taurină și polivinilpirolidonă (PVP) pentru prevenirea sau vindecarea mucozitei orale, produsul comercial accesibil în România (gelul oral select). Substanța de bază utilizată fiind evaluată și de studiile curente internaționale [26,27].

Majoritatea pacienților dezvoltă MO ca efect secundar al chimioterapiei sau radioterapiei. Gelul oral s-a administrat atât ca tratament profilactic cât și ca tratament curativ.

Gradarea intensității MO a urmat scala VAS, astfel gradul 4 definește MO severă, iar gradul 1 MO minima, gradul 0- fiind alocat subiecților fără MO. În cadrul coortei studiate repartitia subiecților în funcție de gradul MO a fost următoarea: cea mai mare parte au reprezentat-o pacienții fără MO 36.2%, majoritatea fiind copii și doar 10,7% au prezentat leziuni de MO severă, de cel mai înalt grad, gradul 4.

În cadrul cohortei pediatrice 64% nu au prezentat MO, doar 6% dintre subiecții pediatrici au prezentat MO severă. Acest aspect relevă importanța igienizării locale riguroase și a administrării tratamentului cu gel local atât profilactic, dar și curativ, mai ales cu privire la cazurile pediatrice care au evoluat mai favorabil comparativ cu adulții [28].

Datele primului pacient au fost introduse în ianuarie 2017, în timp ce ultimul pacient a fost introdus în decembrie 2020, și toți cei 149 de pacienți au fost tratați cu dispozitivele selectate, spray oral, combinația bioactivă de: zinc, taurina și PVP timp de aproximativ 4 săptămâni, în special pentru un număr mediu de 26,9 zile în populația totală, 26,1 numărul mediu de zile în populația adultă și un număr mediu de zile ușor mai mare de 28,5 în populația pediatrică.

Gradul mucozitei orale variază în funcție de vârstă, astfel, în populația adultă crește frecvența gradelor mai severe, formele mai ușoare fiind mai des întâlnite în populația pediatrică, $p < 0.001$, fără o diferență semnificativ statistică între numărul de zile necesar pentru aplicarea tratamentului pentru cele două categorii de vârstă stabilite, $p = 0.159$, dar cu o diferență semnificativ statistică între necesarul de aplicații a tratamentului local pe zi la copii și la adulți, pentru copii fiind necesară o aplicare mai frecventă, $p < 0.001$.

În eșantionul studiat s-a observat ca populația pediatrică prezintă forme mai ușoare de MO comparativ cu adulții deoarece aplicațiile zilnice a gelului oral au fost în număr mai mare, pe o perioadă mai îndelungată de timp. Literatura consemnează o incidență mai crescută a MO cu frecvență mai mare a formelor severe în populația pediatrică [29].

Perioada de tratament cu gel oral pentru MO a fost foarte asemănătoare cu cea a spitalizării, ceea ce susține faptul că îmbunătățirile simptomelor MO, ca remisiunea completă sau parțială a MO, ajută la reducerea perioadei de spitalizare a pacienților după transplant sau pentru tratamentele diferitor malignități.

2. DISCUTII PE BAZA REZULTATLOR CU PRIVIRE LA PROFILUL DE PERFORMANȚA ȘI SIGURANȚA AL GELULUI SELECTAT

Datele au fost analizate pentru a arăta performanța unui tratament local asupra simptomelor MO (obiectivul primar) precum: scăderea gradului MO după 1 lună de tratament la pacienții cu transplant, numărul de pacienți (în procente) care au dezvoltat MO severă de la prima aplicare, numărul de pacienți (în procente) care au atins remisiunea completă a simptomelor

MO, numărul de pacienți (în procente) capabili să reînceapă mestecarea și înghițirea alimentelor după utilizarea gelului oral, numărul de pacienți (în procente) care au redus media numărului de zile de spitalizare după utilizarea gelului oral, numărul pacienților (în procente) care au redus numărul de zile care necesită nutriție parenterală și terapie narcotică parenterală după utilizarea gelului oral, numărul pacienților (în procente) care au luat în greutate după utilizarea gelului oral, numărul de pacienți (în procente) care au întrerupt consumul de morfină din cauza durerii asociate MO, numărul de pacienți (în procente) care au redus pauzele neplanificate în terapiile cancerelor din cauza MO după utilizarea gelului oral. Analiza acestor parametri reprezintă factori predictivi pentru evaluarea metodelor de îngrijire locală a MO în vederea standardizării [30].

