

2. Ifrim M., Andrieș V., Bratu D. *Anatomia omului*. Chișinău, 2004. 618p.
3. Korzevskii D.E., Otellin V.A., *Morfological basis of development of hemato-liquor barrier of the coroid plexus in prenatal ontogenesis*. Zh Evol. Biokim. Fiziol. 2001. mar. – apr.; 37 (2) Russian.
4. Добровольский Г.Ф. *Изучение срединных структур мозга и системы ликворообразования в условиях патологии ЦНС* // Архив патологии 58, (3): 30 – 3., 1996.
5. Бабик Т. М. *Изменения тучных клеток сосудистых сплетений желудочков головного мозга при атеросклерозе прецеребральных артерий*. Бюлет. Экспер. Биол. и медицины., т. 140 N7. 2005 июль, стр. 584 – 87.
6. Aso M., Kurachi M., Suzuki M., Juasa S., Matsui M., Saitoh O., *Asymetry of the ventricle and age at the onset of Schizophrenia*. European Archives of Psychiatry & Clinical Neuroscience, 245 (3): 142 – 4; 1995.
7. Berardi A., Haxby J., De Carli C., Schapiro M.B., *Face and Word memory differences are related to patterns of right and left lateral ventricle size in healthy aging* // Journal of Gerontology. Series B. Psychological Sciences & Social Sciences, 52 (1): P 54 – 61. 1997.

Rezumat

Prin metode histologice și ultramicroscopice au fost studiate structura, vascularizarea și aparatul nervos al plexurilor coroide din ventriculele trei și patru ale creierului uman. S-au stabilit particularități structurale ale vascularizației și ale aparatului nervos, care este format din fibre nervoase, filete și plexuri nervoase, terminațiuni nervoase bine evidențiate. Aspectul macromicroscopic al plexurilor coroide se află în raport direct cu perioadele ontogenetice de dezvoltare.

Summary

The structure, microcirculatory net and nervous system of choroids plexuses of the three of the four ventricles of human brain have been studied by histologic, and ultramicroscopical methods. According to investigations the tissular structural particularities of vascular net and choroids plexus innervations with the myeline and amyeline nervous fibres, fascicles and nervous plexuses and nervous endings have been established. The structure and development of choroids plexuses of the three of the four ventricles of the human brain is in correlation with the respective stage of ontogenesis.

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL CANCERULUI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE

Gheorghe Țibîrnă, dr. hab., prof. univ., acad. al AȘM,

Adrian Clipca, dr. în medicină, cerc. șt. sup.,

Valentina Darii, dr. în medicină, cerc. st., **Ivana Clipca**, dr. în medicină, cerc. șt.

IMSP Institutul Oncologic

Introducere. Cancerul mucoasei cavității bucale cuprinde aproape 30% din totalul tumorilor maligne ale regiunii capului și gâtului. Aproximativ 90% din cazuri sunt carcinoame pavimentoase [1], în timp ce restul de 10% reprezintă afecțiuni maligne rare (forme rare ale carcinomului pavimentos, tumori ale glandelor salivare mici, melanoame, limfoame, sarcoame), precum și o varietate de tumori maligne de origine odontogenă. În America de Nord, factorii de risc major pentru dezvoltarea cancerului mucoasei cavității bucale includ utilizarea tutunului și alcoolului. În alte regiuni există diverse obiceiuri alimentare, cum ar fi mestecatul de betel și consumul nucilor de fructe cu coajă lemnoasă, care prezintă riscuri suplimentare pentru dezvoltarea cancerului mucoasei cavității bucale. Cele mai sporite rate de incidență a cancerului cavității bucale apar în Pakistan, Brazilia, India și Franța [2].

Deși consumul de alcool și tutun sunt factori de risc independenți pentru dezvoltarea cancerului

mucoasei cavității bucale, efectul sinergetic al acestora a fost bine documentat [3]. S-a determinat că utilizarea de alcool suprima repararea ADN-ului în urma expunerii la compuși de nitrozamină, cu toate acestea, mecanismul exact al sinergismului observat rămâne slab definit.

Papilomavirusul uman (HPV) este asociat cu dezvoltarea cancerului orofaringeal și, în mai mică măsură, cu dezvoltarea cancerului mucoasei cavității bucale [4]. În ultimii 30 de ani, în Statele Unite a crescut proporția de cancer al cavității bucale asociat cu HPV, o creștere posibil legată de schimbarea comportamentelor sexuale [5]. Cu toate acestea, incidența exactă a asocierii HPV-infecției cu cancerul regiunii capului și gâtului, cu excepția celui orofaringean, rămâne supusă dezbaterilor și depinde de factori epidemiologici, precum și de tehnici de detectare a HPV [6], dar poate fi, de asemenea, ca urmare a clasificării cancerului de bază al limbii drept cancer oral în loc de cancer orofaringian. Slaba igienă dentară și iritațiile mecanice cronice sunt, de asemenea, asociate cu dezvoltarea cancerului cavității bucale. Atunci când suprafața laterală a limbii este expusă la frecare mecanică ca urmare a unui dinte cu marginea ascuțită, survine o cascadă de evenimente care începe cu iritația cronică și poate duce la dezvoltarea de carcinom din celule scuamoase. Cu toate acestea, există factori încă necunoscuți, care pot juca un rol important între slaba igienă dentară, iritarea mecanică cronică și dezvoltarea de cancer al mucoasei cavității bucale [7].

