

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT
CERCETĂRI CLINICE ASUPRA
MUCOZITEI ORALE INDUSE DE
RADIOCHIMIOTERAPIA
CONCOMITENTĂ ȘI EVALUAREA
CALITĂȚII VIETII ÎN CAZUL
PACIENȚILOR ONCOLOGICI ORL

Doctorand,

Jicman M. Daniela (Stan)

Conducător științific,

Profesor universitar doctor habilitat Tatu Alin-Laurențiu

Seria M: Medicină nr. 40

GALAȚI

2025

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**CERCETĂRI CLINICE ASUPRA MCOZITEI ORALE INDUSE DE RADIOCHIMIOTERAPIA
CONCOMITENTĂ ȘI EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII ÎN CAZUL PACIENȚILOR
ONCOLOGICI ORL**

Doctorand

Jicman M. Daniela (Stan)

Președinte,

Prof. Univ.dr. habil. Matei Mădălina-Nicoleta

Conducător științific,

Prof.univ.dr. habil. Tatu Alin-Laurențiu

Referenți științifici:

Prof.univ.dr.habil.Hanăroșie Răzvan

Prof.univ.dr.habil. Rebegea Laura-Florentina

Conf.univ.dr.habil.Mogoantă Carmen-Aurelia

Seria Medicină M: Nr. 40

GALAȚI

2025

Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:

Domeniul fundamental ȘTIINȚE INGINEREȘTI

- Seria I 1: **Biotehnologii**
- Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
- Seria I 3: **Inginerie electrică**
- Seria I 4: **Inginerie industrială**
- Seria I 5: **Ingineria materialelor**
- Seria I 6: **Inginerie mecanică**
- Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
- Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
- Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE SOCIALE

- Seria E 1: **Economie**
- Seria E 2: **Management**
- Seria E 3: **Marketing**
- Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**
- Seria SJ: **Drept**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE UMANISTE

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
- Seria U 2: **Filologie- Română**
- Seria U 3: **Istorie**
- Seria U 4: **Filologie - Franceză**

Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINȚE ALE NATURII

- Seria C: **Chimie**

Domeniul fundamental ȘTIINȚE BIOMEDICALE

- Seria M: **Medicină**
- Seria F: **Farmacie**

Cuprins

Abrevieri.....**Error! Bookmark not defined.**

PARTEA GENERALĂ.....**Error! Bookmark not defined.**

CAPITOLUL 1. Perspective generale asupra oncologiei capului și gâtului**Error! Bookmark not defined.**

1.1. Epidemiologia, factorii de risc și localizările tumorilor ORL**Error! Bookmark not defined.**

1.2. Diagnosticarea cancerelor ORL – noțiuni generale**Error! Bookmark not defined.**

1.3. Tratamentul cancerelor ORL – radiochimioterapia concomitentă**Error! Bookmark not defined.**

Capitolul II. Considerații generale asupra mucozitei orale**Error! Bookmark not defined.**

2.1. Biopatologia mucozitei orale.....**Error! Bookmark not defined.**

2.2. Managementul mucozitei orale.....**Error! Bookmark not defined.**

2.3. Mierea de albine și clorhexidina în prevenirea și tratarea mucozitei orale în cancerle ORL.....**Error! Bookmark not defined.**

Capitolul III. Evaluarea calității vieții pacienților ORL...**Error! Bookmark not defined.**

3.1. Instrumente utilizate pentru evaluarea calității vieții la pacienții oncologici ORL**Error! Bookmark not defined.**

3.2. Perspective viitoare privind evaluarea calității vieții pacienților oncologici ORL**Error! Bookmark not defined.**

3.3. Implicații psihologice și psiho-sociale ale tratamentului oncologic ORL.....**Error! Bookmark not defined.**

3.4. Strategii multidisciplinare în abordarea pacientului ORL cu mucozită**Error! Bookmark not defined.**

PARTEA SPECIALĂ.....**Error! Bookmark not defined.**

Capitolul IV. Introducere în evaluarea calității vieții la pacienții oncologici**Error! Bookmark not defined.**

4.1. Importanța evaluării calității vieții la pacienții oncologici...**Error! Bookmark not defined.**

4.2. Rolul chestionarelor standardizate în monitorizarea efectelor tratamentului.**Error! Bookmark not defined.**

4.3. Relevanța specifică a evaluării simptomelor și problemelor din zona capului și gâtului
.....**Error! Bookmark not defined.**

Capitolul V. Material și metodă.....**Error! Bookmark not defined.**

5.1. Lotul de pacienți și criteriile de selecție.....**Error! Bookmark not defined.**

5.2. Structura tezei.....**Error! Bookmark not defined.**

5.3. Metodologia de cercetare.....**Error! Bookmark not defined.**

5.4. Considerații etice.....**Error! Bookmark not defined.**

Capitolul VI. Datele vorbesc: cine sunt pacienții și ce îi afectează ?**Error! Bookmark not defined.**

6.1. Profilul socio-demografic al pacienților.....**Error! Bookmark not defined.**

6.2. Starea generală și condițiile de îngrijire.....**Error! Bookmark not defined.**

6.3. Caracteristicile tumorale și istoricul oncologic.....**Error! Bookmark not defined.**

6.4. Tratamente aplicate și evoluția acestora.....**Error! Bookmark not defined.**

6.5. Simptome acute și complicații legate de tratament**Error! Bookmark not defined.**

6.6. Toxicități hematologice, metabolice și sistemice...**Error! Bookmark not defined.**

6.7. Comorbidități cronice și funcționale.....**Error! Bookmark not defined.**

6.8. Distres psihologic și aspecte psiho-sociale.....**Error! Bookmark not defined.**

6.9. Infecții și suprainfecții.....**Error! Bookmark not defined.**

6.10. Evaluarea calității vieții și simptome asociate mucozitei orale**Error! Bookmark not defined.**

Capitolul VII. Pacientul oncologic. Analiza multidimensională**Error! Bookmark not defined.**

7.1. Calitatea vieții la pacienții oncologici.....**Error! Bookmark not defined.**

7.2. Factori care agravează simptomele și severitatea bolii**Error! Bookmark not defined.**

7.3. Concluzii: Povești despre durere, curaj și speranță în lupta cu cancerul.....**Error! Bookmark not defined.**

Capitolul VIII. Mucozita orală. Cand, cum, cat?.....**Error! Bookmark not defined.**

8.1. Definiție și mecanisme patogenice ale mucozitei orale**Error! Bookmark not defined.**

8.2. Incidența și momentul apariției mucozitei orale....**Error! Bookmark not defined.**

8.3. Severitatea mucozitei orale: cât de grav poate deveni?**Error! Bookmark not defined.**

Capitolul IX. Impactul tratamentelor pentru mucozită orală asupra severității și evoluției simptomelor.....**Error! Bookmark not defined.**

9.1. Tratamentul mucozitei orale: opțiuni și mecanisme de acțiune**Error! Bookmark not defined.**

9.2. Designul cercetării.....**Error! Bookmark not defined.**

9.3. Momentul apariției mucozite orale în funcție de tratamentul aplicat**Error! Bookmark not defined.**

9.4. Interacțiunea dintre tratament și factorii clinici.....**Error! Bookmark not defined.**

9.5. Impactul stilului de viață asupra eficacității tratamentului...**Error! Bookmark not defined.**

CAPITOLUL X. Concluzii, implicații clinice și direcții de cercetare**Error! Bookmark not defined.**

10.1. Concluzii generale.....**Error! Bookmark not defined.**

10.2. Implicații clinice.....**Error! Bookmark not defined.**

10.3. Pot să aleg? – Limite și viitorul cercetării.....**Error! Bookmark not defined.**

Listă tabele.....**Error! Bookmark not defined.**

Listă figuri.....**Error! Bookmark not defined.**

Bibliografie.....**Error! Bookmark not defined.**

Anexe.....**Error! Bookmark not defined.**

*Mușumiri speciale doamnei profesor Rebegea Laura-Florentina și colectivului
Compartimentului Radioterapie și Internări de zi Radioterapie pentru sprijinul acordat în
monitorizarea pacienților*

Introducere

În ciuda progreselor remarcabile înregistrate în ultimele decenii în domeniul diagnosticării precoce și tratamentului oncologic, cancerul continuă să constituie o provocare majoră pentru sănătatea publică globală. În acest context, este esențială consolidarea unei abordări multidisciplinare, capabilă să integreze strategiile de prevenție, tratament și susținere psiho-socială în îngrijirea pacientului oncologic. Creșterea supraviețuirii globale și menținerea unei calități a vieții acceptabile constituie obiective majore ale medicinei oncologice moderne. Acestea impun dezvoltarea unor strategii terapeutice eficiente, personalizate și cu un profil de toxicitate cât mai redus, care să permită conservarea funcționalității organelor afectate și integrarea pacienților în viața cotidiană.

Oncologia a beneficiat în ultimele decenii de progrese semnificative comparativ cu alte specialități medicale, în special prin dezvoltarea agenților antineoplazici cu eficiență sporită și toxicitate relativ scăzută. Acești agenți au permis anticiparea, monitorizarea și adaptarea tratamentului oncologic în funcție de profilul pacientului, iar accentul se deplasează tot mai mult către formarea continuă a profesioniștilor din domeniu și implicarea pacientului în procesul decizional terapeutic.

Deși regiunea capului și gâtului reprezintă un segment anatomic relativ restrâns, ea adăpostește o complexitate funcțională excepțională, implicând funcții vitale precum respirația, fonatia, deglutiția și mimica facială. Tumorile maligne ale acestei regiuni sunt deosebit de variate din punct de vedere histologic și topografic, necesitând o abordare terapeutică multimodală.

Motivația alegerii temei acestei lucrări derivă din mai multe considerente clinice și epidemiologice: incidența tot mai ridicată a cancerelor ORL (otorinolaringologice sau cancerele de cap și gât) la nivel regional, inclusiv la pacienți tineri; potențialul curativ ridicat în cazul diagnosticării precoce; nivelul scăzut de educație sanitară în rândul populației generale; dificultățile colaborării interdisciplinare (medic de familie, stomatolog, oncolog, ORL-ist); și, nu în ultimul rând, nevoia identificării unor soluții terapeutice eficiente pentru toxicitățile acute asociate tratamentului oncologic, în special mucozita orală.