MO este cea mai frecventă complicație secundară tratamentelor chimio-radioterapeutice. Profilaxia riguroasă și tratamentul intensiv local pot preveni complicații redutabile generate de MO.

i. Performanța gelului oral pe simptomele MO (obiectiv principal)

Prevenirea MO la pacienții tratați cu gel oral a fost atinsă la 36,24% (n = 54) dintre pacienți, în timp ce la 57,04% s-a obținut o remisiune completă, tratament curativ și s-a obținut o reducere a gradului MO sau o remisiune parțială la 6,04%, numai în 0,67% nu s-a observat remisiune și nu s-a raportat agravarea MO [117]. Astfel de rezultate arată că în 36,24% s-a atins prevenirea MO, că 63,08% dintre pacienți au avut în general o îmbunătățire, ceea ce înseamnă o remisiune a gradului MO, din care 90,42% au avut o remisiune completă = vindecarea leziunilor de MO (57,04% remisiune completă din totalul populației incluse). Niciun pacient nu a avut o agravare a gradului MO. Aceste rezultate susțin performanța excelentă a gelului oral. Reducerea semnificativă a simptomelor MO în tratarea pacienților, adulți, copii și adolescenți cu acest gel selectat în condiții oncologice severe, după chimioterapie sau radioterapie sau după transplant pentru tumorile maligne reprezintă răspunsul pozitiv în evaluarea gelului.

Concluzia: Obiectivul primar a fost atins

ii. Scăderea severității gradului MO după 1 lună de tratament la pacienții cu transplant

În totalul populației, 85 de pacienți cu un grad inițial de MO > 0, au avut o remisiune completă a MO după perioada de tratament local cu gel, dintre care 73 de adulți și 12 copii, independent de gradul inițial al MO (4, 3, 2 sau 1). Aceste aspect sugerează efectul benefic al

aplicării tratamentului local, pacienții având un raspuns favorabil chiar și cei cu MO grad înalt, 4 [31].

La 98,94% (n = 94) dintre pacienții tratați cu gel oral, gradul MO a fost redus, până la o remisiune completă la 89,47% (n = 85) dintre pacienții tratați. Eficacitatea tratamentului local fiind evaluat, cu rezultate similare și de literatura curentă [32].

iii. Numărul de pacienți (în procente) care au dezvoltat MO severă de la prima sa aplicare

Doar doi pacienți copii și adolescenți au dezvoltat MO severă de la prima aplicare a gelului oral; dintre aceștia un pacient (50%) a avut o remisiune completă a simptomelor MO, iar al doilea pacient (50%) a avut o remisiune parțială a severității MO.

Aceste rezultate susțin performanța gelului oral chiar și în MO severe [33].

iv. Numărul de pacienți (în procente) care au atins remisiunea completă a simptomelor MO

În totalul de 149 de pacienți tratați, 85 (57%) au atins o remisiune completă a MO, dintre care 73 de adulți (73,7%) și 12 copii (24%).

Trebuie subliniat faptul că la 54 de pacienți (36,2%) s-a atins prevenirea MO, dintre care 22 de adulți (22,2%) și 32 de copii (64%), ceea ce este în favoarea profilului de performanță ridicat al gelului oral. Tratamentul oral local al MO conduce la rezultate pozitive de aceea se impune standardizarea unui ghid de îngrijire [34].

v. Numărul de pacienți (în procente) care au putut relua mestecarea și înghițirea alimentelor după utilizarea gelului oral

Datele pentru 146 pacienți (99 adulți și 47 copii) au fost raportate cu privire la nutriția parenterală, în timp ce pentru 3 pacienți copii și adolescenți nu au fost disponibile date.

La pacienții tratați cu gel local, mai mulți pacienți au primit nutriție parenterală într-un număr diferit de zile. Dintre acești pacienți, 9 pacienți care au avut, de asemenea, o remisiune parțială a MO, au primit nutriție parenterală timp de maxim 48 de zile, în timpul unei perioade de tratament cu gel local pentru maximum 8 săptămâni, în timp ce 85 pacienți care au avut o remisiune completă a MO, au primit nutriție parenterală timp de maxim 13 zile, în timpul unei perioade de tratament cu gel local timp de maxim 8 săptămâni.