În ultimul deceniu, o serie de studii au demonstrat rolul important al instabilității genetice în etiologia cancerului mucoasei cavității bucale [8]. Astfel, instabilitatea genetică poate fi responsabilă pentru dezvoltarea cancerului mucoasei cavității bucale la nefumători și consumatori de alcool și la tineri, dar mecanismele exacte rămân a fi elucidate [9]. Plus la aceasta, din anii 1930, practic s-a dublat incidența prin cancer al limbii la femeile tinere, acest fapt sugerând o puternică influență a mediului și/sau a predispoziției genetice în dezvoltarea cancerului cavității bucale. În ultimii 30 de ani, s-a înregistrat o explozie de cunoștințe legate de diferite aspecte ale cancerului oral. Cu toate acestea, în ciuda acestor evoluții, supraviețuirea generală la 5 ani a acestei boli a crescut doar puțin, deși calitatea vieții pacienților, fără îndoială, s-a ameliorat [10].

Spre deosebire de alte zone ale tractului aerodigestiv, cavitatea bucală este accesibilă și ușor de examinat, ca rezultat, screening-ul poate fi considerat un efort efectiv în identificarea precoce a cancerului. Detectarea precoce a leziunilor maligne și premaligne ale mucoasei cavității bucale necesită cunoașterea de către medicii stomatologi și medicii generalişti a acuzelor și simptomelor relevante, deoarece majoritatea pacienților vor vizita inițial acești specialiști. Leziuni, cum ar fi leucoplazia și eritroplazia, trebuie să fie evaluate, după caz, cu biopsie, excizie sau o monitorizare atentă. Screening-ul primar se poate face sub îngrijirea unui medic de familie, medic dentist sau specialist oncolog. Organizarea centrelor de screening ar putea fi utilă în evaluarea leziunilor suspecte în cavitatea bucală.

Caracteristici biologice. Cancerul mucoasei cavității bucale se dezvoltă printr-o serie de modificări moleculare reflectate ca etape histopatologice: de la un grad ușor, apoi moderat și sever de displazie spre carcinom *in situ* și apoi spre boala invazivă [11]. Stadializarea sau clasificarea modificărilor premaligne sau a leziunilor maligne incipiente este încă un subiect de mari dezbateri [12]. Depistarea precoce a leziunilor mucoasei, care ulterior pot evolua în tumori invazive, este necesară pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților cu cancer al cavității bucale.

Leziunile premaligne adesea sunt asociate cu pete albe, menționate în continuare „leucoplazie”. Cu toate acestea, leucoplazia nu este un diagnostic patologic. Petele albe reprezintă, de obicei, hiperkeratoza, care poate fi sau nu asociată cu atipii. Hiperkeratoza fără atipie nu este premalignă, în timp ce atipia fără hiperkeratoză, deseori apărând clinic ca eritoplazie, este premalignă. Waldron și Shafer [13] au revizuit 3256 de probe morfologice diagnosticate clinic ca leucoplazie. Studiul microscopic a arătat că în 80,1% din ele au fost diferite combinații de hiperortokeratoză, hiperparakeratoză și acantoză fără displazii epiteliale. Displazie ușoară până la moderată a fost înregistrată în 12,2% din probe, iar displazie epitelială severă sau carcinom *in situ* a fost stabilită în 4,5% cazuri. Carcinom infiltrativ spinocelular a fost diagnosticat în doar 3,1% din probele prezentate cu un diagnostic clinic de leucoplazie.

Indicatori de prognostic. Există factori de prognostic care determină supraviețuirea pacienților

și acționează asupra deciziei de tratament. Factorii de bază de prognostic sunt dimensiunea tumorii (T), implicarea nodulilor regionali (N) și prezența sau absența metastazelor la distanță (M). Această clasificare TNM este folosită și astăzi, cu diferite modificări. În ultimele decenii, au fost identificați, de asemenea, și o serie de alți parametri biologici, moleculari și histopatologici. Prognosticul unui pacient care suferă de cancer al mucoasei cavității bucale este influențat de statutul de performanță a pacientului, starea de nutriție și imunitate, patologiiile concomitente. Deși vârsta în sine nu este un indicator de prognostic, comorbiditățile, care sunt frecvent asociate cu vârsta înaintată, pot reprezenta un predictor de prognostic negativ.