Mucozita orală(MO) indusă de radiochimioterapia concomitentă este una dintre cele mai severe și invalidante reacții adverse la pacienții oncologici ORL, afectând în mod semnificativ capacitatea de alimentație, comunicare și complianță terapeutică, contribuind astfel la degradarea accentuată a calității vieții. În ciuda diversității de produse recomandate în ghidurile internaționale, în prezent nu există un protocol standardizat și unanim acceptat pentru prevenirea și tratamentul acestei complicații. Alegerea unor produse care să nu interfereze cu tratamentul oncologic și care să fie, în același timp, eficiente și bine tolerate este o provocare permanentă.

În cadrul acestei cercetări, s-a optat pentru utilizarea a două produse cu profil favorabil de siguranță: mierea de salcâm – un produs natural, autohton, cu potențial antioxidant, antiinflamator și imunomodulator – și clorhexidina îmbogățită cu extract ecocertificat de mușețel și argilă specială, recunoscută pentru proprietățile sale antiseptice și antifungice. Deși mierea de albine este inclusă în unele protocoale internaționale, utilizarea mierii de salcâm și a clorhexidinei cu extract de mușețel și argilă specială în acest context terapeutic rămâne insuficient studiată, în special în România, ceea ce conferă originalitate demersului de față.

Ipotezele de cercetare formulate pornesc de la următoarele premise:

Mucozita orală, fiind o consecință directă a radiochimioterapiei concomitente, ar putea beneficia de efectele bioactive ale mierii de salcâm, prin proprietățile sale antioxidante, antiinflamatoare și regenerative;

Clorhexidina, în concentrație de 0,12% îmbogățită cu extract de mușețel și argilă, poate preveni sau atenua severitatea mucozitei orale prin acțiunea sa antiseptică și antifungică, în special împotriva infecțiilor cu *Candida albicans*;

Evaluarea calității vieții pacienților prin instrumente validate și specifice poate furniza informații valoroase privind impactul tratamentului oncologic și al toxicităților asociate asupra funcționalității și stării psihologice a pacienților.

Scopul general al studiului constă în analiza eficienței acestor două produse în prevenirea și reducerea mucozitei orale, precum și în evaluarea impactului acesteia asupra calității vieții pacienților oncologici ORL, supuși radiochimioterapiei concomitente.

Obiectivele specifice ale cercetării includ:

- Identificarea localizărilor tumorale și a incidenței acestora în cadrul unui lot reprezentativ de pacienți;
- Evaluarea schemelor terapeutice aplicate și a toxicităților post-tratament, cu accent pe mucozita orală;
- Aplicarea de chestionare validate (H&N43) pentru analiza calității vieții pe parcursul tratamentului;

- Compararea eficienței mierii de salcâm și a clorhexidinei în concentrație 0,12% cu extract ecocertificat de mușețel și argilă specială în prevenirea și reducerea gradului de mucozită orală;
- Corelarea datelor obținute cu rezultatele din literatura de specialitate;
- Identificarea unor potențiale particularități clinice în lotul studiat, în ciuda respectării protocoalelor standardizate.

În vederea realizării acestui demers, studiul a fost realizat pe un lot de 126 pacienți diagnosticați cu tumori maligne ORL, selectați pe baza unor criterii riguroase de includere și excludere. Pacienții au fost repartizați aleatoriu în trei brațe terapeutice: unul a primit miere de salcâm și vitamina A uleioasă, altul clorhexidină în concentrație 0,12% cu vitamina A uleioasă, iar brațul martor-de control a beneficiat de tratamentul standard local (vitamina A uleioasă). Produsele au fost administrate pe durata radiochimioterapiei, iar evaluarea pacienților s-a realizat săptămânal, prin examinare clinică și completarea chestionarelor de calitate a vieții. Datele astfel colectate au fost introduse într-o bază de date și prelucrate statistic.

Rezultatele preliminare sugerează că niciun produs nu a reușit să prevină complet apariția mucozitei, înregistrându-se astfel grade reduse de severitate, cu excepția unui singur caz în brațul cu miere, la un pacient cu leucopenie severă. Mierea de salcâm cu vitamina A s-a dovedit a întârzia debutul mucozitei orale, cu un vârf de incidență în săptămânile 4–5. Pe durata studiului s-a constatat o deteriorare semnificativă a calității vieții, în special în ceea ce privește funcțiile de alimentație, vorbire și deglutiție, corelată cu leziunile de mucozită, xerostomie și alte toxicități.

Studiul are limite metodologice legate de desfășurarea într-un singur centru, numărul relativ redus de pacienți per braț terapeutic și administrarea concomitentă a altor medicații (antiinflamatorii, antialgice), care pot influența evaluarea efectelor produselor studiate. Aceste aspecte justifică necesitatea unor cercetări viitoare, extinse, multicentrice, care să evalueze și alte tipuri de produse – naturale sau de sinteză – pentru managementul mucozitei orale.

Toate procedurile incluse în studiul de față au fost realizate cu respectarea principiilor etice internaționale, în conformitate cu Declarația de la Helsinki. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Galați (nr. 29740/27.12.2021) și de Comisia de Etică a Colegiului Medicilor Galați (nr. 47/13.01.2022).

1.NOȚIUNI GENERALE ASUPRA CANCERELOR DE CAP ȘI GÂT

În lucrare sunt sintetizate noțiunile esențiale despre cancerul capului și gâtului (ORL), o grupă heterogenă de tumori predominant scuamoase, cu incidență și mortalitate în creștere la

nivel global și impact semnificativ și în România. Sunt detaliate distribuția pe localizări (cavitate orală, faringe, laringe, sinonazal, glande salivare, tiroidă), particularitățile clinico-biologice și aportul clasificării OMS (ed. a V-a) în rafinarea subtipajului imunohistochimic și molecular. Capitolul epidemiologic și al factorilor de risc subliniază rolul major, adesea sinergic, al consumului de tutun și alcool, etiologia virală (HPV pentru orofaringe, EBV pentru nazofaringe), expunerile ocupaționale, igiena orală precară și unele predispoziții genetice, explicând variațiile geografice și pe grupe de vârstă, inclusiv creșterea incidenței la tineri în cancerul orofaringian HPV-pozitiv.

Secțiunea dedicată diagnosticului prezintă algoritmul integrat clinic–endoscopic–imagistic–histopatologic: examinarea ORL și endoscopia cu biopsie sunt standardul pentru confirmare și fenotipare; CT cu contrast și IRM delimitează extensia loco-regională, ecografia cervicală și FNA cresc acuratețea stadializării nodale, iar PET-CT are rol în boala avansată, metastaze sau sediu primar necunoscut. Stadializarea TNM (AJCC/UICC, ed. a 8-a) introduce elemente specifice pentru tumori HPV-pozitive și glande salivare, cu impact terapeutic și prognostic.

În tratament, lucrarea focalizează pe radiochimioterapia concomitentă (CRT) ca standard curativ pentru formele local avansate și pentru adjuvanță în prezența factorilor de risc înalt. Cisplatina rămâne agentul radiosensibilizant de referință (regim săptămânal 30–40 mg/m² sau tri-săptămânal 100 mg/m²), administrată concomitent cu RT fracționată 66–72 Gy; beneficiile de control loco-regional și supraviețuire sunt contrabalansate de o toxicitate importantă (mucozită, disfagie, xerostomie, hematologică, nefro/ototoxicitate), parțial atenuată prin IMRT/IGRT. Sunt discutate indicațiile postoperatorii, rolul selecției stricte a pacienților, alternativele la cisplatină (carboplatină, 5-FU, taxani, cetuximab în situații selecționate) și rezultatele trialurilor cheie (EORTC/RTOG, RTOG 91-11, RTOG 1016, De-ESCALaTE).

În fine, sunt conturate direcții emergente cu relevanță clinică: radioterapie adaptativă, ghidare imagistică zilnică, imunoterapia anti-PD-1/PD-L1 în boala recidivată/metastatică și radio-enhancing cu nanoparticule, precum și contribuții de cercetare naționale (planificare adaptativă asistată de inteligență artificială, biomarkeri salivari). Lucrarea propune astfel o sinteză actuală, orientată spre practică, a prevenției, diagnosticului și terapiei multimodale în oncologia ORL.

2.CONSIDERAȚII GENERALE ASUPRA MUCOZITEI ORALE

Capitolul 2 sintetizează fundamentul biologic, evaluarea și conduita terapeutică a mucozitei orale (MO) la pacienții cu cancere ORL tratați prin radiochimioterapie concomitentă.

Biopatologia este prezentată în paradigma în cinci faze (inițiere, reglarea ascendentă a semnalizării, amplificare, ulceratie, vindecare), în care lezarea directă a ADN-ului și stresul oxidativ declanșează cascade proinflamatorii mediate de NF-κB, citokine (TNF-α, IL-1β, IL-6), COX-2 și MMP-uri, cu disrupția matricei și apariția ulcerelor acoperite de pseudomembrană și colonizate microbian. Sunt subliniate particularitățile MO radioinduse (relația doză-răspuns, delimitarea la câmpul de iradiere, severitate crescută în regimuri accelerate), rolul microbiomului în întreținerea inflamației, precum și susceptibilitatea individuală determinată genetic, imunologic și nutrițional. Impactul clinic este major—durere intensă, disfagie, malnutriție, întreruperi de tratament—cu consecințe prognostice și economice relevante.

Managementul este conceput multimodal și personalizat, combinând prevenția preterapeutică (evaluare stomatologică, igienă orală riguroasă), monitorizarea standardizată a severității (OMS, CTCAE, OMAS) și tratamente suportive locale și sistemice. Se recomandă clătiri blânde fără alcool, controlul durerii etapizat până la opioide în formele severe, anestezice topice pentru alimentație, suport nutrițional și hidratare cu adaptarea consistenței alimentelor, precum și implicarea unei echipe multidisciplinare. Sunt discutate opțiuni cu potențial trofic și antiinflamator (glutamină, palifermin în indicații selectate) și se nuanțează locul antisepticelor: clorhexidina nu este profilactic standard, dar poate fi utilă ca adjuvant în forme ulceroase suprainfectate.