Au fost raportate maxim 12 zile de nutriție parenterală la 51 de pacienți la care s-a atins prevenirea dezvoltării MO, prin urmare, cel mai probabil nutriția parenterală se referă la o administrare parenterală a diferitelor soluții parenterale conform schemei terapeutice complexe oncologice [35].

Datele pentru un total de 146 de pacienți (99 de adulți și 47 de copii și adolescenți) au fost raportate cu privire la nutriția parenterală, în timp ce pentru 3 pacienți din grupul copii și adolescenți nu au fost disponibile date.

Rezultatele arată că perioada medie de nutriție parenterală de 3,9 zile este mult mai mică decât perioada de tratament cu gel oral (media generală de 26,9 zile), ceea ce susține ideea că pacienții pot relua mestecarea și înghițire după o scurtă perioadă dacă sunt sub tratament cu gel oral spray pentru MO, rezultat cu semnificatie statistica $p < 0.001$.

vi. Numărul de pacienți (în procente) care au redus numărul mediu de zile de spitalizare după utilizarea gel spray

Rezultatele arată că perioada de spitalizare (în medie 28,9 zile) a fost foarte asemănătoare cu perioada de tratament cu gel oral (o medie globală de 26,9 zile), ceea ce susține ideea că tratamentul cu gel oral pentru MO ar putea ajuta pacienții în reducerea perioadei de spitalizare. Rezultate în concordanță cu studiile curente [36].

vii. Numărul de pacienți (în procente) care au redus numărul de zile care necesită nutriție parenterală și terapie narcotică parenterală după utilizarea gelului oral

La fel ca la pacienții tratați pentru MO cu gel oral (în medie 26,9 zile), perioada de nutriție parenterală și terapie narcotică este foarte scăzută, în medie 3,9 respectiv 3,2, este o perioadă foarte scurtă, astfel de rezultate confirmă faptul că la pacienții tratați cu gel spray nevoia de nutriție parenterală și terapie narcotică este foarte scurtă.

viii. Numărul de pacienți (în procente) care au luat în greutate după utilizarea gel oral

Majoritatea celor 102 pacienți care au avut o creștere în greutate au avut, de asemenea, o remisiune completă a MO: 11 pacienți adulți (10,74%), în timp ce 4 pacienți (3,92%) cu creștere în greutate au avut o remisiune parțială a MO și 6 pacienți (5,88%) au avut o creștere în greutate atunci când s-a obținut efectul preventiv al gelului oral.

Având în vedere condițiile patologice dure ale pacienților incluși în acest studiu, 20,58% dintre pacienții care au crescut în greutate după perioada de tratament cu gel oral spray susține efectul pozitiv în tratarea MO cu gel oral spray.

ix. Numărul de pacienți (în procente) care au întrerupt consumul de morfină din cauza durerii asociate MO

Niciunul dintre cei 2 pacienți cărora li s-a administrat morfină nu a întrerupt utilizarea acesteia din cauza simptomelor asociate MO, cum ar fi durerea.

x. Numărul de pacienți (în procente) care au redus pauzele neplanificate în terapia cancerului pentru MO după utilizarea gelului oral

Niciunul dintre cei 149 de pacienți din acest studiu nu a avut întreruperi ale terapiei cancerului pentru MO după utilizarea gelului oral, ceea ce ar susține rezultatele terapeutice mai bune în tratamentul cancerului atunci când se utilizează gelul selectat aplicat oral pentru tratarea MO, deoarece nu sunt necesare întreruperi în tratamentele pentru cancer.

xi. Analiza siguranței produsului selectat

Au fost raportate mai multe EA în populația studiată, toate legate de terapiile utilizate pentru tratarea patologiei principale, în timp ce nu s-a raportat niciun EAD în timpul perioadei de tratament, pentru niciunul dintre cei 149 de pacienți.

Având în vedere că la toți pacienții s-a administrat gel local, chiar dacă inițial nu au avut MO, cu intenția de a preveni dezvoltarea MO sau, în cazul în care apare, de a reduce intensitatea (gradul MO) și durata acesteia, faptul că nu s-a raportat niciun EAD arată un profil mare de siguranță al gelului și susține prescrierea acestuia în ambele intenții, atât preventive, cât și curative.

