

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"GR.T.POPA" IAȘI
FACULTATEA DE MEDICINĂ DENTARĂ**

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**EVALUAREA MANIFESTĂRILOR ODONTO-PARODONTALE LA
PACIENȚII CU CHIMIOTERAPIE DIN CADRUL PATOLOGIEI
TUMORALE**

**Coordonator științific
Prof. Univ. Dr. SILVIA MÂRȚU**

**Doctorand
NIȚESCU DIANA-CRISTALA**

2019

CUPRINS

INDEX ABREVIERI	iii
INTRODUCERE	v
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
Capitolul 1. ASPECTE CLINICE ORALE ÎN CONTEXTUL PATOLOGIEI ONCOLOGICE	1
1.1. Aspecte clinice ale bolii parodontale	1
1.2. Generalități legate de terapia oncologică	5
1.3. Manifestări orale la pacienții oncologici	9
Capitolul 2. ELEMENTE DE ETIOPATOGENIE PARODONTALE ASOCIATE CONDIȚIEI ONCOLOGICE	15
2.1. Etiopatogenia bolii parodontale	15
2.2. Microbiomul corelat parodontopatiilor	20
2.3. Etiopatogenia parodontală în context oncologic	25
Capitolul 3. PARTICULARITĂȚILE TERAPIEI PARODONTALE LA PACIENTUL ONCOLOGIC	30
3.1. Protocolul parodontal pre-chimioterapie	30
3.2. Protocol de tratament odonto-parodontal în cursul chimioterapie	37
3.3. Îngrijirea post-chimioterapie	40
CONTRIBUȚII PERSONALE	
Capitolul 4. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE CERCETĂRII. MATERIALE ȘI METODĂ	42
Capitolul 5. EVALUAREA RELAȚIEI DINTRE BOALA PARODONTALĂ ȘI EFECTELE TRATAMENTULUI CHIMIOTERAPIC LA PACIENȚI ONCOLOGICI	
5.1. STUDIUL 1. EVALUAREA RELAȚIEI DINTRE BOALA PARODONTALĂ ȘI EFECTELE TRATAMENTULUI CHIMIOTERAPIC ȘI BEVACIZUMAB LA PACIENȚI ONCOLOGICI	43
5.1.1. Introducere și scopul studiului	43
5.1.2. Materiale și metodă	43
5.1.3. Rezultate	45
5.1.4. Discuții	50
5.1.5. Concluzii	52

5.2. STUDIUL 2. DETERMINAREA CHIMIOTERAPICELOR ÎN SALIVĂ PRIN METODE DE SPECTROMETRIE ȘI CROMATOGRAFIE CORELATĂ CU STATUSUL PARODONTAL LA PACIENȚI ONCOLOGICI	53
5.2.1. Scopul studiului	53
5.2.2. Materiale și metodă	53
5.2.3. Rezultate	58
5.2.4. Discuții	67
5.2.5. Concluzii	72
 Capitolul 6. MODIFICAREA MICROBIOMULUI SUBGINGIVAL DUPĂ CHIMIOTERAPIE ÎN CONTEXTUL PATOLOGIEI TUMORALE MALIGN	73
6.1. Introducere și scopul studiului	73
6.2. Materiale și metodă	73
6.3. Rezultate	78
6.4. Discuții	91
6.5. Concluzii	98
 Capitolul 7. EVALUAREA EFECTELOR ORALE A DOUĂ PREPARATE (PE BAZĂ DE SUBSTANȚE ANTISEPTICE, ANTIMICROBIENE, ANTIFUNGICE) LA PACIENȚII CU CHIMIOTERAPIE ÎN CADRUL PATOLOGIEI ONCOLOGICE	99
7.1. Introducere și scopul studiului	99
7.2. Materiale și metodă	99
7.3. Rezultate	101
7.4. Discuții	110
7.5. Concluzii	115
 Capitolul 8. RECOMANDĂRI ȘI PROTOCOALE DE ÎNGRIJIRE STOMATOLOGICĂ A PACIENȚILOR ONCOLOGICI	116
8.1. Protocolul parodontal pre-chimioterapie	116
8.2. Protocol de tratament odonto-parodontal în cursul chimioterapiei	117
8.3. Protocol de îngrijire post-chimioterapie	119
 Capitolul 9. ORIGINALITATEA STUDIULUI. PERSPECTIVE PE CARE LE DESCHIDE TEZA	120
 Capitolul 10. CONCLUZII GENERALE	122
 REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	123

Notă: În rezumatul tezei de doctorat sunt prezentate rezultatele cercetărilor experimentale personale, concluziile generale și o bibliografie selectivă. În redactarea rezumatului s-a păstrat aceeași numerotare utilizată în textul tezei de doctorat pentru capitole, tabele sau figuri.

Prezenta teză de doctorat cuprinde un număr de 68 figuri, 43 tabele și 411 referințe bibliografice. În rezumat este inclus un număr limitat de figuri și tabele, menținând numerotarea din teza de doctorat.

CUVINTE CHEIE

- ☐ Boală parodontală
- ☐ Chimioterapie
- ☐ Parametri parodontali
- ☐ Microbiom subgingival
- ☐ Cancer

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 4. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE GENERALE ALE CERCETĂRII. MATERIALE ȘI METODĂ

4.1 Motivația și obiectivele generale ale cercetării

Tema de cercetare este complexă, urmărind clarificarea relației dintre tratamentul afecțiunilor oncologice – chimioterapia și statusul oral local, cu focalizare pe boala parodontală.

A. Obiectiv general: verificarea ipotezei de lucru a existenței legăturilor între modificările orale și parodontale și efectele de la nivel local și sistemic ale chimioterapiei și demonstrarea caracterului bidirecțional dintre ele prin desfășurarea studiilor de tip epidemiologic, clinic și fundamental.

B. Obiective specifice:

1. Studiile incluse propun o evaluare a parametrilor clinici specifici statusului parodontal la pacienți oncologici tratați chimioterapic, stabilirea corelației între tipul de chimioterapie administrată și statusul parodontal expus în capitolul 5, ale cărui rezultate au motivat și justificat extinderea proiectului de cercetare la nivel clinic și fundamental.
2. Verificarea ipotezei potrivit căreia chimioterapia reprezintă un factor agravant local al manifestărilor bolii parodontale, ilustrată prin dozarea chimioterapicelor la nivel salivar și demonstrarea unui posibil proces de influență direct între chimioterapie și boala parodontală pe lângă cel indirect, sistemic, deja cunoscut.
3. Analiza modificărilor microbiomului subgingival de la nivelul pungilor parodontale care pot să apară odată cu începerea tratamentului chimioterapic la pacienți cu patologie tumorală malignă și influența pe care modificarea compozițională a comunității bacteriene parodontale o are asupra manifestărilor clinice parodontale.
4. Am propus, de asemenea, evaluarea clinică a eficienței substanțelor antiseptice, antimicrobiene și antifungice asupra statusului parodontal la pacienți chimiotratați prin analiza influenței a două preparate adjuvante de igienă orală.
5. Verificarea ipotezei potrivit căreia unele chimioterapice au efecte nedorite la nivelul cavității orale a pacienților din cursul chimioterapiei și stabilirea unui protocol de terapie parodontală individualizat în colaborare directă cu oncologul.

4.2 Materiale și metodă

Studiul a respectat normele statuate în Declarația de la Helsinki și a fost realizat conform principiilor de etică în cercetarea clinică și paraclinică pe subiecți umani. Pacienții au fost informați referitor la implicațiile studiului; de la fiecare pacient a fost obținut acordul semnat pentru includerea în studiu.

În studiu au fost incluși pacienți care suferă de cancer la nivel sistemic, sunt sub tratament chimioterapic și suferă de boală parodontală.

Pentru a evita riscul de compromitere a rezultatelor din punctul de vedere al relevanței și validității, am considerat criterii de excludere următoarele:

- Pacienți fumători
- Pacienți care prezintă boli infecțioase și/sau inflamatorii care ar putea afecta statusul parodontal, cu excepția cancerului de la nivel sistemic
- Pacienți care au beneficiat de tratament parodontal în ultimele 6 luni

- Pacienți care au urmat terapie antibiotică sau antiinflamatoare în ultimele 3 luni, cu excepția chimioterapiei

Fiecărui pacient i s-a întocmit câte chestionar care a cuprins date generale despre pacient și modalitate de contact, date despre diagnosticul oncologic, stadializarea acestuia, tratamentul anterior al acestuia și chimioterapie (tratament prescris, istoric de chimioterapie sau alte tratamente legate de diagnosticul oncologic), date despre igiena orală și statusul parodontal. Cazurile au fost diagnosticate de către medicul oncolog în urma examenelor clinice și paraclinice de specialitate, iar preluarea datelor legate de diagnosticul oncologic au fost incluse în studiul de față cu acordul medicului oncolog curant. Acestea au cuprins informații despre: clasificarea TNM, dacă tumora era restantă sau recidivă, gradul de diferențiere histologică și terapii anterioare.

Datele despre tratamentul chimioterapic prescris au cuprins: agentul chimioterapic administrat, doza acestuia, frecvența ședințelor de chimioterapie și numărul total de ședințe.