Subcapitolul dedicat mierii și clorhexidinei rezumă mecanismele și dovezile clinice comparative. Mierea, prin proprietăți antioxidante, antiinflamatoare, antimicrobiene și cicatrizante, reduce severitatea și durata mucozitei și ameliorează calitatea vieții, cu eficiență mai pronunțată când este administrată profilactic. Clorhexidina 0,12% (inclusiv în formulări cu mușețel și argilă, pentru tolerabilitate și eliberare prelungită) poate întârzia debutul mucozitei și controla încărcătura microbiană în fazele precoce, dar nu previne consistent MO ca monoterapie. Datele sintetizate susțin o strategie pragmatică, secvențială sau combinată—miere ca agent profilactic/cicatrizant și clorhexidină ca antiseptic selectiv—integrată într-un protocol de îngrijire suportive care să protejeze complianța oncologică și rezultatele funcționale.

3.EVALUAREA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR ORL

Capitolul 3 plasează calitatea vieții în centrul evaluării terapeutice la pacienții cu cancer ORL, argumentând că valorile de supraviețuire și control tumoral trebuie completate de măsuri standardizate, sensibile la modificările funcționale și psiho-emoționale. Instrumentele EORTC QLQ-C30 și modulul specific pentru cap și gât (HN35, în tranziție către HN43) sunt prezentate

ca standarde validate internațional, capabile să surprindă funcțiile critice (vorbire, deglutiție, masticatie, respirație, gust/miros) și impactul social/emoțional al tratamentului. În studiul aplicat pe 126 de pacienți tratați prin radiochimioterapie concomitentă, scorurile QoL s-au degradat maximal în săptămânile 4–5, sincron cu vârful mucozitei orale, domeniile cel mai afectate fiind deglutiția, masticatia, gustul și salivarea, cu creșteri paralele ale durerii, oboselii, anxietății și insomniei. Utilizarea sistematică a chestionarului HN43 a permis corelarea fină între toxicități și declinul funcțional, sugerând utilitatea integrării scorurilor QoL în deciziile clinice curente (ajustări de doză, intensificare suport nutrițional/psihologic, temporizarea tratamentului).

Perspectiva metodologică se extinde către platforme ePRO și testări adaptative computerizate, care reduc povara raportării, oferă monitorizare în timp real și permit intervenții precoce. Standardizarea internațională și digitalizarea urmăririi QoL facilitează comparații inter-instituționale, dezvoltarea de ghiduri și o medicină orientată pe valoare. Concomitent, legătura dintre scorurile reduse de QoL la inițiere și supraviețuirea globală mai mică susține includerea sistematică a acestor indicatori în algoritmi de stratificare a riscului și de planificare a reabilitării (inclusiv telereabilitare pentru deglutiție, voce și suport psihologic).

Dimensiunea psiho-emoțională este tratată ca determinant major al rezultatului oncologic. Anxietatea, depresia, „scanxiety”, tulburările de somn și alterarea imaginii corporale apar frecvent după tratamente mutilante sau funcțional invalidante; acestea se corelează cu scăderea marcantă a scorurilor funcționale și sociale și pot compromite complianța, cu risc de întreruperi terapeutice. Screeningul sistematic (de exemplu HADS), psihoterapia cognitiv-comportamentală (inclusiv programe teled, precum BRIGHT), consilierea educațională pe termen lung (NUCAI) și intervențiile de reabilitare a imaginii corporale se dovedesc eficiente în reducerea distresului și în ameliorarea QoL, necesitând integrare precoce și continuă în traseul pacientului.

Abordarea multidisciplinară este prezentată ca infrastructură indispensabilă pentru protejarea calității vieții: oncologul și ORL-istul coordonează strategia terapeutică, stomatologul oncologic previne complicațiile orale, nutriționistul limitează malnutriția și menține aportul energetic, logopedul reabilitează funcția oro-faringiană, psihologul și specialistul în durere controlează suferința emoțională și nociceptivă. Coordonarea prin tumor boards și navigare de caz reduce întârzierile, scade severitatea mucozitei, spitalizările și întreruperile de tratament, cu beneficii directe asupra QoL.

În ansamblu, capitolul concluzionează că, în cancerle ORL, QoL este un determinant clinic și prognostic, nu un epifenomen. Măsurarea regulată, digitală și adaptativă a rezultatelor raportate de pacient, corelată cu managementul proactiv al mucozitei și cu intervenții psiho-sociale validate, susține continuitatea terapiei, crește aderența și optimizează recuperarea

funcțională. Rezultatele studiului propriu indică faptul că intervențiile suportive simple, accesibile și bine tolerate (precum mierea de salcâm sau clorhexidina în formule îmbunătățite), integrate într-un cadru multidisciplinar, pot atenua declinul QoL în fazele critice ale radiochimioterapiei și pot facilita revenirea la o viață cu sens și demnitate.

PARTE SPECIALA

1.Introducere în evaluarea calității vieții la pacienții oncologici

În contextul progreselor semnificative din oncologie, atenția cercetătorilor și a clinicienilor nu mai este orientată exclusiv către prelungirea supraviețuirii, ci și asupra modului în care pacienții trăiesc cu boala și tratamentele asociate acesteia. Astfel, conceptul de calitate a vieții a devenit un reper fundamental în evaluarea globală a îngrijirii oncologice.

Pacientul oncologic se confruntă nu doar cu o amenințare vitală, ci și cu o serie de dezechilibre fizice, emoționale și sociale care afectează profund viața de zi cu zi. În această lumină, evaluarea calității vieții (QoL) nu reprezintă un simplu demers teoretic, ci un instrument practic, necesar în înțelegerea experienței subiective a bolii și în ghidarea deciziilor terapeutice.

Acest capitol urmărește să fundamenteze importanța măsurării calității vieții la pacienții oncologici, evidențiind impactul multidimensional al bolii și al tratamentului, precum și rolul esențial al instrumentelor validate de evaluare în cercetare și practică clinică.

Importanța evaluării calității vieții la pacienții oncologici

În ultimele decenii, evaluarea calității vieții (Quality of Life – QoL) a devenit un element esențial în îngrijirea pacienților oncologici, completând criteriile tradiționale de eficiență ale tratamentului, cum ar fi supraviețuirea și controlul tumoral. În contextul oncologiei moderne, obiectivul nu mai este doar prelungirea duratei vieții, ci și menținerea sau îmbunătățirea calității acesteia, în ciuda toxicităților asociate tratamentelor agresive.

Pacienții oncologici se confruntă frecvent cu o povară fizică și psihologică accentuată, generată atât de boală, cât și de efectele secundare ale tratamentelor (radiochimioterapie, chirurgie, imunoterapie). Aceste efecte includ oboseala cronică, durerea, tulburările digestive, pierderea funcțiilor fiziologice, dar și anxietatea, depresia sau alterarea imaginii corporale. În acest context, măsurarea calității vieții devine un instrument indispensabil pentru înțelegerea impactului global al bolii asupra individului.

Importanța integrării QoL în practica clinică oncologică constă în mai multe aspecte:

- oferă informații complementare datelor clinice obiective;
- permite adaptarea tratamentului la nevoile pacientului;
- ajută la identificarea timpurie a complicațiilor;

- contribuie la creșterea complianței și a satisfacției față de actul medical;
- susține luarea deciziilor medicale centrate pe pacient.

De asemenea, datele privind calitatea vieții sunt valoroase în cercetarea clinică, fiind utilizate în studiile clinice pentru a compara eficiența terapiilor dincolo de parametrii biologici. Instrumentele standardizate de evaluare, precum chestionarele EORTC QLQ-C30 și modulele sale specifice, inclusiv QLQ-H&N43 (dedicat pacienților cu cancere ale regiunii capului și gâtului), oferă un cadru validat pentru măsurarea dimensiunilor funcționale, simptomatologiei și impactului psihosocial.

În concluzie, evaluarea calității vieții nu reprezintă doar o dimensiune subiectivă a îngrijirii, ci o componentă obiectivă și integrativă a practicii oncologice moderne, cu rol decisiv în personalizarea tratamentului și în îmbunătățirea prognosticului general al pacientului.

Rolul chestionarelor standardizate în monitorizarea efectelor tratamentului

În oncologie, tratamentele moderne – fie ele chirurgicale, chimioterapice, radioterapice sau combinații ale acestora – pot determina o varietate de reacții adverse care afectează profund starea generală a pacientului. De aceea, monitorizarea sistematică a efectelor tratamentului nu se limitează la parametrii biologici sau imagistici, ci presupune și evaluarea dimensiunilor subiective ale experienței oncologice.

Chestionarele standardizate de evaluare a calității vieții oferă o metodă validată, obiectivă și reproductibilă de cuantificare a simptomelor, funcționalității și bunăstării percepute de pacient. Aceste instrumente permit identificarea precoce a complicațiilor, ajustarea tratamentului în funcție de tolerabilitate și optimizarea suportului medical și psihosocial.

În plus, utilizarea lor consecventă facilitează comparabilitatea rezultatelor între pacienți, studii clinice și centre medicale, aducând valoare cercetării și ghidării deciziilor terapeutice. Un exemplu relevant în acest sens este chestionarul EORTC QLQ-H&N43, destinat pacienților cu tumori ale regiunii capului și gâtului, care investighează simptome specifice precum durerea orală, dificultățile de vorbire, gustul alterat sau disfagia.

Astfel, chestionarele standardizate nu doar completează tabloul clinic, ci îl îmbogățesc cu vocea pacientului, integrând-o în mod activ în procesul decizional medical.