3. EVALUAREA RISCURILOR ȘI BENEFICIILOR

Scopul acestui studiu a fost de a analiza rezultatele și impactul gelului oral utilizat asupra MO la pacienții care au primit radio- sau chimioterapie pentru tratarea tumorilor maligne și la pacienții cu transplant.

Ca o colecție retrospectivă de date, acest studiu nu a implicat niciun risc fizic de vătămare și nici un alt tip de risc, în timp ce toate informațiile și datele referitoare la subiecți sau participarea lor la acest proces vor fi luate în considerare și vor rămâne confidențiale.

Gestionarea MO se bazează pe îngrijirea susținută și paliatia simptomelor. Cu toate acestea, MO este o problemă comună asociată cu morbiditatea semnificativă a pacientului și utilizarea crescută a resurselor. Amploarea problemei necesită abordări inovatoare bazate pe judecata experților, pe măsură ce se adună dovezi care să susțină recomandări specifice.

Rezultatele arată că tratamentul MO cu gel oral are o mare contribuție la obținerea unor rezultate terapeutice mai bune la tratamentul cancerului, fără întreruperi, la reducerea perioadelor de nutriție parenterală și terapie narcotică, la ajutarea pacienților la reluarea mai precoce mestecării și înghițirii alimentelor și deci pentru a crește în greutate, precum și în reducerea perioadei de spitalizare.

Tratamentul cu gel oral are un profil de siguranță ridicat, fiind bine tolerat, atât de pacienții adulți, cât și de copii.

Având în vedere impactul negativ ridicat asupra evoluției pacienților care primesc chimio- și radioterapie, care pot afecta aportul nutrițional, îngrijirea gurii, și calitatea vieții și luând în considerare, de asemenea, rezultatele de înaltă performanță și profilul de siguranță al gel oral obținute în acest studiu retrospectiv, se pare că GelX® Spray oral ar putea fi o bună alternativă pentru a preveni eficient dezvoltarea MO la pacienții care au primit radio- sau chimioterapie, ca o consecință a afecțiunilor maligne și la pacienții cu transplant, precum și în cazul în care vindecarea MO când a fost prezentă până la remisiunea completă într-o medie de 1 lună de tratament.

4. DISCUTAREA RELEVANȚEI CLINICE ȘI A IMPORTANȚEI REZULTATELOR

Mucozita orală (MO) se referă la leziunile eritematoase și ulcerative ale mucoasei bucale observate la pacienții cu cancer tratați cu chimioterapie și/sau cu radioterapie în câmpurile care implică cavitatea bucală. Leziunile mucozitei orale sunt adesea foarte dureroase și compromit nutriția și igiena orală, și de asemenea cresc riscul de infecție locală și sistemică.

Mucozita orală este o problemă semnificativă la pacienții supuși tratamentului radio- și chimioterapeutic pentru tumorile solide și un procent ridicat de pacienți care primesc chimioterapie pentru tumori solide sau limfom ar putea dezvolta mucozită orală și/sau GI, în timp ce un procent chiar mai mare de pacienți care primesc chimioterapie cu doze mari înainte de transplantul de celule hematopoietice dezvoltă mucozită orală semnificativă clinic; aproape

toți pacienții tratați cu radioterapie pentru cancerule de cap și gât ar putea dezvoltă un anumit grad de mucozită orală, chiar și mucozită orală severă.

Pentru pacienții care primesc chimioterapie cu doze mari înainte de transplantul de celule hematopoietice, mucozita orală a fost raportată ca fiind singura complicație cea mai debilitantă a transplantului, iar infecțiile asociate cu leziunile mucozitei orale pot provoca sepsis sistemic care pune viața în pericol în perioadele de imunosupresie profundă.