Examenul parodontal a fost realizat cu ajutorul sondei parodontale OMS de către un singur examinator. Prin sondajul parodontal vertical am evaluat pierderile de atașament (profundzimile la sondare); acesta s-a realizat pentru dinții Ramfjord, în 6 situsuri: disto-vestibular, centro-vestibular, mezio-vestibular, disto-oral, centro-oral, mezio-oral. Am considerat patologice dimensiuni mai mari de 3mm, pe dinții fără recesiuni gingivale. În cazul recesiunilor gingivale, pierderea totală de atașament a cuprins dimensiunea recesiunii la care s-a adăugat profundzimea la sondare.

Am ales utilizarea următorilor indici în evaluarea parodontală: indicele de placă și tartru Sillness și Loe, indicele de mobilitate dentară, indicele gingival Sillness și Loe, indicele de sângerare papilară PBI, indicele de sângerare gingivală, indicele CPITN și indicele parodontal PDI.

CAPITOLUL 5. EVALUAREA RELAȚIEI DINTRE BOALA PARODONTALĂ ȘI EFECTELE TRATAMENTULUI CHIMIOTERAPIC LA PACIENȚI ONCOLOGICI

5.1. STUDIUL 1. EVALUAREA RELAȚIEI DINTRE BOALA PARODONTALĂ ȘI EFECTELE TRATAMENTULUI CHIMIOTERAPIC ȘI BEVACIZUMAB LA PACIENȚI ONCOLOGICI

5.1.1. Scopul studiului

Cancerul și chimioterapia reprezintă o problemă răspândită la nivel global. Boala parodontală are, de asemenea, o răspândire extrem de mare în populație și reprezintă un focar inflamator cronic perpetuu când pacientul nu beneficiază de tratament.

Scopul studiului a fost de a evalua parametrii statusului parodontal clinic la pacienți oncologici tratați chimioterpic, cu și fără bevacizumab, de a stabili o corelație între tipul de chimioterapie administrată și statusul parodontal.

5.1.2. Materiale și metodă

Studiul s-a realizat pe un lot de 30 de subiecți, cu vârstele cuprinse între 44 și 76 de ani, în perioada noiembrie 2014 - noiembrie 2015 în cadrul Clinicii de Oncologie a Spitalului "Victoria", Iași. Examinarea și diagnosticarea parodontală a pacienților s-a realizat după metodologia descrisă anterior.

5.1.3. Rezultate

Pacienții incluși în studiu prezentau cancer sistemic cu localizări la nivelul colonului (6 cazuri - 20,0%), esofagului (4 cazuri - 13,3%), pulmonar (5 cazuri - 16,6%), rect (6 cazuri - 20,0%), rinichi (3 cazuri - 10,0%) și la nivelul sânului (6 cazuri - 20,0%).

Tratamentele oncologice de care subiecții incluși în studiu au beneficiat au fost acid zoledronic, cisplatin, docetaxel, folfiri (leucovorin+5FU+irinotecan) și oxaliplatin. Din totalul de 30 de subiecți, 15 prezentau tratament cu unul dintre agenții chimioterapici menționați iar restul aveau în schema de tratament unul dintre agenți în combinație cu bevacizumab. Astfel, 60% dintre pacienți erau tratați cu agenți pe baza de platină.

Subiecții au prezentat igienă orală medie sau nesatisfăcătoare într-un procent de 90%.

Valoarea medie a indicelui de placă a fost de 1,908 (DS 0.49). Pacienții care au primit chimioterapie au prezentat o valoare medie de 1,886 (DS 0,42) iar pacienții cu chimioterapie și bevacizumab o valoare de 1,93 (DS 0,56).

Valoarea medie a indicelui de tartru a fost de 1,039 (DS 0.47). Pacienții care au primit chimioterapie au prezentat o valoare medie de 1,04 (DS 0,61), iar pacienții cu chimioterapie și bevacizumab o valoare de 1,03 (DS 0,30).

Valoarea medie a indicelui parodontal PDI a fost de 2,123 (DS 1.27). Pacienții care au primit chimioterapie au prezentat o valoare medie de 1,74 (DS 0,86), iar pacienții cu chimioterapie și bevacizumab o valoare de 2,50 (DS 1,51).

Valoarea medie a adâncimii la sondaj a fost de 1.625 (DS 0.61). Pacienții care ai primit chimioterapie au prezentat o valoare medie de 1,41 (DS 0,31), iar cei cu chimioterapie și bevacizumab o valoare de 1,83 (DS 0,77).

Media indicelui de placă, tartru și indice PDI au fost comparate în Tabelul 5.1.I având în vedere diferențele între lotul de pacienți care au primit chimioterapie fără adjuvant bevacizumab și pacienții care au primit chimioterapie și bevacizumab.

Tabel 5.1.I. Analiza statistică a valorilor medii în funcție de administrarea bevacizumab

Parametru	Non Bevacizumab	Bevacizumab	Valoare p
Valoare medie indice de placă	1,886 (0,420)	1,930 (0,569)	0,741
Valoare medie indice de tartru	1,046 (0,619)	1,032 (0,300)	0,904
Valoare medie indice PDI	1,746 (0,869)	2,500 (1,513)	0,121
Valoare medie adâncime sondaj parodontal	1,414 (0,313)	1,837 (0,774)	0,093

Valoarea medie a indicelui parodontal PDI a fost mai mare la grupul care a fost tratat cu bevacizumab (2,5) față de grupul căruia nu i s-a administrat bevacizumab (1,74). Valoarea lui *p* nu a fost suficientă pentru a reda acestor valori semnificație statistică.

Mai mult, am evaluat relația dintre valorile medii ale indicelui de placă, tartru, indicele parodontal PDI și adâncime la sondaj în funcție de fiecare agent chimioterapic în parte, păstrând împărțirea între cele două grupuri (tratați cu agentul chimioterapic adjuvant bevacizumab sau nu) în Tabelul 5.1.II și 5.1.III.

Tabel 5.1.II. Valorile medii ale indicilor parodontali exprimați în funcție de agentul chimioterapic administrat la grupul fără bevacizumab

Non Bevacizumab	Medie ind placă	Medie ind tartru	Medie ind PDI	Medie adâncime sondaj
Cisplatin	1.700 (0.629)	0.600 (0.522)	1.650 (1.118)	1.466 (0.292)
Docetaxel	2.000 (0.200)	1.200 (0.200)	1.067 (0.231)	1.041 (0.115)
Oxaliplatin	2.066 (0.115)	0.867 (0.115)	1.667 (0.115)	1.382 (0.305)
Acid zoledronic	1.963 (0.115)	1.963 (0.115)	2.696 (0.115)	1.713 (0.115)

Indicele PDI a fost mai mare la grupul tratat cu cisplatin și bevacizumab comparativ cu cei tratați cu cisplatin și, respectiv, tratați cu oxaliplatin după cum este expus în tabelul de mai sus.

O semnificație slab statistică s-a observat la pacienții tratați cu cisplatin versus cisplatin și bevacizumab din punctul de vedere al indicelui parodontal PDI.

Tabel 5.1.III. Valori medii ale indicilor parodontali exprimați în funcție de agentul chimioterapic administrat la grupul cu bevacizumab

Bevacizumab	Medie ind placă	Medie ind tartru	Medie ind PDI	Medie adâncime sondaj
Cisplatin	1.886 (0.280)	1.000 (0.200)	2.800 (0.200)	1.383 (0.200)
Docetaxel	1.526 (0.115)	1.330 (0.200)	1.200 (0.200)	1.183 (0.200)
Oxaliplatin	2.080 (0.867)	0.767 (0.175)	2.700 (2.235)	2.071 (0.971)
Folfiri	2.267 (0.115)	1.067 (0.115)	2.666 (0.115)	1.716 (0.115)

5.1.4. Discuții

Subiecții antrenați în acest studiu au prezentat o igienă orală medie sau nesatisfăcătoare în proporție de 90%. Având în vedere faptul că 60% dintre pacienți au declarat că își efectuează periajul dentar de două ori pe zi, putem stipula că tehnica utilizată nu este cea corectă și corespunzătoare. Mai mult, 40% dintre subiecți își schimbau perișua dentară la mai mult de 3 luni de la începerea utilizării ei sau în momentul deteriorării, și nu la 3 luni așa cum este recomandat (Sforza et al., 2001).

În studiul de față am demonstrat că tratamentul chimioterapic cu bevacizumab a dus la creșterea cantitativă a plăcii bacteriene exprimată prin indicele de placă (1,886 vs 1,93). Acest aspect are un impact important asupra progresiei bolii parodontale, aceasta având potențialul de a avea un ritm mai accelerat în cazul pacienților tratați cu bevacizumab. Din punct de vedere al cantității de tartru, valoarea medie a indicelui a fost extrem de apropiată între cele două loturi de studiu (1.04 vs 1.03), fiind o diferență nesemnificativă.

Valoarea medie a adâncimii la sondaj a evidențiat de asemenea o diferență între cele două grupuri. Valoarea medie a fost mai mare la grupul care a primit bevacizumab (1,837, deviație standard 0,774) față de grupul care a primit doar tratament chimioterapic (1,414, deviație standard 0,313).

În studiul de față am găsit diferențe între manifestarea bolii parodontale la grupul de pacienți care au primit doar oxaliplatin sau cisplatin față de grupul care a primit oxaliplatin sau cisplatin și bevacizumab, media indicelui parodontal PDI având valori mai mari la grupul tratat cu bevacizumab decât la cel fără.