1.3. Relevanța specifică a evaluării simptomelor și problemelor din zona capului și gâtului

Pacienții oncologici cu tumori localizate în regiunea capului și gâtului se confruntă cu provocări unice, care afectează funcții fundamentale precum vorbirea, masticția, înghițirea, respirația și comunicarea socială. Spre deosebire de alte tipuri de cancer, unde impactul tratamentului este uneori mai puțin vizibil, tumorile ORL (otorinolaringologice) și terapiile

asociate generează adesea efecte directe asupra imaginii corporale și a funcțiilor esențiale de relaționare.

Mucozita orală, durerea oro-faringiană, disfagia, pierderea gustului, trismusul sau secrețiile salivare alterate sunt doar câteva dintre simptomele cu impact major asupra calității vieții. Aceste simptome nu afectează doar confortul fizic, ci se răsfrâng și asupra nutriției, somnului, statusului psiho-emoțional și complianței la tratament.

Prin urmare, evaluarea detaliată și continuă a simptomelor specifice zonei capului și gâtului este esențială în cadrul planului terapeutic. Instrumentele de tip chestionar, precum EORTC QLQ-H&N43, permit cuantificarea gradului de disconfort și monitorizarea evoluției simptomelor în timp. Astfel, clinicienii pot adapta tratamentul și intervențiile de suport în mod personalizat, minimizând impactul negativ asupra funcționalității și bunăstării generale.

În acest context, integrarea evaluării simptomelor locale în rutina clinică nu este un lux, ci o necesitate, cu implicații directe asupra prognosticului, calității vieții și satisfacției pacientului.

Material și metodă

Prezentul capitol descrie structura studiului desfășurat, populația analizată, variabilele investigate și metodele utilizate pentru colectarea și analiza datelor. Scopul principal a fost investigarea impactului mucozitei orale induse de radiochimioterapia concomitentă asupra calității vieții pacienților oncologici cu tumori localizate în regiunea capului și gâtului. Pentru aceasta, a fost aplicat un protocol riguros de evaluare clinică, completat cu chestionare standardizate și analiză statistică adecvată.

Lotul de pacienți și criteriile de selecție

Studiul a fost realizat pe un lot de 126 de pacienți diagnosticați cu neoplazii ale regiunii capului și gâtului (ORL), monitorizați prospectiv pe durata a 9 săptămâni, în perioada desfășurării radiochimioterapie concomitente.

Obiectivul principal al cercetării a fost evaluarea evoluției mucozitei orale și a calității vieții la pacienții oncologici ORL, în contextul apariției complicațiilor asociate tratamentului radiochimioterapic, precum și analizarea eficienței a trei tipuri de tratamente topice aplicate pentru gestionarea acestei toxicități.

Toate procedurile de cercetare au fost efectuate în conformitate cu principiile Declarației de la Helsinki privind etica în studiile medicale pe subiecți umani. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” Galați, înregistrat cu nr. 29740/27.12.2021 și de Comisia de Etică a Colegiului Medicilor din Galați, nr. 47/13.01.2022.

Pacienții au fost selectați din cadrul secției de oncologie și radioterapie, în baza fișelor de observație clinică generală, a rezultatelor histopatologice și a rapoartelor de tratament. Includerea s-a realizat consecutiv, în funcție de eligibilitate, pentru a asigura reprezentativitatea și omogenitatea eșantionului.

Criterii de includere:

1. Diagnosticul histopatologic confirmat de neoplasm al regiunii ORL (carcinom scuamos, variante histologice asociate).
2. Inițierea și continuarea tratamentului oncologic prin radiochimioterapie concomitentă.
3. Vârsta mai mare sau egală de 18 ani, fără limită superioară.
4. Completarea consecventă a chestionarelor QLQ-H&N43 (evaluare săptămânală).
5. Disponibilitate pentru monitorizare clinică pe durata celor 9 săptămâni.
6. Date clinice documentate complet privind: insuficiența renală, toxicitatea hematologică (leucopenie, neutropenie, anemie, trombocitopenie), statusul psiho-emoțional (tulburări anxio-depresive, imagine corporală afectată, toxicitate financiară), comorbiditățile asociate (afecțiuni cardiovasculare, hepatice și pulmonare), statusul funcțional (scor ECOG), severitatea mucozitei orale (grad CTCAE), precum și evoluția simptomelor specifice (disfagie, durere, xerostomie, trismus), evaluată prin scorurile QLQ-H&N43.

Criterii de excludere:

7. Prezența unor alte tipuri de cancer în afara regiunii ORL (cancere sincrone sau metacrone).
8. Pacienți care nu au urmat un tratament radiochimioterapic complet sau care au beneficiat exclusiv de radioterapie, chimioterapie în monoterapie, tratament paliativ sau radioterapie curativă fără componentă sistemică.
9. Întreruperea tratamentului înainte de săptămâna 3, ceea ce compromite validitatea evaluării evolutive.
10. Prezența unor afecțiuni neurologice severe (ex. demență, boli neuro-degenerative) care pot influența percepția calității vieții în mod independent de tratament.
11. Tulburări psihiatrice majore (ex. schizofrenie, tulburare bipolară) diagnosticate anterior diagnosticului oncologic.
12. Refuzul de participare, lipsa consimțământului informat sau indisponibilitatea de a fi monitorizat complet în perioada analizată.
13. Pacienți cu diabet zaharat de tip I sau II, din cauza influenței independente asupra vindecării mucoaselor și răspunsului inflamator.

14. Pentru toți pacienții incluși în studiu au fost colectate date clinice, biologice și socio-demografice, alături de evaluări repetate săptămânal ale simptomelor orale și sistemice. Prin această selecție riguroasă s-a urmărit reducerea bias-ului de selecție și creșterea acurateții evaluării impactului tratamentului asupra calității vieții.

În cadrul acestei cercetări, au fost incluși 126 de pacienți oncologici cu localizări ORL, supuși radiochimioterapiei concomitente. Selectarea s-a realizat conform criteriilor stricte de includere și excludere, prezentate mai sus, pentru a asigura omogenitatea loturilor și validitatea rezultatelor. Pacienții au fost distribuiți aleatoriu în trei brațe terapeutice egale, fiecare conținând câte 42 de subiecți, în funcție de tratamentul topic aplicat pentru prevenirea și/sau managementul mucozitei orale.

Cele trei grupuri terapeutice, alcătuite din pacienți oncologici cu localizări ORL, au beneficiat de administrarea tratamentelor topice corespunzătoare începând cu prima zi a protocolului radiochimioterapic concomitent (CCRT), menținându-se pe întreaga durată a terapiei, care a variat în mod obișnuit între 7 și 8 săptămâni. Grupul de control a urmat același regim oncologic de bază. Pentru monitorizarea simptomatologiei și identificarea posibilelor toxicități asociate tratamentului, toți pacienții incluși în studiu au completat săptămânal un chestionar standardizat de evaluare a calității vieții (QLQ-H&N43), instrument validat pentru populația oncologică cu afecțiuni din sfera capului și gâtului.

Brațul 1 a beneficiat de tratament cu miere de albine de salcâm și vitamina A. Alegerea acestui produs s-a fundamentat pe proprietățile sale complexe – antiinflamatoare, antioxidante, epitelizante și imunomodulatoare – documentate în literatura de specialitate. Mierea de salcâm utilizată este un produs natural autohton, cu o compoziție chimică bogată în flavonoide, acizi grași și vitamine, care contribuie la regenerarea mucoasei lezate, reducerea durerii și accelerarea vindecării.

Mierea de salcâm utilizată în cadrul studiului a fost caracterizată printr-un set extins de analize de laborator, efectuate de instituții acreditate din Germania – Intertek Food Services GmbH și Eurofins GeneScan GmbH. Aceste investigații au avut ca obiectiv certificarea calității mierii și evaluarea conformității acesteia cu reglementările în vigoare ale Uniunii Europene, asigurând astfel validitatea utilizării sale într-un context terapeutic controlat.

Rezultatele au evidențiat următoarele:

Absența contaminanților chimici și antibiotici

Analizele LC-MS/MS nu au detectat urme de nitrofurani, sulfonamide, trimetoprim, nitroimidazoli, tetraciclone, macrolide, fluorochinolone, streptomicină, cloramfenicol sau amitraz.

Toate substanțele au fost sub limita de cuantificare (LOQ), respectând reglementările (CE) 470/2009 și (UE) 37/2010.

Absența pesticidelor și a reziduurilor de glifosat

Testele GC-MS și LC-MS/MS au confirmat lipsa reziduurilor detectabile de pesticide și glifosat, sub limitele prevăzute în Regulamentul (CE) 396/2005.

Parametri fizico-chimici conformi mierii pure de salcâm:

HMF: 2.5 mg/kg (mult sub limita de 40 mg/kg admisă).

Umiditate: 16.8%

Diastază: 16.4 DZ

pH: 4.0

Aciditate liberă: 11.3 mmol/kg

Invertază: 66.1 U/kg (în intervalul specific mierii naturale de salcâm)

Activitate beta-fructofuranozidază: nedetectabilă (confirmă lipsa siropurilor enzimatic)

Autenticitate confirmată prin analize izotopice și NMR:

Raportul $\delta^{13}\text{C}$ (fructoză - glucoză) este de -0.07‰, iar conținutul de zaharuri C4 este 0.00%, demonstrând absența adulterării cu siropuri industriale.

Profilul NMR corespunde tiparului specific mierii de salcâm, fără indicii de substituție sau amestec.

Compoziția zaharurilor:

Fructoză: 43.0 g/100g

Glucoză: 27.0 g/100g

Raport F/G: 1.59 (tipic mierii de salcâm)

Analiză palinologică și origine geografică:

Ponderea polenului de Robinia pseudoacacia este de 23% (pollen însoțitor), ceea ce permite denumirea „miere de salcâm” conform Directivei 2001/110/CE. Originea geografică a fost atribuită Europei de Sud-Est.

Absența materialului genetic modificat (GMO):

Testarea prin PCR în timp real pentru 13 secvențe transgenice (ex. MON863, 35S/NPTII, SYHTOH2, etc.) a fost negativă, sub limita de detecție de 0.01%.