Mucozita orală poate fi foarte dureroasă și poate avea un impact negativ semnificativ asupra evoluției pacienților care primesc chimioterapie și radioterapie: poate afecta aportul nutrițional, îngrijirea gurii și calitatea vieții; mucozita orală moderată până la severă a fost corelată cu infecția sistemică și mortalitatea legată de transplant; la pacienții cu tumori maligne hematologice care au primit transplant de celule hematopoietice alogene, sa constatat că severitatea crescută a mucozitei orale este asociată semnificativ cu un număr crescut de zile, necesitând nutriție parenterală totală și terapie narcotică parenterală, număr crescut de zile cu febră, incidența infecției semnificative, creșterea timpului în spital și creșterea taxelor totale de internare; pacienții care primesc radioterapie pentru cancerul de cap și gât nu pot continua să mănânce pe cale orală din cauza durerii mucozitei și primesc adesea nutriție printr-un tub de gastrostomie sau linie intravenoasă; pacienții cu mucozită orală sunt semnificativ mai predispuși să aibă dureri severe și o pierdere în greutate $\geq 5\%$; pacienții care primesc radioterapie pentru cancerul de cap și gât au pauze neplanificate în radioterapie din cauza mucozitei severe. Astfel, mucozita poate fi o toxicitate care limitează doza chimioterapiei în tratamentul cancerului cu efecte directe asupra supraviețuirii pacientului.

Rezultatele obținute după tratamentul cu gel oral au arătat o performanță excelentă în prevenirea MO și niciun efect advers al dispozitivului la niciunul dintre pacienții studiați din punct de vedere al siguranței. Rezultatele sunt consistente în susținerea profilului de siguranță ridicat și a performanței atunci când sunt utilizate pentru perioade diferite, în medie 1 lună, atât la pacienții adulți, cât și la copii.

5. BENEFICII SPECIFICE SAU PRECAUȚII SPECIALE NECESARE PENTRU SUBIECȚI INDIVIDUALI SAU GRUPURI CONSIDERATE A FI EXPUSE RISCULUI

Rezultatele studiului arată o performanță și un profil de siguranță ridicat al gel oral spray la pacienții care au primit radio- sau chimioterapie, ca o consecință a afecțiunilor maligne și la pacienții cu transplant.

Având în vedere că anchetatorii au prescris gel oral la toți pacienții, chiar dacă inițial nu au avut MO, cu intenția de a preveni dezvoltarea MO sau, în cazul în care apare, de a reduce intensitatea MO și durata acestuia, faptul că nu au fost raportate EAD arată un mare profil de siguranță al gel oral spray și susține prescripția sa atât în scopuri preventive, cât și curative, la pacienții adulți și copii.

Faptul că nu au fost raportate EAD și nici deficiențe ale dispozitivului, nu sunt necesare precauții speciale la subiecții tratați cu gel oral spray, ceea ce susține un profil ridicat de siguranță.

6. LIMITARI ALE STUDIULUI CLINIC ȘI IMPLICAȚII PENTRU DESFAȘURAREA VIITOARELOR INVESTIGAȚII CLINICE

Întrucât un studiu retrospectiv privește înapoi și examinează expunerile la factori de risc sau de protecție suspectați în raport cu un rezultat stabilit la începutul studiului, valoarea lor în clarificarea profilului de siguranță și a performanței unui produs este clară, cu toate acestea, o investigație prospectivă ar putea fi utilă pentru a obține estimări mai precise ale performanței pe termen lung în tratamentul cu gel oral spray în prevenirea dezvoltării MO severe la pacienții care primesc radio- sau chimioterapie ca o consecință a tumorilor maligne și la pacienții cu transplant.

Analiza datelor acestui studiu doctoral au condus la rezultatele expuse cu implementarea unui algoritm de profilaxie și tratament a MO. Protocolul implementat este o în concordanță cu recomandările curente de îngrijire a MO [37-49].

Literatura curentă susține imperiozitatea unor astfel de protocoale de îngrijire a MO.[50-52].

CONCLUZII:

Studiu retrospectiv efectuat într-un centru de referință de Hematologie și Transplant de celule stem hematopoietice, Institutul Clinic Fundeni, București, România.

Studiul personal nu a presupus nici o implicare de marketing comercial sau financiară.

Studiul s-a efectuat respectând regulile curente de etică.

Cea mai frecventă patologie hematologică identificată în studiul curent a fost Leucemia acută, pe eșantionul de interes, populația pediatrică, reprezentând 33,5% din totalul subiecților incluși.

Obiectivele propuse au fost atinse.