Tratamentul chimioterapic, în special cel însoțit de agentul bevacizumab, duce la o serie de modificări sistemice precum supresia tranzitorie a sistemului imun al gazdei. Această imunosupresie se răsfrânge și la nivel local parodontal, alterând eficiența locală de a combate agresorii bacterieni din placa dentară.

Motivarea pierderii unităților odontale a fost preponderent din cauza leziunilor odontale suferite în trecut (50% din cazuri). Doar 20%, 6 cazuri dintre subiecți au motivat pierderea dinților din motive parodontale (mobilitate accentuată). Pierderea unităților dentare poate reprezenta un proxi pentru infecții cronice dentare sau parodontale, Virtanen et al demonstrând că lipsa unităților dentare poate reprezenta un risc pentru dezvoltarea cancerelor în studiul său de cohortă (Virtanen et al., 2014).

În cazul ambelor combinații chimioterapice, apariția și exacerbarea infecțiilor sunt citate, dar și toxicitățile hematologice (neutropenie și trombocitopenie) în proporții de până la 29% și, respectiv, 14%. Adăugarea bevacizumab schemei de tratament oncologic duce, de asemenea, la complicații mai rar citate, precum perforații ale tractului digestiv (până la 6% din cazuri) (Richardson et al., 2008).

Această manifestare bacteriană exacerbată a fost pusă în evidență de mai mulți autori prin studii de caz despre pacienți tratați cu bevacizumab în cadrul chimioterapiei care au dezvoltat pe parcursul acesteia forme de boală parodontală (Lim et al., 2014; Agranovich et al., 2008).

5.1.5. Concluzii

1. Studiul de față demonstrează corelația administrării de bevacizumab cu mărirea cantității de placă bacteriană, modificarea aspectului clinic parodontal și creșterea valorilor adâncimii la sondaj la pacienții chimioterapizați cu bevacizumab comparativ cu grupul non-bevacizumab.

2. Pacienții oncologici care parcurg tratamentul de chimioterapie și, în mod special, pacienții tratați cu bevacizumab, necesită tratament profilactic și monitorizare stomatologică minuțioasă deoarece prezintă un risc ridicat de dezvoltare a complicațiilor infecțioase sistemice și de progresie accelerată a bolii parodontale.

5.2. STUDIUL 2. DETERMINAREA CHIMIOTERAPICELOR ÎN SALIVĂ PRIN METODE DE SPECTROMETRIE ȘI CROMATOGRAFIE CORELATĂ CU STATUSUL PARODONTAL LA PACIENȚI ONCOLOGICI

5.2.1. Scopul studiului

Scopul acestui studiu este de a evalua cantitativ la nivel salivar chimioterapicele administrate sistemic din cadrul terapiei oncologice la pacienți cu patologii tumorale maligne. De asemenea, se urmăresc modificările clinice de la nivel oral și parodontal în corelație cu cantitatea de chimioterapic ajuns la nivel oral.

5.2.2. Materiale și metode

Examinarea și diagnosticarea parodontală a pacienților s-a realizat după metodologia descrisă anterior.

Colectarea probelor de salivă a fost realizată înaintea examenului clinic. Subiecții au fost rugați să efectueze o clătire cu apă a cavității orale, apoi au colectat saliva în recipiente sterile până la adunarea a minim 5 ml de salivă totală înaintea administrării tratamentului chimioterapic, fiind la 21 de zile de la sesiunea de tratament anterior. Procedul a fost repetat la 30 de minute și la 2 ore după terminarea perfuziei de chimioterapic, obținându-se câte trei probe de salivă pentru fiecare pacient inclus în studiu.

În acest studiu s-au folosit cisplatin, oxaliplatin și clorhidrat de gemcitabină furnizate de Farmacopeea Europeană. Determinările s-au efectuat pe un sistem de tip spectrometrie de masă (Tripluquadropol Access Max) iar separarea cromatografică s-a efectuat pe un sistem de tip Transcend TLX 1. Centrifugarea probelor s-a efectuat utilizând o centrifugă Hattick 4. Separarea cromatografică s-a efectuat pe o coloană cromatografică Phenomenex Kinetex C18, lungime 50 mm, diametru intern de 4,6 mm iar mărimea particulelor de 5μm.

5.2.3. Rezultate

Studiul a fost realizat pe un lot de 29 de subiecți. Dintre aceștia 37.9% au fost de gen feminin (n=11) și 62.1% de gen masculin (n=18), majoritatea pacienților care s-au prezentat pentru tratament chimioterapic provenind din mediul urban (62.1%) iar restul de 37.9% din mediul rural.

Vârstele pacienților au fost cuprinse între 43 și 80 de ani per ansamblu, observându-se o minimă mai scăzută și o maximă mai ridicată a vârstei la bărbați, spre deosebire de pacienții de gen feminin. Media globală a vârstei a fost de 59.62 de ani.

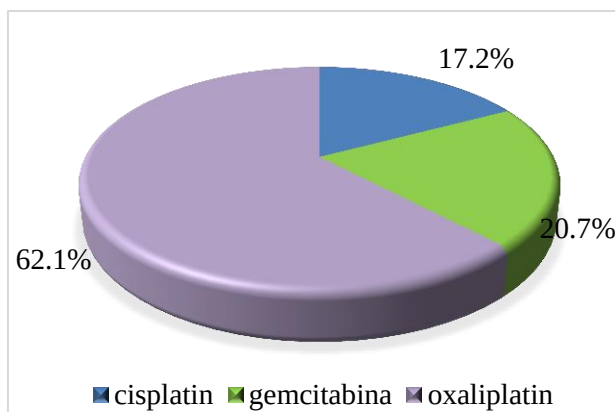


Fig. 5.2.1. Distribuția lotului în funcție de chimioterapia administrată

Din punct de vedere oncologic, frecvența cea mai mare a fost a diagnosticului de adenocarcinom de colon (n=10 cazuri; 34.2%), fiind urmat de carcinomul bronhopulmonar (n=7; 24.1%), adenocarcinom pancreas și căi biliare (13.8%), adenocarcinom rectal (13.8%), adenocarcinom esofag (6.9%) și liposarcom mixtoid (6.9%).

Pacienții au fost tratați chimioterapic cu următorii compuși: cisplatin, oxaliplatin și gemcitabină, frecvența cea mai mare fiind a celor tratați cu oxaliplatin (62.1%, n=18 pacienți)(Fig. 5.2.1).

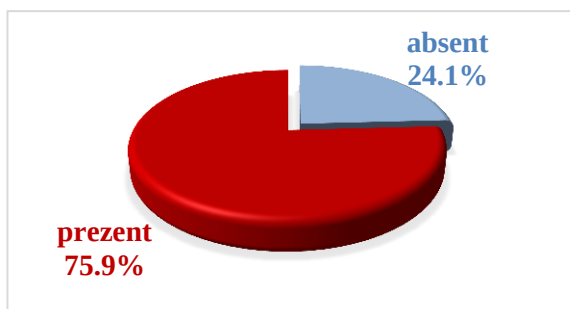


Fig. 5.2.2. Valoarea procentuală a pacienților cu efecte secundare chimioterapiei

Cei mai mulți dintre pacienți au raportat greață (34.5%), inapetență (27.6%), alopecie (27.6%), mucozită (13.8%), xerostomie (13.8%), vertij (13.8%), furnicături (13.8%) și febră (13.8%). Restul efectelor adverse au prezentat o frecvență mai mică de 7%.

Majoritatea pacienților au prezentat un grad de igienă nesatisfăcătoare (65.5%), doar 13.8% având o igienă bună. Cele mai mari valori ale indicelui gingival Sillness și Loe (cu un scor de 3) au fost obținute la nivelul lui 16 (15.4%), urmând 21 (7.4%) și 41 (3.7%). Afectarea cea mai importantă a fost în zonele frontale ale pacienților și la nivel molar maxilar.

Corelat cu indicele anterior, indicele de sângerare gingivală a avut cele mai mari valori la nivelul lui 16 (scor 5 – 15.4%), urmat de 21 (scor 4 – 7.4%) și 41 (scor 4 – 3.7%).

Tabel 5.2.I. Valorile adâncimii la sondaj pe dinții Ramfjord

Adâncime sondaj	N	Media	Eroarea std. a mediei	Deviația standard	Minimum	Maximum
16	13	1.6115	0.20165	0.72707	1	3.16
21	27	1.3844	0.11746	0.61035	0.58	2.91
24	23	1.3574	0.09628	0.46174	0.83	2.5
36	10	1.464	0.11756	0.37176	1.08	2
41	27	1.2863	0.14588	0.75802	0.58	2.83
44	25	1.2896	0.13483	0.67416	0.83	3.08

Dinții cel mai frecvent afectați în cadrul evaluării adâncimii la sondaj sunt 16 (media=1.6115 mm) și 36 (media=1.464 mm) (Tabel 5.2.I).

Valorile pierderii de atașament clinic au fost cel mai accentuate la nivelul lui 36, 41 și 44 (media=3.214, 3.308 și, respectiv, 3.163 mm). La maxilar, valoarea medie cea mai ridicată a fost la nivelul lui 21 de 2.415 mm (Fig. 5.2.10).