Culoare: 1 mm pe scara Pfund, corespunzând categoriei „water white” – specifică mierii de salcâm de înaltă calitate.

În cadrul protocolului terapeutic, mierea de salcâm a fost administrată în flacoane sterile, de unică folosință, fiecare conținând 20 mg de produs. Regimul de administrare a fost standardizat pe întreaga durată a tratamentului radiochimioterapic. Astfel, în zilele lucrătoare (luni-vineri),

pacienții au primit câte un flacon înainte și câte un flacon imediat după fiecare ședință de radioterapie, cu durată de aproximativ 20 de minute. În zilele de weekend (sâmbătă și duminică), administrarea s-a realizat o dată pe zi, dimineața, înainte de consumul alimentelor, respectiv înainte de micul dejun. Această schemă a urmărit menținerea unei expuneri constante la compușii activi ai mierii, cu potențial efect antiinflamator, epitelizant și antimicrobian, pe întreaga perioadă a tratamentului.

Brațul 2 a primit clorhexidină cu extract ecocertificat de mușețel și argilă specială, în concentrație de 0,12% și vitamina A .

Această formulă inovatoare combină acțiunea antiseptică bine cunoscută a digluconatului de clorhexidină cu efectele antiinflamatoare și calmante ale mușețelului, precum și proprietățile absorbante și cicatrizante ale argilei. Preparatul a fost selectat pentru potențialul său de a reduce încărcătura microbiană locală, de a preveni suprainfecțiile (inclusiv cele cu *Candida albicans*) și de a limita extinderea leziunilor mucoase.

Clorhexidina, în formule de 250 ml cu o concentrație de 0,12%, a fost administrată după fiecare periaj dentar, de minimum două ori pe zi, conform protocolului de igienă orală standardizat. Administrarea s-a realizat prin clătirea cavității bucale cu un volum de 10 ml de soluție, timp de aproximativ un minut, fără înghițire ulterioară. Scopul utilizării regulate a clorhexidinei a fost reducerea încărcăturii microbiene orale și prevenirea suprainfecțiilor bacteriene în contextul radio-chimioterapiei concomitente, cunoscută pentru impactul său asupra mucoasei orale și riscul crescut de apariție a mucozitei.

Caracteristici și indicații

Această apă de gură este formulată pentru a susține igiena orală și sănătatea gingivală, având în compoziție o combinație activă de clorhexidină (0,12%), extract ecocertificat de mușețel și argilă specială. Formula oferă un efect antibacterian prelungit, contribuind la inhibarea formării plăcii bacteriene și la diminuarea sângerărilor gingivale. Este recomandată în special în cazul gingivitelor și în prevenția parodontozei, o afecțiune frecvent întâlnită care poate conduce la pierderea dinților dacă nu este gestionată corespunzător.

Clorhexidina, recunoscută pentru efectele sale bactericide și bacteriostatice asupra unei game largi de bacterii gram-pozitive, gram-negative și fungi, acționează prin inhibarea multiplicării bacteriene și distrugerea coloniilor existente în zonele inflamate. Concentrația aleasă (0,12%) este optimă pentru menținerea eficienței antiseptice și pentru reducerea riscului de pigmentare a dinților. Totuși, în utilizări prelungite, poate apărea colorarea temporară a smalțului, motiv pentru care este recomandată o pauză după trei săptămâni de utilizare.

Extractul ecologic de mușețel are acțiune antimicrobiană și antiinflamatoare, fiind benefic în ameliorarea disconfortului gingival, iar argila conținută – bogată în oligoelemente precum fier, calciu, magneziu, cupru și zinc – are efect remineralizant și astringent, întărind structura gingiilor.

Produsul este indicat pentru utilizare zilnică timp de cel mult șase luni, în funcție de afecțiunea tratată. Testările clinice efectuate într-un centru universitar de specialitate au demonstrat eficiența sa în reducerea sângerărilor gingivale și ameliorarea simptomelor parodontale în cazul pacienților cu forme cronice de parodontită marginală.

Se utilizează prin clătirea gurii cu 10 ml de soluție timp de aproximativ un minut, fără a se înghiți. Efectele secundare pot include modificări tranzitorii ale gustului sau senzații de arsură la nivel lingual, ce tind să se atenueze cu utilizările repetate.

Produsul completează optim o rutină riguroasă de igienă orală și este eficient inclusiv ca adjuvant în tratamentele stomatologice specifice afecțiunilor gingivale.

Brațul 3, considerat grup de control, a fost tratat cu vitamina A uleioasă administrată topic, conform indicațiilor medicale curente. Vitamina A este frecvent utilizată în practica oncologică pentru întreținerea integrității epiteliale și susținerea proceselor de regenerare. Deși este considerată un tratament standard de suport în cazurile de mucozită ușoară, eficiența sa ca monoterapie în cazuri moderate sau severe este încă subiect de cercetare.

Vitamina A – Picături orale (acetat de retinol 20 mg/ml)

Vitamina A, sub formă de acetat de retinol, este o substanță liposolubilă esențială pentru o serie de procese biologice fundamentale, printre care funcționarea retinei, dezvoltarea țesuturilor epiteliale, maturarea celulară, funcția de reproducere, imunitatea și creșterea osoasă. Administrarea sa sub formă de picături orale este destinată prevenirii și tratamentului hipovitaminozelor A, în special în cazurile de aport alimentar deficitar sau afecțiuni care determină tulburări de absorbție sau stocare hepatică.

Mod de administrare:

Dozajul este individualizat în funcție de vârstă și scop terapeutic:

În scop profilactic: 1-3 picături/zi, în funcție de vârstă (1 picătură $\approx$ 1000 UI).

În scop curativ: 50-100 picături/zi, divizate în două prize, urmate de cure de întreținere.

Tratamentul nu trebuie prelungit peste 2 luni, pentru a preveni riscul de hipervitaminoză.

Administrarea se face preferabil în timpul mesei, pentru a facilita absorbția intestinală, care depinde de prezența lipidelor.

Compoziție:

Fiecare ml conține 20,054 mg acetat de retinol (echivalent cu 30.000 UI), alături de excipienți precum acetat de alfa-tocoferil și ulei de floarea-soarelui rafinat.

Observație generală:

Suplimentarea cu vitamina A trebuie efectuată sub supraveghere medicală, în special la pacienții cu afecțiuni hepatice, renale sau alcoolism cronic, iar tratamentul trebuie întrerupt imediat în caz de semne de toxicitate.

Toate tratamentele au fost administrate pe durata terapiei oncologice, începând cu primele zile de radiochimioterapie, conform unui protocol riguros și uniform între cele trei loturi. Aplicarea tratamentelor a fost supravegheată și consemnată în fișele de observație clinică, pentru a evalua fidelitatea intervenției și a preveni biasul de conformitate.

Studiul a avut ca obiectiv compararea eficienței celor trei protocoale terapeutice în reducerea severității mucozitei orale, întârzierea momentului debutului și îmbunătățirea scorurilor de calitate a vieții măsurate prin itemii specifici ai chestionarului QLQ-H&N43.

Justificarea alegerii temei: Importanța mucozitei orale în oncologia ORL

Mucozita orală este una dintre cele mai frecvente complicații ale radiochimioterapiei la pacienții cu neoplasme ale regiunii capului și gâtului. Alegerea acestei teme se justifică prin prevalența ridicată, impactul major asupra calității vieții și interferența directă cu aderența la tratamentul oncologic.

Studiile arată că incidența mucozitei orale poate depăși 80% în rândul pacienților tratați cu radio-chimioterapie concomitentă, mai ales în cazul tumorilor localizate în zonele ORL (Elting et al., 2007; Lalla et al., 2014). Această complicație nu este doar o manifestare locală, ci devine rapid o problemă sistemică, afectând nutriția, comunicarea, somnul, percepția durerii și starea psihologică generală.

În contextul oncologiei ORL, mucozita severă duce frecvent la întreruperi ale tratamentului, doze reduse de chimioterapice și crește necesitatea spitalizărilor, a analgeziei opioide și a intervențiilor nutriționale (Sonis, 2004). Gravitatea sa derivă nu doar din manifestările clinice, ci și din potențialul de a compromite rezultatul terapeutic, fiind asociată cu rate mai scăzute de supraviețuire (Trotti et al., 2003).

De asemenea, pacienții oncologici ORL sunt expuși unui risc crescut datorită localizării anatomice: mucoasa orală și faringiană se află direct în câmpul de iradiere, iar efectele sistemice ale chimioterapiei sunt intensificate la nivel local. Studii recente subliniază că pacienții cu tumori ORL dezvoltă mucozită mai devreme, mai sever și pe o durată mai lungă comparativ cu alte localizări tumorale.

Din perspectiva pacientului, mucozita orală nu este doar o complicație fizică, ci are un impact major asupra indicatorilor de calitate a vieții. Aceștia raportează dureri intense, disconfort la alimentație, scădere în greutate, izolare socială și suferință emoțională (Jensen et al., 2010).

În plus, există un vid în literatura de specialitate privind evaluarea longitudinală detaliată a mucozitei orale corelată cu scorurile de calitate a vieții în dinamică săptămânală, în special în contextul pacienților români. Acest studiu își propune să aducă o contribuție originală în acest sens, monitorizând simptomele săptămânal printr-un chestionar validat (QLQ-H&N43) și analizând interacțiunile cu comorbiditățile, toxicitatea hematologică și distresul psihologic.

Astfel, alegerea temei răspunde unei nevoi reale de înțelegere integrativă a modului în care mucozita orală influențează nu doar simptomatologia locală, ci întregul parcurs terapeutic și prognostic oncologic.

Obiectivele cercetării

Scopul central al acestei cercetări doctorale este investigarea aprofundată a impactului mucozitei orale induse de radiochimioterapia concomitentă asupra calității vieții pacienților oncologici cu tumori localizate în sfera ORL. Lucrarea urmărește să evidențieze nu doar traiectoria simptomatică a acestei complicații frecvente, ci și interacțiunea complexă dintre determinanții biologici, psihologici și sociali care influențează severitatea simptomelor și capacitatea de adaptare la tratament.