O serie de caracteristici histopatologice pot avea un impact semnificativ asupra prognosticului cancerului mucoasei cavității bucale. Prezența invaziei perineurale, răspunsul limfocitar și profunzimea invaziei sunt exemple de parametri histopatologici ce nu sunt analizate în actuala clasificare AJCC / UICC. În plus, răspândirea extracapsulară, poate avea un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților cu afectarea ganglionilor limfatici regionali, și poate fi asociată cu scăderea supraviețuirii cu 50% [14].

Printre alți parametri care pot influența prognosticul, putem menționa gradul de invazie a tumorii, care este direct asociată cu recurența locală și apariția metastazelor regionale în cancerul limbii [15]. Corelația între adâncimea exactă a invaziei și supraviețuirea nu este elucidată; cu toate acestea, mai multe studii au sugerat că grosimea tumorii mai mare de 4 mm crește semnificativ riscul de apariție a metastazelor cervicale și, prin urmare, are un impact negativ asupra supraviețuirii [16]. Alte studii au sugerat faptul că o tumoare mai mare de 5 mm este asociată cu o rată sporită de metastaze regionale [17]. În prezent, specialiștii oncologi menționează că tumoarea cu grosimea de 4 mm sau mai mare este asociată cu un risc crescut pentru metastaze regionale și, ca rezultat, recomandă tratament chirurgical chiar în cazul N0, chiar și în absența unor alte caracteristici de risc histopatologic sporit. Recent, Patel și al. [18] au demonstrat că pacienții cu tumori mari au un risc ridicat de metastaze ganglionare, astfel sprijinind necesitatea tratamentului chirurgical la pacienții fără afectarea clinică a ganglionilor limfatici cervicali. Cu toate acestea, este important să se sublinieze că aceste recomandări au fost stabilite în studii retrospective, și în contextul aprecierii disecției cervicale electivă. Evaluarea histopatologică de rutină s-a dovedit a fi insuficientă pentru detectarea precisă a micrometastazelor. Mai multe secțiuni, prelevate din fiecare ganglion limfatic, permit detectarea mai multor metastaze oculte [19].

Într-o lucrare recentă, de Goerkem și al. [20], toți parametrii histopatologici cunoscuți prin predicția metastazelor oculte în ganglionii limfatici au fost reevaluați în cadrul biopsiei ganglionilor limfatici santinelă. În acest studiu, nici adâncimea invaziei și nici grosimea tumorii nu au fost predictive pentru metastazele oculte. Un parametru semnificativ asociat cu apariția bolii metastatice oculte a fost stabilit gradul sărac al invaziei limfovaculară, până la dizolvarea ei în linia de creștere a tumorii. Autorii au concluzionat că orice carcinom cu celule scuamoase al cavității bucale ar trebui să fie supuse unui tratament electiv al nodulilor cervicali, de preferință prin biopsia nodulului-santinelă, indiferent de gradul de penetrare sau grosimea tumorii. Aceste rezultate au fost ulterior confirmate de studii efectuate de Bilde și al. [21] și de Alkureishi și al. [22].

Astfel, principalii indici histopatologici, care influențează riscul de reapariție a metastazelor regionale includ angioinvazia, embolii metastatici limfatici și invazia perineurală. Cu toate acestea, cel mai semnificativ criteriu de recurență a metastazelor regionale este prezența invaziei extracapsulare [23]. Deoarece prezența invaziei extracapsulare a fost identificată ca fiind un indicator de prognostic nefavorabil, acești pacienții urmează și un tratament adjuvant ce include radioterapie și chimioterapie. Totuși, în ciuda tratamentului adjuvant, o treime din pacienți vor avea experiența reapariției metastazelor regionale [24].

Brandwein-Gensler și al. [25] au publicat un sistem de punctaj de risc și prognostic, care încorporează și gradul de invazie al tumorii, are o predicție a evoluției bolii locale și a supraviețuirii globale în cancerul mucoasei cavității bucale. Aceste eforturi și altele, care necesită validare, vor duce, probabil, la optimizarea deciziilor de tratament aplicat bolnavilor.