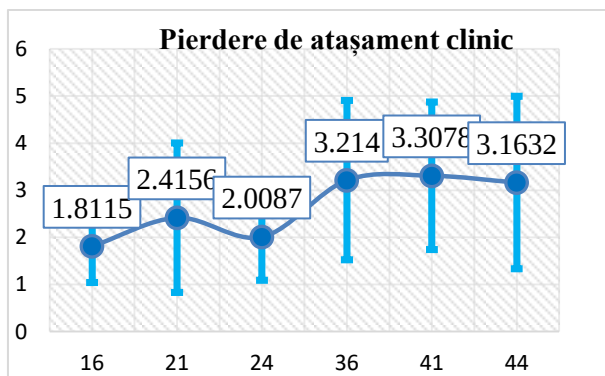


Fig. 5.2.3. Distribuția valorilor medii ale pierderii de atașament

Comparând pe rând cantitatea de chimioterapic din salivă din T1 cu T0, apoi T2 cu T0 și, respectiv T2 cu T1 am obținut că diferențele cantitative înregistrate au semnificație statistică ($p < 0.05$). Valorile cele mai mari obținute pentru fiecare chimioterapic determinat (CIS, OXA, GEM) în salivă a fost în T1, urmând ca în T2 valoarea să prezinte o scădere.

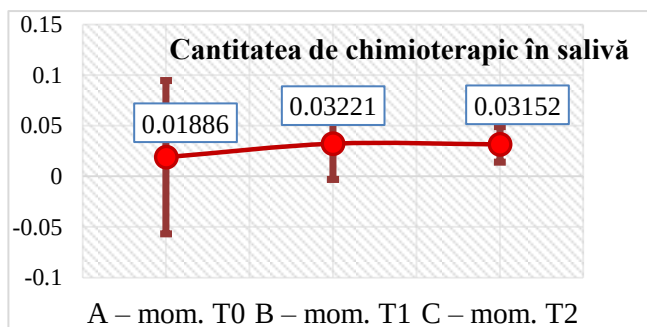


Fig. 5.2.4. Valorile medii ale cantității de chimioterapic (µg/ml) de la nivel salivar la 21 de zile, 30 minute și 2 ore după administrare

Curbele concentrațiilor pentru cisplatin, oxaliplatin și gemcitabină au urmat același tipar în T0, T1 și T2. Cele mai mari concentrații ale acestora au fost înregistrate la 30 de minute după terminarea administrării chimioterapiei, după cum urmează: CIS T1=0.0016 µg/ml, OXA T1=0.0507 µg/ml și GEM T1=0.0106 µg/ml.

5.2.4. Discuții

Saliva este un fluid extrem de valoros din punct de vedere diagnostic, utilizat în numeroase instanțe datorită componenței sale complexe și variate, în strânsă legătură cu statusul general al organismului (Solomon et al., 2015). Datorită efectelor secundare multiple, realizarea dozărilor la nivel de plasmă au potențialul de a pune în pericol siguranța

pacienților și, din acest motiv, dozarea prin spectrometrie la nivel de salivă poate oferi informații utile fără riscuri suplimentare (Gift et al., 2004).

O mare parte de aproximativ 90% din doza de cisplatin administrată este inactivată de către proteinele plasmatică (Wang et al., 2007). Determinarea la nivel sanguin se poate face pentru aceste două forme – liber și legat - (Vermorken et al., 1986; Korst et al., 1998), dar și pentru cantitatea totală de platină plasmatică (Bonetti et al., 1995). Concentrațiile de la nivel plasmatic al cisplatinului erau nedetectabile la 24-25 ore după perfuzie, după un studiu din 2004 (Urien, Lokiec, 2004).

Dintre analogii pirimidinei, gemcitabina este una dintre cele mai utilizate medicamente în cadrul oncologiei, fiind al treilea cel mai utilizat chimioterapic la nivel global. Acesta reprezintă tratament de bază pentru adenocarcinomul pancreatic (Burris et al., 1997) și o serie de alte tumori solide, precum cancerul mamar, ovarian, cancerul pulmonar și al vezicii urinare (Sandler, Ettinger, 1999; Shelley et al., 2012; Kroep et al., 2000).

Valorile concentrațiilor maxime în plasmă pentru oxaliplatin este, în medie, 2.59 $\mu\text{g/ml}$, (Massari et al., 2000) iar comparativ cu valorile maxime obținute în salivă în studiul de față, care a fost de 0.0507 $\mu\text{g/ml}$, se poate spune că doar o mică fracțiune din doza administrată ajunge la acest nivel, valoarea din salivă fiind de aproximativ 45 de ori mai mică decât cea din plasmă.

Efectele secundare de la nivelul cavității orale par a fi legate și de o serie de factori specifici pacienților, precum vârsta, statusul nutrițional, tipul de cancer, pretratamentul afecțiunilor orale, tratamentul, temporizarea și îngrijirea orală de pe parcursul tratamentului chimioterapic și numărul de neutrofile dinaintea începerii chimioterapiei (Sonis, 1998; Wilkes, 1998). Statusul de igienă al pacienților a fost, în general, nesatisfăcător, cu un grad de sângerare la sondaj important și pierderi de atașament semnificative. Pacienții care prezintă malignități hematologice, igienă orală precară preexistentă și boală parodontală, un nivel nutrițional scăzut și imunitate scăzută au o incidență crescută ale complicațiilor orale după administrarea chimioterapiei (Epstein et al., 2012).

În general, urmărind media indicelui CPITN, se confirmă nevoia igienei orale la acești pacienți, unii dintre aceștia necesitând tratament parodontal etiologic.

Posibilitatea ca tratamentul chimioterapic să mascheze tabloul clinic real parodontal poate fi datorat efectului inhibitor medular care duce la anemie, leucopenie și trombocitopenie. Această scădere a imunității poate duce la reducerea sau chiar absența fenomenelor inflamatorii de la nivel oral și parodontal (Chaveli-López, 2014).

Este posibil ca administrarea de chimioterapie împreună cu un grad de igienă deficitară să se manifeste cu predilecție în unele zone spre deosebire de altele, în studiul de față reieșind că zonele posterioare mandibulare și frontală maxilară au fost mai afectate.

5.2.5. Concluzii

1. O fracțiune a chimioterapiei administrate sistemic intravenos ajunge la nivel salivar unde poate fi determinată până la 21 de zile de la administrare. Concentrațiile maxime din salivă obținute pentru cisplatin, oxaliplatin și gemcitabină au fost înregistrate la 30 de minute după finalizarea perfuziei. Corelația dintre concentrațiile chimioterapicelor în salivă la 21 de zile, 30 de minute și 2 ore au fost semnificative statistic.

2. Prezența chimioterapicelor la nivel salivar, care au potențialul de a agrava situația orală, reprezintă un motiv în plus pentru stabilirea unui protocol de tratament oral și parodontal cu caracter profilactic înaintea terapiei oncologice și dispensarizarea pacientului pe parcursul chimioterapiei.

CAPITOLUL 6. MODIFICAREA MICROBIOMULUI SUBGINGIVAL DUPĂ CHIMIOTERAPIE ÎN CONTEXTUL PATOLOGIEI TUMORALE MALIGNE

6.1. Scopul studiului

Scopul acestui studiu este de a analiza și evalua modificările microbiene de la nivelul pungilor parodontale care pot apare odată cu începerea tratamentului chimioterapic la pacienți cu patologie tumorală malignă. De asemeni, se urmărește corelația dintre modificarea dinamicii microbiene cu modificările înregistrate în mod clinic de la nivel parodontal pentru a urmări influența pe care modificarea cantitativă a patogenilor parodontali o are asupra manifestărilor clinice parodontale.

6.2. Materiale și metode

Examinarea și diagnosticarea parodontală a pacienților s-a realizat după metodologia descrisă anterior.

Colectarea probelor de lichid crevicular a fost realizată înaintea examenului clinic. Probele de fluid crevicular au fost colectate cu ajutorul a șase conuri de hârtie sterile de dimetru standardizat manevrate cu pensa dentară sterilă înainte de a începe tratamentul chimioterapic (proba A) și la 21 de zile de la prima doză (proba B). După îndepărtarea lor de la nivel gingival, acestea au fost conservate în tuburi Eppendorf de 1,5 ml în soluție RNAlater până la momentul prelucrării.

Analiza de laborator a probelor a fost realizată prin Secvențiere masivă paralelă - gena codantă pentru ARN ribozomal 16S – Metagenomică, cu ajutorul kit-ului Illumina, utilizând Next Generation Sequencing.

6.3. Rezultate

Dintre cei 30 de pacienți, 18 sunt de sex masculin (60%) și 12 de sex feminin (40%) (Fig. 6.1), 27 dintre subiecți provenind din mediu urban, iar doar 3 din mediu rural (90% vs 10%) (Fig. 6.2).