Obiectivele specifice ale cercetării includ:

- caracterizarea evoluției simptomelor asociate mucozitei orale și a modificărilor scorurilor QLQ-H&N43 în funcție de tipul de tratament topic aplicat;
- evaluarea influenței comorbidităților sistemice (cardiace, renale, pulmonare) asupra progresiei simptomatologiei și calității vieții;
- analiza contribuției factorilor psiho-sociali (ex. status marital, sprijin familial, nivel educațional, toxicitate financiară) la percepția bolii și complianța terapeutică;
- examinarea impactului tulburărilor anxios-depresive și a distresului psihologic asupra toleranței la tratament și a simptomelor subiective resimțite de pacienți;
- explorarea modului în care toxicitățile hematologice severe (anemie, neutropenie, trombocitopenie) și infecțiile oportuniste (*Staphylococcus aureus*, *Candida* spp.) determină modificări clinice relevante;
- testarea eficienței igienei orale și a intervențiilor profilactice stomatologice asupra severității mucozitei și simptomelor orale;
- identificarea interacțiunilor dintre factorii comportamentali (fumat, alcool) și tratamentele aplicate în evoluția simptomelor locale și sistemice;

- dezvoltarea unor modele explicative privind modul în care interacțiunea dintre comorbidități, toxicitate și stres psihologic influențează global calitatea vieții în timpul terapiei.

Prin urmare, această cercetare își propune nu doar să cuantifice efectele mucozitei orale, ci și să integreze perspectiva multidimensională a pacientului oncologic, identificând punctele critice de intervenție terapeutică și profilaxie individualizată în vederea optimizării rezultatelor clinice și psiho-sociale.

Ipoteze de cercetare

Fundamentată pe dovezile din literatura de specialitate și observațiile clinice realizate în practica oncologică, cercetarea de față formulează un set coerent de ipoteze, menite să testeze relații cauzale și corelaționale între variabilele demografice, clinice, psihologice și terapeutice implicate în evoluția simptomelor și calității vieții în cazul pacienților oncologici ORL.

Istoricul de tratamente oncologice anterioare este asociat cu o percepție inițială negativă a calității vieții la începutul radiochimioterapiei curente.

Interacțiunea dintre insuficiența respiratorie și afecțiunile cardiovasculare conduce la o degradare semnificativă a stării generale și a calității vieții.

Disfuncția renală și stresul psihologic amplifică negativ impactul toxicității hematologice asupra scorurilor QLQ-H&N43.

Anemia secundară se constituie ca un predictor semnificativ al scăderii calității vieții, independent de celelalte complicații hematologice.

Nivelul educațional scăzut și statutul ocupațional precar favorizează apariția toxicității financiare și agravează percepția subiectivă asupra bolii.

Lipsa unui partener de viață se asociază cu o simptomatologie mai accentuată și cu scoruri mai ridicate ale stresului psihologic.

Pacienții care întrerup tratamentul prezintă o calitate a vieții semnificativ mai deteriorată în săptămâna 7 comparativ cu cei care continuă terapia.

Prezența comorbidităților renale, hepatice sau pulmonare determină o traiectorie negativă mai pronunțată a calității vieții în timpul terapiei.

Sexul feminin se asociază cu o prevalență crescută a tulburărilor anxios-depresive în cursul tratamentului.

Simptomele orale (durere, disfagie, uscăciune bucală) înregistrează o agravare semnificativă în primele cinci săptămâni de tratament oncologic.

Pacienții cu mucozită orală severă (grad III) prezintă o deteriorare marcată a calității vieții comparativ cu formele ușoare sau moderate.

Disfagia asociată cu lipsa igienei orale favorizează apariția unor forme mai severe de mucozită.

Tratamentele pentru mucozită orală întârzie debutul simptomelor și reduc severitatea comparativ cu tratamentul curent aplicat.

Tratamentul topic influențează favorabil scorurile simptomatice din chestionarul QLQ-H&N43, în special în fazele acute.

Evoluția simptomelor este semnificativ diferită în funcție de tratamentul aplicat și momentul evaluării (interacțiune timp $\times$ tratament).

Comorbiditățile cronice modulează severitatea simptomelor, modificând eficiența tratamentului aplicat pentru mucozită.

Infecția cu *Staphylococcus aureus* (MSSA/MRSA) determină o agravare a simptomatologiei mucozitei orale, în special în fazele tardive ale tratamentului.

Fumatul activ este asociat cu o severitate crescută a simptomelor orale și o eficiență mai redusă a tratamentului aplicat.

Consumul activ de alcool nu influențează semnificativ evoluția simptomatologiei mucozitei orale.

Igiena orală activă nu determină o ameliorare semnificativă a simptomelor, în absența unei intervenții stomatologice specializate.

Prin testarea acestor ipoteze, cercetarea urmărește nu doar identificarea unor relații statistice semnificative, ci și construirea unui model explicativ al experienței oncologice din perspectiva simptomatologiei orale și a calității vieții, susținut de o abordare integrată, multidisciplinară și centrată pe pacient.

Metodologia de cercetare

Prezentul studiu a fost conceput ca un studiu observațional analitic de tip longitudinal, desfășurat pe parcursul a 9 săptămâni, în cadrul unui singur centru medical - Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sfântul Apostol Andrei” din Galați . Designul său permite observarea evoluției simptomatologiei și a calității vieții pacienților oncologici cu neoplasme ORL, fără intervenții experimentale din partea investigatorului asupra conduitei terapeutice standard.

Cercetarea are un caracter prospectiv, urmărind sistematic modificările clinice, apariția mucozitei orale și impactul tratamentelor suplimentare asupra simptomatologiei și calității vieții. Prin acest design, se asigură atât monitorizarea procesului terapeutic în timp real, cât și înregistrarea variabilelor clinice și socio-demografice relevante.

În cadrul studiului, s-a utilizat metoda comparativă, analizând diferențele dintre subgrupuri de pacienți care au primit tratamente diferite pentru mucozită orală (Miere de albine+vitamina A, Clorhexidină+vitamina A, Vitamina A). S-au urmărit parametri clinici obiectivi (gradele de mucozită, complicațiile) și scoruri obținute prin completarea chestionarului QLQ-H&N43.

Instrumentul principal de evaluare a fost chestionarul QLQ-H&N43 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), completat săptămânal de către pacienți. În plus, datele au fost completate prin informațiile clinice din foile de observație medicală și fișele de tratament oncologic.

Analiza statistică a fost realizată utilizând metode descriptive și inferențiale, inclusiv teste de corelație, comparații între grupuri și modele multivariate, adaptate pentru tipul și distribuția variabilelor analizate.

Scopul acestei metodologii a fost de a evalua în mod obiectiv impactul tratamentelor asupra calității vieții, de a identifica factorii de risc pentru mucozita orală și de a explora interacțiunile dintre variabilele clinice, psihologice și sociale la pacienții oncologici ORL. Variabile analizate: Demografice, clinice, scorurile QLQ-H&N43.

Pacientul oncologic ORL – vulnerabilitate multidimensională

Studiul realizat evidențiază un profil complex al pacientului oncologic ORL, în care multiple componente biologice, psihosociale și comportamentale interacționează pentru a influența calitatea vieții și toleranța la tratament. Predominanța genului masculin (92,06%) reflectă tiparul epidemiologic al tumorilor ORL, corelat cu expunerea crescută la factori de risc precum fumatul, alcoolul și munca în medii toxice (Shield et al., 2017). Grupa de vârstă dominantă (41–80 ani) subliniază acumularea riscurilor cronice în etiopatogenia cancerelor capului și gâtului (Marur & Forastiere, 2016).

Din punct de vedere socio-economic, pacienții cu nivel educațional scăzut și statut ocupațional precar prezintă un risc crescut de toxicitate financiară, un indicator relevant al stresului asociat bolii (Zafar et al., 2013). Ipoteza 5 a fost confirmată, demonstrând că nivelul educațional este un predictor al anxietății financiare, independent de statutul ocupațional (Palumbo et al., 2016).

Pe plan psihologic, pacienții necăsătoriți, văduvi sau divorțați au prezentat scoruri mai ridicate pentru simptomele psihologice (Ipoteza 6), susținând literatura care indică suportul social ca factor protector semnificativ (Pinquart & Duberstein, 2010). Femeile au manifestat o prevalență semnificativ mai mare a tulburărilor anxios-depresive (Ipoteza 9), în linie cu datele epidemiologice privind vulnerabilitatea emoțională de gen în oncologie (Linden & Vodermaier, 2012).

Calitatea vieții sub impactul tratamentului oncologic și al comorbidităților

Calitatea vieții pacienților s-a dovedit a fi profund influențată de istoricul terapeutic (Ipoteza 1), afecțiunile respiratorii și cardiovasculare (Ipoteza 2), precum și de interacțiunea dintre disfuncțiile somatice și stresul psihologic (Ipoteza 3). Modelul PROCESS aplicat în Ipoteza 3 a arătat că efectul toxicității hematologice asupra scorurilor QLQ-HN43 este semnificativ amplificat de prezența concomitentă a tulburărilor anxios-depresive și a afectării renale (Schulz & Sherwood, 2008).

În mod specific, anemia a fost identificată drept singura toxicitate hematologică care influențează semnificativ negativ scorurile QLQ-HN43 în săptămâna 5 (Ipoteza 4), în acord cu datele privind relația dintre anemia secundară, fatigabilitate și deteriorarea statusului funcțional (Knight et al., 2004).

Deși întreruperea tratamentului (Ipoteza 7) nu a atins pragul de semnificație statistică în săptămâna 7, deviațiile standard ridicate sugerează un subgrup vulnerabil cu risc crescut de deteriorare funcțională și psihologică (Efficace et al., 2006).

Comorbiditățile cronice – în special cele renale, hepatice și pulmonare – influențează traiectoria scorurilor QLQ-HN43 (Ipoteza 8), susținând importanța evaluării multidimensionale în planificarea tratamentului oncologic.