Tratamentul chimioterapeutic standardizat presupune blocuri de chimioterapie cu impact direct în producerea MO. Tratamentul profilactic și curativ face parte din terapie adjuvantă curentă menționată în protocoalele de chimioterapie, dar fără standardizare.

Toți subiecții înrolați în studiu au primit tratament profilactic și curativ cu aceeași combinație bioactivă selectată și propusă pentru evaluare.

Produsul selectat a urmărit îndeplinirea următoarelor criteriilor: produs accesibil în România, spray care să faciliteze aplicarea locală la nivelul mucoasei, mai ales în cazul populației pediatrică, să respecte regulile de asepsie și să conțină combinația bioactivă patentată cu efecte benefice asupra leziunilor de la nivelul mucoasei orale.

Gradul MO variază în funcție de vârstă.

Obiectivul primar a fost atins :

Profilaxia riguroasă și tratamentul local îndelung administrat în cadrul populației pediatrică a condus la rezultate pozitive cu privire la administrarea locală a gelului selectat. Copii au prezentat forme mai ușoare de MO. Doar 6% dintre subiecții pediatrici au prezentat MO severă, grad 4, deși au avut un număr de cicluri de chimioterapie mai mare comparativ cu adulții, dar au administrat gelul oral un număr mediu mai mare de zile.

Obiectivele secundare au fost atinse :

Remisiunea completă a MO s-a obținut în peste 90% din cazuri prin administrarea gelului selectat.

Un singur pacient a prezentat MO de la prima aplicare

Numărul crescut de pacienți ce au putut relua mestecarea este direct proporțional cu :

- numărul scăzut de subiecți ce au pierdut din greutate

- numărul scăzut de zile de administrare de nutriție parenterală
- numărul scăzut de zile de terapie narcotică
- numărul scăzut de pacienți la care s-au impus pauzele neplanificate în terapia cancerului

Perioada de tratament cu gel oral pentru MO a fost foarte asemănătoare cu cea a spitalizării

Nu s-a identificat nici un eveniment advers asociat aplicării terapiei locale.

Implementarea unui algoritm de diagnostic și tratament al MO care să vizeze pacientul onco-hematologic, cu precadere cel pediatric, în vederea scăderii morbidității și mortalității generate de MO a condus la creșterea complianței la tratamentul chimioterapeutic.

Referințe bibliografice:

1. Sherman RG, Prusinski L, Ravenel MC, et al., Oral candidosis. *Quintessence Int.* 2002; 33:521-532.
2. Lockhart PB, Sonis ST., Relationship of oral complications to peripheral blood leukocyte and platelet counts in patients receiving cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1979 Jul;48(1):21-8
3. Imanguli MM, Alevizos I, Brown R, et al Oral graft-versus-host disease. *Oral Dis.* 2008 Jul;14(5):396-412.
4. Horwitz ME, Sullivan KMJBr, et al., Chronic graft-versus-host disease. 2006; 20:15-27.
5. Sonis ST. Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral Oncol.* 2009 Dec;45(12):1015-20.
6. <http://www.empr.com/gelx/drug/22863/>
7. www.cancer.gov
8. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al ; IICC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):719-731.
9. World Health Organization. "CureAll framework: WHO global initiative for childhood cancer: increasing access, advancing quality, saving lives." (2021).
10. Bardellini E, Majorana A. Oral Complications in Children Undergoing Chemotherapy: The COMEDY (Clenching, Oral Mucositis, Eyes, DYsphagia) Pattern. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019 Apr;41(3):249.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
12. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul).* 2018 Jul 1;26(4):335-342.
13. Attinà G, Romano A, Maurizi P, D'Amuri S et al. Management of Oral Mucositis in Children With Malignant Solid Tumors. *Front Oncol.* 2021 Mar 30;11:599243.
14. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, et al. Global childhood cancer survival estimates and priority-setting: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol.* 2019 Jul;20(7):972-983.