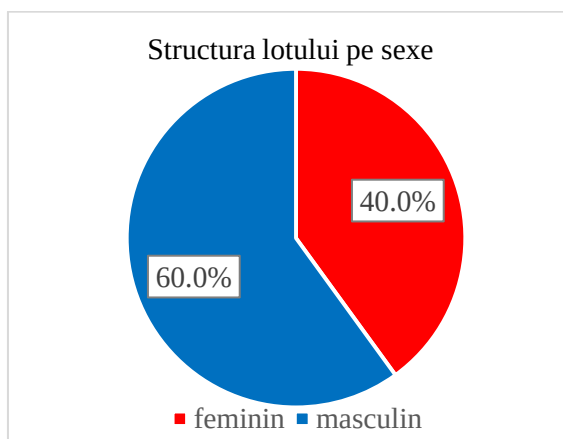


Fig. 6.1. Structura lot pe sexe

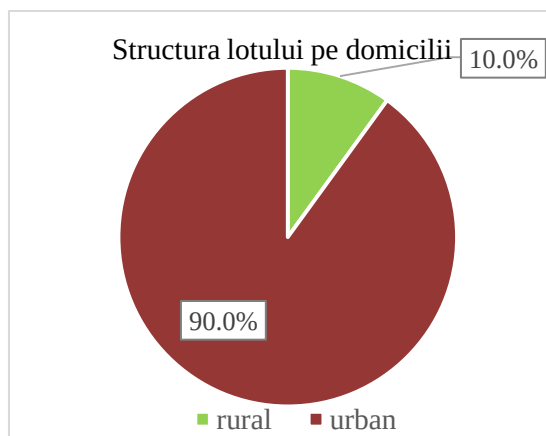


Fig. 6.2. Structură lot pe domiciliu

Diagnosticile oncologice pun în evidență un număr mai important de tumori maligne la nivelul colonului (transvers - 5 cazuri, descendent – 1 caz), hepatic (5 cazuri).

Corelat cu agentul de chimioterapie administrat, indicele de placă Silness și Loe nu s-a modificat în mod semnificativ. La analiza indicelui de tartru, am observat creșterea acestuia după chimioterapie la tratamentul cu cisplatin și oxaliplatin.

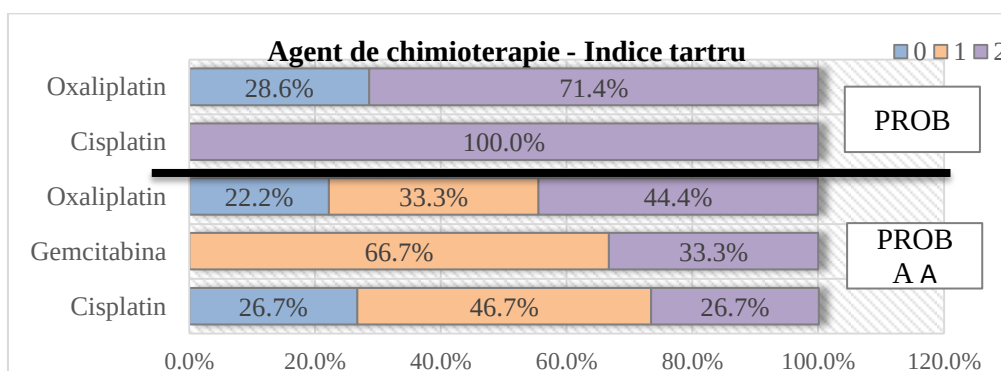


Fig. 6.3. Modificarea valorilor indicelui de tartru în funcție de agentul chimioterapie

Cele mai mari diferențe dintre valorile medii ale adâncimii la sondaj A comparativ cu B au fost la nivelul 16 și 36 (Fig. 6.4.).

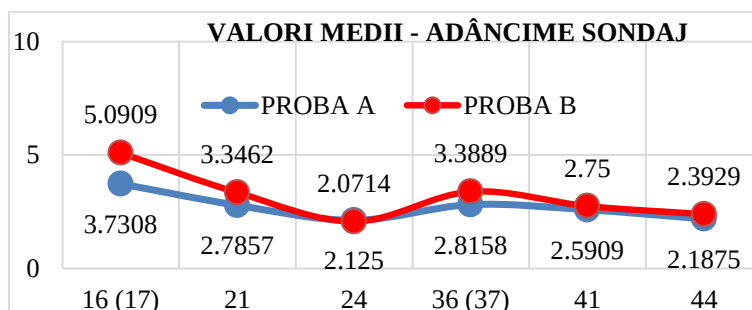


Fig. 6.4. Valori medii ale adâncimii la sondaj înainte (A) și după chimioterapie (B)

Procentul de adâncime la sondaj cuprins între 3 – 6 mm a crescut după începerea tratamentului chimioterapic (T1), observându-se o creștere de la 26,7% la 57,1% în cadrul tratamentului cu cisplatin și de la 55,6% la 71,4% în cadrul tratamentului cu oxaliplatin.

Valorile medii ale pierderii de atașament au marcat o creștere importantă la nivelul tuturor zonelor orale evaluate (Fig. 6.5.).

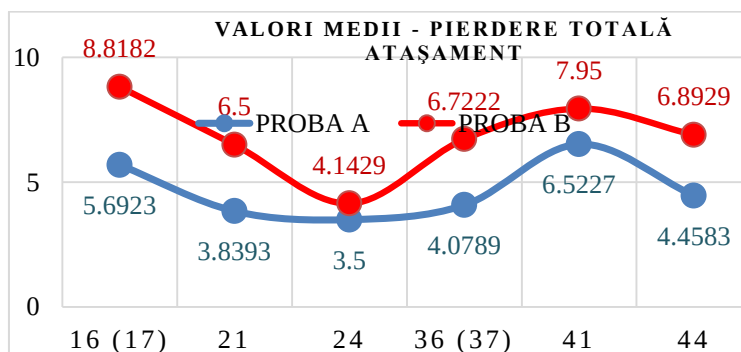


Fig. 6.5. Modificarea valorilor medii a pierderii totale de atașament per dinte Ramfjord înainte (T0 - Proba A) și după chimioterapie (T1 – Proba B)

Rezultatele la nivel de încrengătură au evidențiat următoarele grupuri majore bacteriene de la nivel subgingival din ambele probe: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria*, *Spirochaetes*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *Synergistete* și *Tenericutes*. Proba B a evidențiat o creștere procentuală semnificativă din punct de vedere statistic a grupului major *Bacteroidete*.

La nivel de ordin bacterian s-a observat o scădere procentuală mai importantă a *Xanthomonadalelor* (28,188% mediu în proba A vs 24,989% mediu în proba B), *Rhizobialelor* (15,722% A vs 10,1% B), *Pseudomonadalelor* (32,436% A vs 10% B). Doar scăderea cantitativă a *Rhizobialelor* a avut semnificație statistică ($p = 0,001$).

Ordinele bacteriene ale căror cantitate procentuală a crescut în proba B comparativ cu proba A sunt: *Bacteroidales* (14,409% vs 18,215%), *Lactobacilale* (5,07% vs 12,39%) și *Spirochaetale* (8,231% vs 15,65%). Creșterea *Bacteroidalelor*, bacterii frecvent întâlnite la nivel oral (înrudite cu *Porphyromonas spp*, *Tanarella spp*, *Prevotella spp*) este o creștere semnificativă statistic cu valoarea $p = 0,026$.

La nivel de familie bacteriană am observat o scădere ale următoarelor familii de bacterii: *Xanthomonadaceae* (28,14% vs 24,938%), *Phyllobacteriaceae* (14,7% vs 9,965%), *Porphyromonadaceae* (10,17% vs 6,284%), *Pseudomonadaceae* (32,406% vs 9,98%), *Staphylococcaceae* (4,88% vs sub pragul de determinare în proba B), *Campylobacteraceae* (3,37% vs nedeterminat în proba B) și *Leptotrichiaceae* (7,717% vs nedeterminat).

Familiiile bacteriene ale căror procent a crescut în proba B cuprind *Prevotellaceae* (7,891% vs 10,062%), *Streptococcaceae* (4,74% vs 9,094%), *Fusobacteriaceae* (4,46% vs 6,69), *Pasteurellaceae* (sub nivel de determinare vs 3,48%), *Flavobacteriaceae* (6,91% vs 14,09%) și *Spirochaetaceae* (8,23% vs 15,65%).

Genurile bacteriene care au marcat o scădere cantitativă procentuală după chimioterapie sunt expuse în tabelul 6.I.

Tabel 6.I. Modificarea procentuală a genurilor bacteriene înainte (T0) și după chimioterapie (T1)

Gen bacterian	% mediu Proba A	% mediu Proba B
<i>Phyllobacterium</i>	12,553	7,655
<i>Veillonella</i>	6,107	3,646
<i>Porphyromonas</i>	7,603	5,112
<i>Pseudomonas</i>	32,4	9,96
<i>Rhizobium</i>	2,02	nedetectabil
<i>Ochrobactrum</i>	1,955	nedetectabil
<i>Mesorhizobium</i>	9,06	nedetectabil
<i>Staphylococcus</i>	4,85	nedetectabil

Scăderea cantitativă în proba B a *Phyllobacterium* și *Veillonella* are semnificație statistică cu o valoare $p=0,00$ și, respectiv, $p=0,016$.

Tabel 6.II. Modificarea genurilor bacteriene posibil parodontopatogene înainte (A) și după chimioterapie (B)

Gen bacterian	% mediu Proba A	% mediu Proba B
<i>Prevotella</i>	9,417	13,584
<i>Streptococcus</i>	4,591	6,629
<i>Fusobacterium</i>	4,072	5,63
<i>Neisseria</i>	-	4,01
<i>Treponema</i>	7,762	15,65
<i>Capnocytophaga</i>	2,344	4,29
<i>Chryseobacterium</i>	15,035	18,03

Creșterea cantitativă a genului *Prevotella* este o creștere semnificativ statistică ($p=0,026$).