Mucozita orală – simptom central în evaluarea calității vieții

Mucozita orală a avut o incidență maximă în săptămâna 3 și o severitate majoră în săptămânile 3–5, urmată de o ameliorare progresivă (Ipoteza 10). Analiza longitudinală a simptomelor orale (durere, disfagie, xerostomie) a evidențiat un patern de agravare accelerată urmat de stabilizare, ceea ce justifică intervențiile timpurii și continue (Lalla et al., 2014).

Ipoteza 11 a fost confirmată: pacienții cu mucozită de grad III au avut scoruri QLQ-HN43 semnificativ mai ridicate decât cei cu forme ușoare sau moderate, în linie cu literatura care corelează severitatea mucozitei cu spitalizări frecvente, durere intensă și întreruperea tratamentului (Sonis, 2004).

Analiza factorială a indicat că disfagia și lipsa îngrijirii dentare (Ipoteza 12) contribuie aditiv la agravarea simptomelor, validând recomandările ASCO și MASCC privind profilaxia orală (Lalla et al., 2014).

Eficiența tratamentelor topice pentru mucozită

Tipul de tratament aplicat influențează semnificativ momentul de debut al mucozitei (Ipoteza 13), pacienții tratați cu miere de albine + vitamina A sau clorhexidină + vitamina A prezentând o întârziere a apariției simptomelor comparativ cu grupul de control (vitamina A). Totuși, severitatea nu a fost semnificativ diferită între grupuri – un rezultat coerent cu literatura care subliniază beneficiile profilactice ale acestor intervenții, dar eficiența limitată în fazele ulterioare ale inflamației (Villa & Sonis, 2015; Elad et al., 2020).

Analiza evolutivă a simptomelor (Ipoteza 14 și 15) a confirmat efectul protector mai pronunțat al clorhexidinei + vitamina A, urmat de miere de albine + vitamina A, în săptămânile de vârf ale toxicității. Cu toate acestea, diferențele între grupuri nu s-au tradus într-un efect transformator asupra scorului global al calității vieții, care este influențat de factori sistemici mai extinși (Trotti et al., 2003).

Interacțiuni între tratament și factori clinici, psihosociali

Interacțiunea dintre tratamentele topice și comorbiditățile cronice (Ipoteza 16) a evidențiat traiectorii simptomatice diferite în funcție de prezența bolilor renale și cardiace, susținând necesitatea adaptării protocoalelor terapeutice (Launay-Vacher et al., 2008).

Infecția cu *Staphylococcus aureus* (Ipoteza 17) a fost asociată cu scoruri mai mari în săptămânile 4 și 7, deși semnificația statistică globală a fost marginală. Acest rezultat confirmă observațiile privind rolul infecțiilor bacteriene în agravarea simptomelor orale și întârzierea regenerării mucoasei.

Fumatul și consumul de alcool (Ipotezele 18 și 19) nu au influențat semnificativ traiectoria simptomelor asociate mucozitei, deși diferențele între tratamente au fost menținute. Acest rezultat sugerează că efectul tratamentelor topice este robust chiar și în prezența comportamentelor de risc, dar nu trebuie extrapolat asupra întregii simptomatologii oncologice.

Îngrijirea dentară (Ipoteza 20), deși importantă din punct de vedere teoretic, nu s-a asociat cu o reducere semnificativă a severității mucozitei, ceea ce sugerează că în lipsa unei profilaxii profesionale sistematice, igiena individuală are un impact limitat.

Implicații clinice

Rezultatele acestei cercetări oferă o serie de repere esențiale pentru practica medicală oncologică, în special în contextul pacienților ORL supuși radiochimioterapiei concomitente. Ele

evidențiază importanța unei abordări personalizate, care să integreze nu doar caracteristicile biologice ale bolii, ci și profilul psihosocial și comorbiditățile pacientului.

În primul rând, datele arată clar că severitatea simptomelor și calitatea vieții sunt influențate de factori care depășesc sfera strict oncologică. Disfuncțiile renale și cardiace, afecțiunile respiratorii cronice, precum și distresul psihologic, acționează sinergic pentru a amplifica toxicitatea percepută a tratamentului. Prin urmare, se impune includerea unei evaluări multidimensionale de rutină înainte de inițierea terapiei, care să cuprindă screening-ul psihologic, evaluarea statusului funcțional și analiza profilului comorbid (Jacobsen & Wagner, 2012; Schulz & Sherwood, 2008).

O altă concluzie importantă este rolul adjuvant al tratamentelor topice în gestionarea mucozitei orale. Deși acestea nu modifică în mod semnificativ scorul global de calitate a vieții, ele contribuie la reducerea disconfortului local și la întârzierea debutului simptomelor, crescând astfel toleranța generală la tratament. Eficiența Clorhexidinei cu extracte vegetale și a mierii de salcâm în reducerea simptomelor orale a fost susținută atât în analiza prezentă, cât și în literatura (Villa & Sonis, 2015). Această constatare sprijină recomandarea integrării terapiilor de sprijin încă din prima săptămână de tratament oncologic.

Mai mult, datele arată că pacienții cu status ocupațional precar sau cu nivel educațional redus sunt mai vulnerabili la toxicitate financiară și percep o calitate a vieții mai scăzută. Aceste dimensiuni sociale, adesea ignorate în practica curentă, ar trebui să fie în centrul planificării intervențiilor – de la consiliere psihosocială la asistență financiară – pentru a reduce abandonul terapeutic și inegalitățile în îngrijire (Zafar et al., 2013; Palumbo et al., 2016).

O altă implicație semnificativă se referă la rolul rețelei de sprijin și al stării civile. Pacienții căsătoriți au raportat un impact mai redus al tratamentului asupra stării lor psihologice, sugerând că suportul emoțional și practic oferit de un partener de viață acționează ca un factor protector (Pinquart & Duberstein, 2010). Din perspectivă clinică, această constatare sprijină implementarea unor intervenții de sprijin dedicate pacienților singuri, cum ar fi consilierea de grup, navigarea clinică sau includerea voluntarilor în echipele de îngrijire.

Nu în ultimul rând, rezultatele evidențiază că simptomatologia neurologică și digestivă indusă de tratament necesită o atenție sporită. Paresteziile, fatigabilitatea și simptomele gastrointestinale nu sunt doar efecte colaterale, ci pot deveni bariere reale în menținerea tratamentului planificat. Prin urmare, strategiile de prevenție și intervenție trebuie să fie anticipative și nu doar reactive.

Această cercetare susține, așadar, o paradigmă de îngrijire centrată pe pacientul real – nu ideal –, în care opțiunile terapeutice sunt calibrate la contextul medical, psihologic și social al

fiecărui individ. O oncologie modernă nu înseamnă doar tratarea bolii, ci și menținerea unei calități a vieții cât mai apropiate de ceea ce pacientul consideră suportabil și demn.

Pot să aleg? – Limite și viitorul cercetării

În fața unui diagnostic oncologic, întrebarea „pot să aleg?” pare adesea retorică. Realitatea tratamentului radiochimioterapic, însoțit de toxicități locale și sistemice, pare să elimine ideea de control personal. Și totuși, cercetarea de față a arătat că pacientul oncologic nu este doar un receptor pasiv al intervențiilor medicale, ci un actor vulnerabil, dar semnificativ, în propria poveste terapeutică.

Această lucrare, prin abordarea sa multidimensională, a confirmat influența complexă a comorbidităților, a stresului psihologic, a statusului socio-demografic și a tratamentelor de sprijin asupra calității vieții pacienților oncologici ORL. Cu toate acestea, anumite limitări impun o interpretare prudentă a rezultatelor. Eșantionul analizat, deși reprezentativ pentru contextul clinic românesc, nu permite generalizarea la nivel populațional global. Lipsa unei monitorizări pe termen lung restricționează, de asemenea, capacitatea de a evalua durabilitatea impactului tratamentelor topice asupra simptomatologiei orale.

Mai mult, deși modelele statistice aplicate (regresii cu interacțiune, ANOVA cu măsurători repetate, teste neparametrice) au permis identificarea unor relații semnificative, natura observațională a studiului nu oferă garanții cauzale. Spre exemplu, interacțiunea triplă dintre toxicitatea hematologică, afecțiunile renale și tulburările anxios-depresive a fost relevantă statistic, dar este imposibil de afirmat în absența studiilor longitudinale dacă această relație reflectă o vulnerabilitate biologică intrinsecă sau o acumulare de factori de risc contextuali (Schulz & Sherwood, 2008; Jacobsen & Wagner, 2012).

Totodată, scorul compozit utilizat pentru a evalua severitatea mucozitei orale – derivat din QLQ-H&N43 – a capturat fidel evoluția simptomelor locale, însă nu poate surprinde în totalitate experiența subiectivă a pacientului. O abordare calitativă complementară, prin interviuri semi-structurate, ar putea în viitor aduce o perspectivă umanizată asupra datelor brute, similar demersurilor propuse de Pinquart și Duberstein (2010), care subliniază importanța rețelei de sprijin în interpretarea scorurilor psihologice.

În ciuda acestor limitări, cercetarea deschide direcții promițătoare. Utilizarea tratamentelor topice precum mierea de salcâm + vitamina A sau clorhexidina cu extracte naturale + vitamina A pare să influențeze pozitiv traiectoria simptomatică, întârziind debutul mucozitei (Elad et al., 2020; Villa & Sonis, 2015). Deși impactul lor asupra scorului global de calitate a vieții rămâne modest, rolul acestor intervenții în menținerea complianței terapeutice este incontestabil.

În viitor, cercetările ar trebui să integreze evaluarea genetică și microbiomul cavității orale în analiza predispoziției la mucozită severă sau infecții bacteriene, cum ar fi colonizarea cu *Staphylococcus aureus*. De asemenea, dezvoltarea unor scoruri de risc personalizat, bazate pe algoritmi multiparametrici, ar putea ghida intervențiile individualizate încă din prima zi de tratament.