15. Cheng KK, Goggins WB, Lee VW, et al. Risk factors for oral mucositis in children undergoing chemotherapy: a matched case-control study. *Oral Oncol.* 2008 Nov;44(11):1019-25.
16. A. Coliță, A. Coliță, et al. Leucemia acuta limfoblastica la copii, Editura “Carol Davila”, București, 2016(2), 21
17. Pulito C, Cristaudo A, Porta C, et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020 Oct 7;39(1):210.
18. McGuire DB, Fulton JS, Park J, et al; Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013 Nov;21(11):3165-77.
19. Roberts, K. G. (2018). Genetics and prognosis of ALL in children vs adults. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*, 2018(1), 137-145.
20. Carreón-Burciaga RG, Castañeda-Castaneira E, González-González R, et al. Severity of Oral Mucositis in Children following Chemotherapy and Radiotherapy and Its Implications at a Single Oncology Centre in Durango State, Mexico. *Int J Pediatr.* 2018 May 10;2018:3252765.
21. Attinà G, Romano A, Maurizi P, et al. Management of Oral Mucositis in Children With Malignant Solid Tumors. *Front Oncol.* 2021 Mar 30;11:599243.
22. Ribeiro ILA, Melo ACR, Limão NP, et al. Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients: A Nested Case-Control to a Prospective Cohort. *Braz Dent J.* 2020 Jan-Feb;31(1):78-88.
23. Hendrawati, S., Nurhidayah, I., Mediani, H. S., et al. (2019). Incident of Mucositis and The Factors that Influence it on Children with Cancer Who Received Chemotherapy. *Jurnal Keperawatan*, 10(2), 139-150.
24. Damascena LCL, de Lucena NNN, Ribeiro ILA, et al. Factors Contributing to the Duration of Chemotherapy-Induced Severe Oral Mucositis in Oncopediatric Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jun 1;15(6):1153.
25. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, et al. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 3;17(7):2464.

26. Al-Taie A, Al-Shohani AD, Albasry Z et al. Current topical trends and novel therapeutic approaches and delivery systems for oral mucositis management. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020 Apr-Jun;12(2):94-101.
27. Kanagalingam J, Chopra A, Hong MH, et al. Povidone-iodine for the management of oral mucositis during cancer therapy. *Oncol Rev.* 2017 Sep 15;11(2):341.
28. Murshid, E. Z., Azizalrahman, T. A., & AlJohar, A. J. (2017). Oral mucositis in leukemic Saudi children following chemotherapy. *The Saudi Journal for Dental Research*, 8(1-2), 79-85.
29. Nemes J, Jenei Á, Márton I. A gyermekkori malignus kórképek kemoterápiájának leggyakoribb mellékhatása, az oralis mucositis. Irodalmi áttekintés [Oral mucositis as the most common complication of childhood cancer therapy. Review of the literature]. *Orv Hetil.* 2018 Apr;159(13):495-502. Hungarian.
30. Damascena LCL, de Lucena NNN, Ribeiro ILA, et al. Factors Contributing to the Duration of Chemotherapy-Induced Severe Oral Mucositis in Oncopediatric Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jun 1;15(6):1153.
31. Maria OM, Eliopoulos N, Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Front Oncol.* 2017 May 22;7:89.
32. Al-Ansari S, Zecha JA, Barasch A, et al. Oral Mucositis Induced By Anticancer Therapies. *Curr Oral Health Rep.* 2015;2(4):202-211.
33. Al-Taie A, Al-Shohani AD, Albasry Z, et al. Current topical trends and novel therapeutic approaches and delivery systems for oral mucositis management. *J Pharm Bioallied Sci.* 2020 Apr-Jun;12(2):94-101.
34. Kusiak A, Jereczek-Fossa BA, Cichońska D, et al. Oncological-Therapy Related Oral Mucositis as an Interdisciplinary Problem-Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 3;17(7):2464.
35. Zheng Z, Zhao X, Zhao Q, et al. The Effects of Early Nutritional Intervention on Oral Mucositis and Nutritional Status of Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiotherapy. *Front Oncol.* 2021 Feb 1;10:595632.
36. Damascena LCL, de Lucena NNN, Ribeiro ILA, et al. Factors Contributing to the Duration of Chemotherapy-Induced Severe Oral Mucositis in Oncopediatric Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Jun 1;15(6):1153.