Per ansamblu, speciile bacteriene fără implicare patologică au avut tendința de scădere cantitativă la 21 de zile de la prima doză de chimioterapie (Tabel 6.III.).

Tabel 6.III. Diferențe procentuale specii nepatogene înainte (T0 – proba A) și după chimioterapie (T1 – Proba B)

Specie bacteriană	% mediu Proba A	% mediu Proba B
<i>Stenotrophomonas retroflexus</i>	11,309	7,472
<i>Stenotrophomonas chelatiphaga</i>	3,675	2,766
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,1	3,34
<i>Phyllobacterium brassicacearum</i>	3,126	2,36
<i>Stenotrophomonas pavanii</i>	2,333	1,71
<i>Sphingobacterium bambusae</i>	2,51	2,22
<i>Veillonella dispar</i>	2,43	1,87

Dintre speciile bacteriene care pot fi implicate în evoluția și progresia bolii parodontale, o importantă parte au crescut procentual după chimioterapie, cu excepția *Porphyromonas gingivalis* care a manifestat o ușoară scădere procentuală (7,1% vs 6,44%) și *Prevotella intermedia* (4,49% vs 2,74%). Speciile bacteriene parodontopatogene care au crescut cantitativ în proba B sunt prezentate în tabelul 6.IV.

Tabel 6.IV. Diferențe procentuale specii parodontopatogene înainte (T0 – Proba A) și după chimioterapie (T1 – Proba B)

Specie bacteriană	% mediu Proba A	% mediu Proba B
<i>Prevotella tannerae</i>	2,477	5,425
<i>Streptococcus tigurinus</i>	1,82	3,45
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	2,73	2,95
<i>Fusobacterium naviforme</i>	2,19	3,97
<i>Prevotella multiformis</i>	1,62	6,47
<i>Treponema medium</i>	4,22	5,81

Administrarea de oxaliplatin a evidențiat creșterea procentului a mai multor specii bacteriene parodontopatogene comparativ cu pacienții la care s-a administrat cisplatin.

6.4. Discuții

Modificările clinice obținute în studiul de față subliniază diferențe majore la nivel parodontal între cele două momente la care s-a efectuat examenul clinic, la 21 de zile distanță între acestea. Gradul de afectare parodontală a fost în mod special evidențiat prin diferențele valorilor medii a adâncimii la sondaj și pierderii de atașament clinic.

Recent, boala parodontală este considerată mai degrabă o disbioză bacteriană de la nivel subgingival, interacțiunea cu gazda și modificările ce pot apărea în diverse cazuri promovând o viziune holistică asupra proceselor inflamatorii. Dezechilibrul de la nivel subgingival poate fi de natură imunitară, bacteriană saprofită, virală sau altele (Solomon et al., 2018).

În general a fost demonstrată prezența mai abundentă a unor genuri bacteriene la subiecți sănătoși în număr de opt (*Lautropia*, *Corynebacterium*, *Parvimonas*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Haemophilus*, *Capnocytophaga*, *Paludibacter*) și șase care sunt în asociere cu starea de boală parodontală (*Filifactor*, *Tannerella*, *Treponema*, *Porphyromonas*, *Aggregatibacter*, *Peptostreptococcus*) (Tsai et al., 2016). Creșterea *Bacteroidalelor*, bacterii frecvent întâlnite la nivel oral (înrudite cu *Porphyromonas spp*, *Tanerella spp*, *Prevotella spp*) (Dewhirst, 2010) a fost o creștere cu semnificație statistică.

Genurile bacteriene *Prevotella*, *Fusobacterium* și *Treponema* au arătat creștere cantitativă importantă după chimioterapie la pacienții cu igienă necorespunzătoare, spre deosebire de genul *Porphyromonas* care a scăzut ușor.

Grupurile bacteriene care nu au implicare patologică au avut tendința pronunțată de scădere în favoarea celor parodontopatogene. *Porphyromonas gingivalis* este un patogen bine cunoscut ca fiind implicat în etiopatogenia bolii parodontale, fiind asociat cu un status de igienă deficitar și punși parodontale mai mari de 3 mm (McNabb et al., 1992). Sângerarea la sondaj și prezența plăcii bacteriene este asociată nu numai cu prezența în cantități mai mari a *P. gingivalis*, ci și a *P. intermedia* (Cortellini, Pini-Prato și Tonetti, 1994) care poate fi asociat cu creșterea procentuală a genului *Prevotella* din studiul de față și corelat cu igiena necorespunzătoare.

6.5. Concluzii

1. Administrarea de medicamente chimioterapice duce la modificarea microbiomului subgingival prin scăderea claselor bacteriene comensale, nepatogene (*Xanthomonada*, *Phyllobacterium*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*) și mărirea cantitativă a genurilor patogene, în mod special *Treponema*, *Prevotella*, *Fusobacterium* și *Capnocytophaga*. Chimioterapia poate avea un efect inhibitor pentru unele dintre bacteriile asociate parodontopatiilor (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*) și propice

dezvoltării altora (*Prevotella tannerae*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium naviforme*, *Prevotella multiformis* și *Treponema medium*).

2. Modificarea microbiomului în favoarea claselor bacteriene patogene a fost mai de amplasare la pacienții chimioterapizați cu adâncime mai mare la sondaj decât la cei cu adâncimi mici, adâncimea punții având un rol important în ce privește componența plăcii bacteriene subgingivale.

3. Cunoașterea efectului chimioterapiei la nivel clinic parodontal și microbiologic subgingival oferă informații importante pentru conceperea unui tratament individualizat complet și complex parodontal, cu obținerea rezultatelor optime atât pe parcursul chimioterapiei, cât și pe termen lung.

CAPITOLUL 7. EVALUAREA EFECTELOR ORALE A DOUĂ PREPARATE (PE BAZĂ DE SUBSTANȚE ANTISEPTICE, ANTIMICROBIENE, ANTIFUNGICE) LA PACIENȚII CU CHIMIOTERAPIE ÎN CADRUL PATOLOGIEI ONCOLOGICE

7.1. Scopul studiului

Scopul studiului de față este de a evalua efectele pe care două produse pe bază de substanțe antiseptice, antimicrobiene și antifungice le au la nivelul cavității orale la pacienți din cursul chimioterapiei.

7.2. Materiale și metode

Examinarea și diagnosticarea parodontală a pacienților s-a realizat după metodologia descrisă anterior.

Pacienții au fost împărțiți aleatoriu în trei grupuri:

1. Grupul de control, care a inclus pacienți chimioterapizați cărora nu li s-a recomandat utilizarea nici unei substanțe active.
2. Grupul A care a cuprins pacienți chimioterpizați cărora li s-a recomandat utilizarea de Citrolin clătiri orale, de 3 ori pe zi
3. Grupul B ce a cuprins pacienți chimioterpizați cărora li s-a recomandat utilizarea badijonajului oral (ce conține metronidazole, nistatin si neomicina) realizat în farmacie de doua ori pe zi.

7.3. Rezultate

Studiul s-a realizat pe un lot de 50 de subiecți, cu vârstele cuprinse între 48 și 80 de ani în cadrul Clinicii de Oncologie a Spitalului Victoria, Iași.

Lotul de control care a cuprins un număr de 12 subiecți a reprezentat 24% în totalul de pacienți incluși în studiul de față. Loturile A și B au fost compuse din 22 și, respectiv, 16 pacienți care au folosit metode secundare de igienă orală (reprezentând 44% și 34% din numărul total).

Chimioterapicele administrate pacienților au cuprins cisplatin, oxaliplatin și gemcitabină, cea mai mare frecvență fiind de terapie anti-neoplazică cu cisplatin (n=26 subiecți, 52%), urmat de tratamentul cu oxalipatin (n=17 subiecți, 34%) și gemcitabină (n=7 subiecți, 14%) (Fig. 7.3).

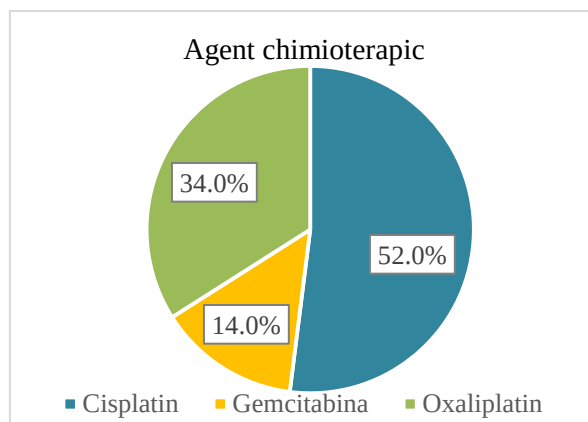


Fig. 7.1. Distribuția totală a subiecților în funcție de agentul chimioterapic

Prin evaluarea indicelui de placă Sillness și Loe am obținut că Lotul A care a utilizat clătiri cu cetrimid a prezentat valori medii mai mici ale indicelui de placă în T1 față de T0 (Tabel 7.I).