Așadar, întrebarea „pot să aleg?” primește un răspuns diferit în lumina datelor. Pacientul poate nu alege diagnosticul, dar poate influența cursul bolii prin complianță, atitudine, rețea de sprijin și acces la tratamente de susținere adaptate. Iar cercetarea – dacă își menține direcția integrativă și empatică – poate contribui la transformarea medicinei de la un act tehnic într-un parteneriat centrat pe viață, nu doar pe supraviețuire.

Bibliografie selectivă

- Brown, J. S. et al. (2023). *Updating the definition of cancer*. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142–1147.
- Cramer, J. D. et al. (2019). *The changing therapeutic landscape of head and neck cancer*. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 16(11), 669–683.
- Siegel, R. L., Giaquinto, A. N., & Jemal, A. (2024). *Cancer statistics, 2024*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 74(1), 12–49.
- Bray, F. et al. (2018). *Global cancer statistics 2018*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 68(6), 394–424.
- Aupérin, A. (2020). *Epidemiology of head and neck cancers: an update*. *Current Opinion in Oncology*, 32(3), 178–186.
- Sabatini, M. E., & Chiocca, S. (2020). *HPV as a driver of head and neck cancers*. *British Journal of Cancer*, 122(3), 306–314.
- Thompson, L. D., & Bishop, J. A. (2022). *Update from the 5th WHO classification of head and neck tumors*. *Head and Neck Pathology*, 16(1), 1–18.
- Dave, M., & Hunter, K. (2022). *WHO classification of head and neck tumours*. *British Dental Journal*, 233, 79.
- Di Credico, G. et al. (2019). *Smoking and HNC risk*. *Oral Oncology*, 94, 47–57.
- Niaz, K. et al. (2017). *Smokeless tobacco and oral cancer*. *Epidemiology and Health*, 39.
- Blot, W. J. et al. (1988). *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Research*, 48(11), 3282–3287.

Steuer, C. E. et al. (2017). *An update on larynx cancer*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 67(1), 31–50.

Salaspuro, M. (2009). *Acetaldehyde and cancer: new insights*. Cancer Science, 100(1), 15–21.

Machiels, J. P. et al. (2020). *EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines*. Annals of Oncology, 31(11), 1462–1475.

Gillison, M. L. et al. (2008). *Evidence for a causal association between HPV and oropharyngeal cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 100(6), 407–420.

Hau, P. M. et al. (2020). *Targeting Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma*. Frontiers in Oncology, 10, 600.

Hayes, R. B. et al. (2018). *Oral microbiome and HNSCC*. JAMA Oncology, 4(3), 358–365.

Khetan, P. et al. (2019). *Occupational exposures and the risk of head and neck cancer*. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 61(5), 397.

Barul, C. et al. (2020). *Welding and sinonasal cancer risk*. Occupational and Environmental Medicine, 77(5), 293–300.

Kutler, D. I. et al. (2003). *Fanconi anemia and HNSCC*. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 129(1), 106–112.

Suhasini, A. N., & Brosh, R. M. (2012). *Fanconi and Bloom syndromes*. Trends in Genetics, 28(1), 7–13.

Patini, R. et al. (2024). *Malnutrition and oral cancer*. Nutrients, 16(3), 360.

Parsel, S. M. et al. (2020). *GERD and laryngeal neoplasia*. Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 163(3), 560–562.

Lechien, J. R. et al. (2021). *Laryngopharyngeal reflux and HNC*. American Journal of Otolaryngology, 42(1), 102815.

Cramer, J. D., Burtness, B., Le, Q. T., & Ferris, R. L. (2019). *The changing therapeutic landscape of head and neck cancer*. Nature Reviews Clinical Oncology, 16(11), 669–683.

Devi, C. P., et al. (2019). *Diagnostic challenges in malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses*. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology, 23, 378–382.

Sanders, O., & Pathak, S. (2022). *Hypopharyngeal cancer*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.

López, F., Rodrigo, J. P., Cardesa, A., et al. (2015). *Update on primary head and neck mucosal melanoma*. Head & Neck, 38(S1), E2189–E2194.

Dos Santos, E. S., et al. (2021). *Impact of tumor site on the prognosis of salivary gland neoplasms*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 162, 103352.

- Nocini, R., Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2020). *Biological and epidemiologic updates on lip and oral cavity cancers*. *Annals of Cancer Epidemiology*, 4.
- Mehanna, H., et al. (2010). *Head and neck cancer—Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention*. *BMJ*, 341, c4684.
- Ferlito, A., et al. (2008). *The role of endoscopy in the diagnosis and management of head and neck cancers*. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 28(3), 113–119.
- Chow, J. M. et al. (2020). *Needle biopsy in head and neck cancer*. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 53(1), 97–111.
- Lell, M. M., et al. (2011). *Imaging of head and neck cancer with MRI and CT*. *European Journal of Radiology*, 80(2), 389–398.
- Farnebo, L., et al. (2016). *PET-CT in head and neck cancer: indications and clinical use*. *Cancer Imaging*, 16(1), 1–8.
- De Bondt, R. B. et al. (2008). *Detection of lymph node metastases in head and neck cancer*. *Radiology*, 246(1), 91–98.
- Arends, J., et al. (2017). *ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients*. *Clinical Nutrition*, 36(1), 11–48.
- Amin, M. B., et al. (2017). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed.). Springer.
- Guntinas-Lichius, O., et al. (2016). *Early detection of head and neck cancer: current state and future perspectives*. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 15, Doc06.
- Pignon, J. P., le Maître, A., Maillard, E., & Bourhis, J. (2009). *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients*. *Radiotherapy and Oncology*, 92(1), 4–14.
- Adelstein, D. J., et al. (2003). *Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: Report of the Intergroup RTOG 97-03*. *J Clin Oncol*, 21(1), 92–98.
- Bernier, J., et al. (2004). *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. *N Engl J Med*, 350(19), 1945–1952.
- Al-Sarraf, M., et al. (1998). *Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III randomized Intergroup Study 0099*. *J Clin Oncol*, 16(4), 1310–1317.
- Machtay, M., et al. (2002). *Organ preservation in patients with advanced laryngeal cancer: RTOG 91-11*. *J Clin Oncol*, 20(2), 356–362.
- [46] Bernier, J., Dometge, C., Ozsahin, M., et al. (2004). *Postoperative chemoradiotherapy for high-risk head and neck squamous-cell carcinoma*. *N Engl J Med*, 350(19), 1945–1952.
- Trotti, A., et al. (2003). *Radiotherapy-related acute morbidity in head and neck cancer: A review*

of the literature. Radiotherapy and Oncology, 66(3), 253–262.

Machta, M., et al. (2008). *Radiotherapy alone vs. chemoradiation in locally advanced head and neck cancer: Meta-analysis of RTOG trials*. Cancer, 113(10), 2716–2723.

Nutting, C. M., et al. (2011). *Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT)*. Lancet Oncol, 12(2), 127–136.

Bossi, P., et al. (2020). *Selecting patients for organ preservation strategies in head and neck cancer: From clinical to molecular predictors*. Cancer Treat Rev, 90, 102088.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Head and Neck Cancers – Guidelines, Version 2.2024.

Forastiere, A. A., et al. (2003). *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. N Engl J Med, 349(22), 2091–2098.

Ang, K. K., et al. (2010). *Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer*. N Engl J Med, 363(1), 24–35.

Lefebvre, J. L., et al. (2009). *Chemoradiotherapy in advanced head and neck cancer patients: A review*. Crit Rev Oncol Hematol, 71(2), 142–152.

Noronha, V., et al. (2018). *Weekly versus three-weekly cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer*. J Clin Oncol, 36(11), 1064–1072.

Bonner, J. A., et al. (2006). *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 354(6), 567–578.

Vermorken, J. B., et al. (2007). *Docetaxel, cisplatin and fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy*. N Engl J Med, 357(17), 1695–1704.

Forastiere, A. A., et al. (2006). *Concurrent vs. induction chemotherapy for organ preservation in laryngeal cancer: RTOG 91-11 update*. J Clin Oncol, 24(15_suppl), 5505.

Cooper, J. S., et al. (2004). *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. N Engl J Med, 350(19), 1937–1944.

Mehanna, H., et al. (2016). *Head and neck cancer—Part 2: Treatment and prognostic factors*. BMJ, 352, h6725.

Peterson, D. E., Bensadoun, R. J., & Roila, F. (2011). *Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Annals of Oncology, 22(suppl_6), vi78–vi84.

Sonis, S. T. (2004). *The pathobiology of mucositis*. Nature Reviews Cancer, 4(4), 277–284.

Blijlevens, N. M., et al. (2007). *Mucositis: Beyond epithelial injury*. Supportive Care in Cancer, 15(5), 407–414.

Logan, R. M., et al. (2008). *The role of pro-inflammatory cytokines in cancer treatment-induced oral mucositis*. Therapeutic Advances in Medical Oncology, 1(1), 19–35.

Sonis, S. T., et al. (2000). *Biological basis for mucositis: Implications for a new class of drugs*. Supportive Care in Cancer, 8(6), 432–435.

Cheng, K. K. F., et al. (2010). *Oral mucositis in pediatric and adolescent patients undergoing chemotherapy: Assessment, management, and prevention*. Pediatric Drugs, 12(6), 397–406.

Villa, A., & Sonis, S. T. (2015). *Mucositis: Pathobiology and management*. Current Opinion in Oncology, 27(3), 159–164.

Trotti, A., et al. (2003). *Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy*. Cancer, 98(11), 2701–2709.

Laheij, A. M. G. A., et al. (2012). *Microbial changes in relation to oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy*. Oral Oncology, 48(6), 509–514.

Elting, L. S., et al. (2008). *The burdens of cancer therapy. Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis*. Cancer, 109(2), 210–217.

Lalla, R. V., et al. (2014). *MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy*. Cancer, 120(10), 1453–1461.

Keefe, D. M. K., et al. (2007). *Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis*. Cancer, 109(5), 820–831.

Zadik, Y., et al. (2019). *Systematic review of photobiomodulation for the management of oral mucositis*. Support Care Cancer, 27(10), 3969–3983.

Worthington, H. V., et al. (2011). *Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment*. Cochrane Database Syst Rev, (4), CD000978.