37. American Academy on Pediatric Dentistry Clinical Affairs Committee; American Academy on Pediatric Dentistry Council on Clinical Affairs. Guideline on dental management of pediatric patients receiving chemotherapy, hematopoietic cell transplantation, and/or radiation. *Pediatr Dent*. 2008-2009;30(7 Suppl):219-25. PMID: 19216425.
38. Institute NC. Cancer Information. 2010 [cited 5 October 2010]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/youngpeople/page7#G7>
39. Group CsCaL. Brush up on the best type of mouth care. 2010; Available from: <http://www.cclg.org.uk/contact/article.php?art=272&2id=10&issue=35>
40. McWhirter WR, Dobson C, Ring I. Childhood cancer incidence in Australia, 1982-1991. *Int J Cancer*. 1996 Jan 3;65(1):34-8.
41. Baade PD, Youlten DR, Valery PC, et al. Trends in incidence of childhood cancer in Australia, 1983-2006. *Br J Cancer*. 2010 Feb 2;102(3):620-6.
42. Smith MA, Ries LAG., et al., Childhood cancer; incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002:1-12.
43. Marques AP, Walker PO. Intraoral etiology of a life-threatening infection in an immunocompromised patient: report of case. *ASDC J Dent Child*. 1991 Nov-Dec;58(6):492-5. PMID: 1783702.
44. Hong CH, daFonseca M. Considerations in the pediatric population with cancer. *Dent Clin North Am*. 2008 Jan;52(1):155-81, ix.
45. da Fonseca MA. Dental care of the pediatric cancer patient. *Pediatr Dent*. 2004 Jan-Feb;26(1):53-7. PMID: 15080359.
46. Barbería E, Hernandez C, Miralles V, et al. Paediatric patients receiving oncology therapy: review of the literature and oral management guidelines. *Eur J Paediatr Dent*. 2008 Dec;9(4):188-94. PMID: 19072007.
47. Ferretti GA, Raybould TP, Brown AT et al. Chlorhexidine prophylaxis for chemotherapy- and radiotherapy-induced stomatitis: a randomized double-blind trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990 Mar;69(3):331-8.
48. Ried H, Zietz H, Jaffe N. Late effects of cancer treatment in children. *Pediatr Dent*. 1995 Jul-Aug;17(4):273-84. PMID: 7567631.

49. Group U-PMC. Mouth Care for Children and Young People with Cancer: Evidence-based Guidelines. 2006 [cited 19 October 2010]; Version 1:[Available from: http://www.rcn.org.uk/data/assets/pdf_file/0017/11276/mouth_care_cyp_cancer_guideline.pdf]
50. Devi KS, Allenidekania A. The Relationship of Oral Care Practice at Home with Mucositis Incidence in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Compr Child Adolesc Nurs*. 2019;42(sup1):56-64.
51. Ribeiro ILA, de Castro RD, Costa RC, et al. Integrated oral care contributes positively to the course of treatment of oncopediatric patients. *Eur J Pediatr*. 2021 Sep;180(9):2757-2764.
52. Bezerra PMM, Sampaio MEA, Dos Santos FG, et al. The effectiveness of an oral health education and prevention program on the incidence and severity of oral mucositis in pediatric cancer patients: a non-randomized controlled study. *Support Care Cancer*. 2021 Dec;29(12):7877-7885.
53. Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis. *JCO Oncol Pract*. 2020 Mar;16(3):103-109.

Listă lucrări științifice

1. **Niculiță** O.O., Jercan, C.G., Radu, L., Varady, Z., Coliță, A., Tanase, A.D., Coliță, A. (2020). 'The efficacy of Polyvynilpyrrolidone-Zn Gluconate and Taurine in the Prevention of Oral Mucositis in Haematological Patients', *Revista de Chimie*, 71(8), pp. 195-205. <https://revistadechimie.ro/Articles.asp?ID=8280>
2. **Niculiță**, O. O., Marcu, A. D., Bică, A. M., Doncu, R. E., Coliță, A., & Jercan, C. G. (2021). ORAL MUCOSITIS–SIGNIFICANT COMPLICATION OF PEDIATRIC PATIENTS UNDERGOING HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. *Romanian Journal of Pediatrics*, 70(2). <https://rjp.com.ro/rjp-vol-lxx-nr-2-an-2021/>
3. **Niculiță** O.O., Jercan, C.G., Coliță, A, Mucozita orală postchimioterapie – implicații clinico-terapeutice – Poster
4. **Niculiță** O.O., Jercan, C.G., Coliță, A, Oral mucositis in autologous stem cell transplantation for solid tumors in children: comparison between single and tandem procedures - Poster