Tabel 7.I. Valorile indicelui de placă Sillness și Loe în lotul control, lotul A și lotul B

Indicele de placa Sillness & Loe	N	Media	Eroarea standard a mediei	Deviația standard	Min	Max
Momentul T0						
control	12	1.83833	.129228	.447657	1.000	2.400
lot A	22	1.78864	.086538	.405900	1.160	2.400
lot B	16	1.99688	.085502	.342008	1.160	2.400
Total	50	1.86720	.056545	.399837	1.000	2.400
Momentul T1						
control	12	2.0025	0.09289	0.32179	1.400	2.500
lot A	22	1.69682	0.0861	0.40384	1.000	2.200
lot B	16	2.055	0.08018	0.32073	1.330	2.400
Total	50	1.8848	0.05538	0.3916	1.000	2.500

Indicele de sângerare papilară a marcat o scădere a valorii medii pentru lotul A (T1=2.12 vs T0=2.28).

De asemeni, am obținut diferențe în ce privește indicele parodontal PDI prin creșterea valorilor medii în lotul control (T1=4.241 și T0=3.770) și scăderea lor în lotul A (T1=3.652 și T0=3.756) și B (T1=3.860 și T0=4.079).

Valorile medii ale adâncimii la sondaj au scăzut în grup A după utilizarea clătirilor orale cu Citrolin (T0=2.696 vs T1=2.552) comparativ cu lotul de control și grupul B unde valorile medii au crescut.

Rezultatele măsurătorilor pierderii de atașament clinic comparativ între cele trei grupuri au scos în evidență creșterea importantă a valorilor medii la lotul de control, acestea fiind 4.660mm în T0 și 5.844mm în T1. Pe de altă parte, loturile A și B au manifestat scăderea pierderii de atașament de la momentul T0 și până la momentul T1 (lot A: T0=4.316 și T1=4.155; lot B: T0=4.333 și T1=4.239).

Testul t pentru eșantioane perechi a evidențiat semnificație statistică a îmbunătățirilor pentru grupul A și avansării bolii parodontale lotului de control.

Tabel 7.II. Analiza semnificației statistice pentru lotul A între T0 și T1

INDICI ANALIZAȚI	Lot A T0 – T1		
	Diferența medie	t	p
Indicele de placa Sillness & Loe	.091818	2.358	.028, SS
Indice PDI mediu	.104091	2.097	.048, SS
Indice sângerare papilară PBI	.165000	3.578	.002, SS
Mobilitate dentară mediu	-.045000	-1.821	.083, NS
Adâncime sondaj mediu	.144636	4.661	.000, SS
Pierdere atașament mediu	.161318	3.409	.003, SS

Tabel 7.III. Analiza semnificației statistice pentru lotul de control între T0 și T1

INDICI ANALIZAȚI	Lot - nici un produs utilizat T0 – T1		
	Diferența medie	t	p
Indicele de placa Sillness & Loe	-.164167	-2.680	.021, SS
Indice PDI mediu	-.471667	-4.513	.001, SS
Indice sângerare papilară PBI	-.300833	-7.473	.000, SS
Mobilitate dentară mediu	-.080000	-1.948	.077, NS
Adâncime sondaj mediu	-.479167	-4.823	.001, SS
Pierdere atașament mediu	-1.183250	-3.467	.005, SS

7.4. Discuții

Am analizat în studiul de față modificările apărute între T0 și T1 luând în considerare tipul de chimioterapie și utilizarea apei de gură și a badijonajului oral. Grupul de control, indiferent de chimioterapie administrată, a prezentat o mărire a valorilor indicilor, adâncimii la sondaj și pierderii de atașament. Cele mai mari îmbunătățiri ale tuturor valorilor parametrilor orali, inclusiv adâncimea la sondaj și pierderea de atașament, s-au observat în cazul utilizării apei de gură cu cetrimid (Guerreiro-Tanomaru et al., 2014).

Utilizarea substanțelor antimicrobiene și antiseptice sunt eficiente în reducerea plăcii bacteriene și îmbunătățirea parametrilor țesuturilor parodontale (DePaola et al., 1989). Cetrimid, substanța activă din componența Citrolin, este un antiseptic compus din mai multe săruri cuaternare de amoniu, cu efect bactericid pe o gamă largă de bacterii gram pozitive și gram negative (Engebretsen et al., 2015).

Frecvența cea mai mare în studiul de față a fost a pacienților tratați cu cisplatin care a reprezentat mai mult de jumătate din numărul total de pacienți incluși și în jur de jumătate din fiecare lot de studiu. Este important de avut în vedere numărul ridicat de efecte secundare ale cisplatine citate în literatură (Urien, Lokiec, 2004; 384. Vermorken et al., 1984; Breglio et al., 2017), efecte secundare datorate citotoxicității mediate preponderent prin legături încrucișate ADN și producția de specii oxigen reactive (Breglio et al., 2017).

Modificarea valorilor indicelui de sângerare papilară prezintă o importanță deosebită deoarece deoarece pe parcursul chimioterapiei și odată cu instalarea modificărilor la nivel medular (Florea, Büsselberg, 2011), poate apărea și trombocitopenia care se traduce

la nivel oral prin tendința pronunțată a sângerărilor gingivale mai ales în condițiile unei boli parodontale pre-existente (Rapone et al., 2016).

Adâncime medie la sondaj obținută în rezultatele studiului au arătat diferențe considerabile între pacienții lotului de control și cei care au folosit substanțe antimicrobiene/antiseptice/antifungice. Cele mai mari îmbunătățiri le-am constatat în lotul care a folosit clătirile orale pe bază de cetrimid. Un mod de a explica aceste rezultate este deoarece concentrația salivară de cetrimid prezintă un grad de retenție orală mai ridicată decât clorhexidina imediat după efectuarea clătirii.

În absența igienei orale și a metodelor adjuvante de igienizare a cavității orale, pacienții tratați chimioterapic sunt predispuși la agravarea bolii parodontale prin mărirea parametrilor parodontali și în special indicele PDI, adâncimea la sondaj și pierderea de atașament.

7.5. Concluzii

1. Clătirea orală cu cetrimid s-a dovedit a fi cea mai eficientă metodă adjuvantă utilizată în acest studiu, oferind un grad mai bun de igienă orală și prevenind progresia bolii parodontale la pacienții tratați chimioterapic.

2. Studiul de față oferă o alternativă metodelor adjuvante de igienă orală utilizate în mod obișnuit, promovând igiena orală și prevenind evoluția manifestărilor orale și parodontale pe parcursul chimioterapiei.

CAPITOLUL 8. RECOMANDĂRI ȘI PROTOCOALE DE ÎNGRIJIRE STOMATOLOGICĂ A PACIENȚILOR ONCOLOGICI

Am împărțit recomandările și protocoalele de îngrijire stomatologică în trei categorii, în funcție de statusul oncologic al pacientului în relație cu administrarea tratamentului chimioterapic, după cum urmează :

1. Protocolul parodontal pre-chimioterapie
2. Protocol de tratament odonto-parodontal în cursul chimioterapiei
3. Protocolul de îngrijire post-chimioterapie

CAPITOLUL 10. CONCLUZII GENERALE

Studiile efectuate în această teză aduc informații noi despre legătura bidirecțională dintre boala parodontală și efectele chimioterapiei. Din rezultatele obținute reies informații importante, cu aplicabilitate practică, în ce privește tratamentul parodontal în context oncologic, având scopul de a minimaliza sau chiar induce absența efectelor orale și parodontale ale chimioterapiei:

1. Studiul de față demonstrează corelația administrării de chimioterapie cu mărirea cantității de placă bacteriană, modificarea patologică a aspectului clinic parodontal și creșterea valorilor parametrilor parodontali la pacienții chimioterapizați. Aceste efecte sunt amplificate de administrarea agenților anti-tumoralii de potențare a tratamentului cu medicamente chimioterapice uzuale.

2. Prezența chimioterapicelor la nivel salivar au potențialul de a agrava situația orală și reprezintă un motiv în plus pentru stabilirea unui protocol de tratament oral și parodontal cu caracter profilactic înaintea terapiei oncologice și dispensarizarea pacientului pe parcursul chimioterapiei.

3. Prezența medicamentelor chimioterapice la nivel parodontal duce la modificarea microbiomului subgingival prin scăderea claselor bacteriene comensale, nepatogene și mărirea cantitativă a genurilor patogene, în mod special *Treponema*, *Prevotella*, *Fusobacterium* și *Capnocytophaga*. Chimioterapia poate avea un efect inhibitor pentru unele dintre bacteriile asociate parodontopatiilor (*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*) și propice dezvoltării altora (*Prevotella tannerae*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium naviforme*, *Prevotella multififormis* și *Treponema medium*). Cunoașterea componentei microbiene parodontopatogene de la nivel subgingival oferă informații utile cu scopul conceperii unui tratament individualizat complet și complex parodontal, cu obținerea rezultatelor optime atât pe parcursul chimioterapiei, cât și pe termen lung.

4. Modificarea patologică a microbiomului subgingival este accentuată de o formă avansată a bolii parodontale la pacienții tratați chimioterapic; profunzimea mai mare a pungilor parodontale duce la accentuarea componentei microbiene parodontopatogene subgingivale, fapt care subliniază importanța tratamentului parodontal cu caracter profilactic, înaintea începerii chimioterapiei.

5. Clătirile orale cu cetrimid s-au dovedit eficiente în ce privește scăderea cantității de placă bacteriană, îmbunătățirea aspectului clinic și prevenția avansării bolii parodontale la pacienții aflați în cursul tratamentului chimioterapic. Acest preparat poate oferi o alternativă metodelor suplimentare de igienă orală recomandate în mod uzual.

6. Respectarea recomandărilor și protocolului de îngrijire orală a pacienților tratați chimioterapic expus în capitolul 8 vizează prevenirea și tratamentul atât a afecțiunilor de la nivel oral, cât și prevenția complicațiilor de la nivel sistemic care pot apărea pe parcursul chimioterapiei.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Tezuka, T., Hamada, C., Ishida, H., Ooshiro, M., Matsuoka, H., Kawasaki, S., Mishima, H., Maeda, K., Sakamoto, J. and Koda, K., 2013. Phase II clinical study of modified FOLFOX7 (intermittent oxaliplatin administration) plus bevacizumab in patients with unresectable metastatic colorectal cancer—CRAFT study. *Invest New Drug*, 31(5), pp.1321-1329.
2. Virtanen, E., Söder, B., Andersson, L.C., Meurman, J.H. and Söder, P.Ö., 2014. History of dental infections associates with cancer in periodontally healthy subjects: a 24-year follow-up study from Sweden. *Cancer*, 5(2), p.79.
3. Solomon, S.M., Matei, M., Badescu, A.C., Jelihovschi, I.G.O.R., Martu-Stefanache, A., Teusan, A.N.C.A., Martu, S. and Iancu, L.S., 2015. Evaluation of DNA extraction methods from saliva as a source of PCR-amplifiable genomic DNA. *Rev. Chim.(Bucharest)*, 67(12), pp.2101-3.
4. Chaveli-Lopez, B. (2014). Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*, pp.e81-90.
5. Tsai, C., Tang, C., Tan, T., Chen, K., Liao, K. and Liou, M. (2018). Subgingival microbiota in individuals with severe chronic periodontitis. *J Microbiol Immunol Infect*, 51(2), pp.226-234.
6. Dewhirst, F.E., Chen, T., Izard, J., Paster, B.J., Tanner, A.C., Yu, W.H., Lakshmanan, A. and Wade, W.G., 2010. The human oral microbiome. *J Bacteriol*, 192(19), pp.5002-5017.

7. McNabb, H., Mombelli, A., Gmür, R., Mathey-Dinç, S. and Lang, N.P., 1992. Periodontal pathogens in the shallow pockets of immigrants from developing countries. *Oral Microbiol Immunol*, 7(5), pp.267-272
8. Cortellini, P., Pini-Prato, G. and Tonetti, M., 1994. Periodontal regeneration of infrabony defects (V). Effect of oral hygiene on long-term stability. *J Clin Periodontol*, 21(9), pp.606-610.
9. DePaola, L.G., Overholser, C.D., Meiller, T.F., Minah, G.E. and Niehaus, C., 1989. Chemotherapeutic inhibition of supragingival dental plaque and gingivitis development. *J Clin Periodontol*, 16(5), pp.311-315.
10. Engebretsen, K.A., Hald, M., Johansen, J.D. and Thyssen, J.P., 2015. Allergic contact dermatitis caused by an antiseptic containing cetrimide. *Contact Dermatitis*, 72(1), pp.60-61.
11. Breglio, A.M., Rusheen, A.E., Shide, E.D., Fernandez, K.A., Spielbauer, K.K., McLachlin, K.M., Hall, M.D., Amable, L. and Cunningham, L.L., 2017. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nat Commun*, 8(1), p.1654.
12. Rapone, B., Nardi, G.M., Di Venere, D., Pettini, F., Grassi, F.R. and Corsalini, M., 2016. Oral hygiene in patients with oral cancer undergoing chemotherapy and/or radiotherapy after prosthesis rehabilitation: protocol proposal. *J Oral Implantol*, 9(Suppl 1/2016 to N 4/2016), p.90.
13. Urien, S. and Lokiec, F., 2004. Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*, 57(6), pp.756-763.
14. Breglio, A.M., Rusheen, A.E., Shide, E.D., Fernandez, K.A., Spielbauer, K.K., McLachlin, K.M., Hall, M.D., Amable, L. and Cunningham, L.L., 2017. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nat Commun*, 8(1), p.1654.
15. Guerreiro-Tanomaru, J.M., Nascimento, C.A., Faria-Júnior, N.B., Graeff, M.S.Z., Watanabe, E. and Tanomaru-Filho, M., 2014. Antibiofilm activity of irrigating solutions associated with cetrimide. Confocal laser scanning microscopy. *Int Endod J*, 47(11), pp.1058-1063.
16. Sforza, N.M., Rimondini, L., Di Menna, F. and Camorali, C., 2000. Plaque removal by worn toothbrush. *J Clin Periodontol*, 27(3), pp.212-216.
17. Richardson, D.L., Backes, F.J., Seamon, L.G., Zanagnolo, V., O'Malley, D.M., Cohn, D.E., Fowler, J.M. and Copeland, L.J., 2008. Combination gemcitabine, platinum, and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 111(3), pp.461-466.
18. Gift, A., Shende, C., Inscore, F.E., Maksymiuk, P. and Farquharson, S., 2004, March. Five-minute analysis of chemotherapy drugs and metabolites in saliva: evaluating dosage. *Smart Medical and Biomedical Sensor Technology*(Vol. 5261, pp. 135-141). International Society for Optics and Photonics.
19. Wang, X., Au-Yeung, S.C. and Ho, Y.P., 2007. Pharmacokinetics and tissue distribution of novel traditional Chinese medicine-platinum anticancer agents in rats. *J Inorg Biochem*, 101(6), pp.909-917.

20. Vermorken, J.B., Klein, I., Hart, A.A., Gall, H.E. and Pinedo, H.M., 1984. Pharmacokinetics of free and total platinum species after short-term infusion of cisplatin. *Cancer Treat Rep*, 68(3), pp.505-513.
21. Korst, A.E., Van der Sterre, M.L., Gall, H.E., Fichtinger-Schepman, A.M., Vermorken, J.B. and Van Der Vijgh, W.J., 1998. Influence of amifostine on the pharmacokinetics of cisplatin in cancer patients. *Clin Cancer Res*, 4(2), pp.331-336.
22. Bonetti, A., Franceschi, T., Apostoli, P., Messori, A., Sperotto, L., Cetto, G.L., Molino, A. and Leone, R., 1995. Cisplatin pharmacokinetics using a five-day schedule during repeated courses of chemotherapy in germ cell tumors. *Ther Drug Monit*, 17(1), pp.25-32.
23. Urien, S. and Lokiec, F., 2004. Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*, 57(6), pp.756-763.
24. Burris, H.3., Moore, M.J., Andersen, J., Green, M.R., Rothenberg, M.L., Modiano, M.R., Christine Cripps, M., Portenoy, R.K., Storniolo, A.M. and Tarassoff, P., 1997. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol*, 15(6), pp.2403-2413.
25. Sandler, A. and Ettinger, D.S., 1999. Gemcitabine: single-agent and combination therapy in non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 4(3), pp.241-251.
26. Shelley, M.D., Jones, G., Cleves, A., Wilt, T.J., Mason, M.D. and Kynaston, H.G., 2012. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int*, 109(4), pp.496-505.
27. Kroep, J.R., Giaccone, G., Tolis, C., Voorn, D.A., Loves, W.J.P., Van Groeningen, C.J., Pinedo, H.M. and Peters, G.J., 2000. Sequence dependent effect of paclitaxel on gemcitabine metabolism in relation to cell cycle and cytotoxicity in non-small-cell lung cancer cell lines. *Br J Cancer*, 83(8), p.1069.
28. Massari, C., Brienza, S., Rotarski, M., Gastiaburu, J., Misset, J.L., Cupissol, D., Alafaci, E., Dutertre-Catella, H. and Bastian, G., 2000. Pharmacokinetics of oxaliplatin in patients with normal versus impaired renal function. *Cancer Chemother Pharmacol*, 45(2), pp.157-164.
29. Sonis, S.T., 1998. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol*, 34(1), pp.39-43.
30. Wilkes, J.D., 1998, October. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. In *Seminars in oncology* (Vol. 25, No. 5, pp. 538-551).
31. Epstein, J.B., Thariat, J., Bensadoun, R.J., Barasch, A., Murphy, B.A., Kolnick, L., Popplewell, L. and Maghami, E., 2012. Oral complications of cancer and cancer therapy: from cancer treatment to survivorship. *CA Cancer J Clin*, 62(6), pp.400-422.
32. Epstein, J., Güneri, P. and Barasch, A. (2014). Appropriate and necessary oral care for people with cancer: guidance to obtain the right oral and dental care at the right time. *Support Care Cancer*, 22(7), pp.1981-1988.

33. Lim, S., Kil, T.J., Kim, H.R., Han, S. and Rha, S.Y., 2014. A case of gingival candidiasis with bone destruction on gastric cancer patient receiving cytotoxic chemotherapy. *Case reports in oncological medicine*, 2014.
34. Agranovich, A., McGahan, C.E. and Gurjal, A., 2008. Long-term survivorship of esophageal cancer patients treated with radical intent. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(4), pp.393-398.