Diagnosticul și evaluarea tumorii primare. Evaluarea inițială a unui pacient cu suspiciu de cancer al mucoasei cavității bucale poate fi relativ simplă. Este necesar a fi documentată o anamneză minuțioasă, inclusiv consumul de alcool, tutun, obiceiurile alimentare, precum și igiena orală. Deoa-

rece cavitatea bucală este ușor accesibilă, modificările mucoasei sunt ușor de identificat și evaluat. Deși biopsia cu „periuța” este mult timp utilizată în comunitatea stomatologică ca un instrument de screening, mai multe studii sugerează că sensibilitatea și specificitatea acestei tehnici este inacceptabil de mică [26]. O biopsie chirurgicală reprezintă cea mai sigură metodă de diagnostic și oferă histopatologului material suficient pentru a pune un diagnostic definitiv de carcinom invaziv. Diagnosticul de carcinom invaziv necesită o cercetare aprofundată, pentru a evalua extinderea tumorii. Pentru a delimita tumoarea de mucoasa adiacentă premalignă, poate fi util examenul fluorescent. Utilizarea imaginilor fluorescente pot fi de ajutor în detectarea schimbărilor premaligne și în determinarea gradului de extindere a mucoasei cu schimbări patologice [27].

Odată ce un diagnostic definitiv a fost obținut, sunt necesare investigații imagistice pentru a determina stadiul tumorii și prezența metastazelor. Deși mai rar manifestate inițial, prezența metastazelor la distanță, precum și a celei regionale se va confirma prin examen clinic medical, radiografie pulmonară sau tomografie computerizată (TC). Deși leziunile extinse pot fi asociate de trism muscular, dureri de urechi sau hiperestezie, lipsa de aceste simptome nu exclude invazia tumorii în structurile adiacente. TC cu administrarea de contrast intravenos oferă o evaluare inițială a țesutului moale, osos și a nivelului de implicare a mucoasei.

Dacă există îngrijorare în ceea ce privește invazia de țesuturi moi profunde, musculare sau nervoase, investigația prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) oferă o informație suplimentară. RMN-ul este ideal pentru evaluarea invaziei țesuturilor moi și, în unele cazuri, implicarea nervilor, dar poate fi utilă și în determinarea invaziei osoase. Indurația cu infiltrarea limbii, rebordului alveolar sau proiecției ganglionului trigemenal poate sugera implicarea perineurală. Scanarea prin RMN este deosebit de utilă în evaluarea carcinomului non-epidermoid (carcinom adeno-chistic), în care invazia perineurală este frecventă. Informativitatea de ansamblu a TC și RMN pentru evaluarea tumorii primare „T” este comparabilă [28]. Cu toate acestea, precizia TC este afectată de artefacte cauzate de proteze metalice, în timp ce RMN-ul este mai afectat de artefacte cauzate de mișcări ale pacientului. Leziunile superficiale sunt ușor accesibile examenului obiectiv și nu necesită examene imagistice suplimentare.

Diagnosticul și evaluarea invaziei mandibulare. Stratul cortical al mandibulei poate fi afectat de aderențe sau de extinderea directă a tumorii, la fel ca și cavitatea medulară care poate fi implicată într-o manieră sau alta de tumora cu o capacitate de penetrare profundă, caz în care pot exista mult mai multe implicații osoase decât se pot observa clinic. Radiografia plană a fost utilizată pe scară largă în trecut, și este suficientă pentru diagnosticul invaziei tumorii în cavitatea medulară a mandibulei; cu toate acestea, schimbările subtile ale stratului cortical sunt mai dificil de identificat. Introducerea radiografiei panoramice, TC, RMN și scintigrafiei osoase prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni au sporit precizia investigațiilor și a stadializarea preoperatorie.

Dezbateri semnificative există încă în ceea ce privește alegerea modalității optime pentru evaluarea preoperatorie. În general, implicarea osoasă, de obicei, este subestimată de către TC, în timp ce RMN și scintigrafia osoasă prin tomografie osoasă cu emisie de fotoni deseori supraestimează acest fapt [29]. Un RMN sau o scanare osoasă negativă, după toate probabilitățile, exclud invazia mandibulei. Pentru implicare osoasă a triunghiului retromolar, sensibilitatea TC este de aproximativ 50%, cu o valoare predictivă negativă de 60%. Cu toate acestea, valoarea predictivă pozitivă este de aproximativ 90%. Astfel, în timp ce TC este corectă atunci când eroziunea osoasă este identificată în mod clar, valoarea predictivă negativă, este inacceptabil de mică și, prin urmare, este un indicator imprecis al invaziei osoase al triunghiului retromolar [30]. TC redă o panoramă excelentă atât a țesuturilor moi și osoase ale mandibulei, cu toate acestea, uneori informativitatea este limitată de artefacte cel mai frecvent cauzate de proteze metalice, care pot „ascunde” concreșterea cortexului mandibular. În plus, TC poate detecta înșelător defecte în cortexul mandibulei în proiecția alveolelor de formă neregulată sau la prezența patologiei periapicale.

În lumina acestor deficiențe, mai mulți cercetători au raportat rezultate ale studiilor cu privire la utilizarea examenului cu Dentascan. Dentascan a fost introdus la începutul anilor '80 pentru a asista chirurgii oro-maxilo-faciali în planificare pentru implanturile osteointegrate. Imaginile sunt derivate

prin reformatarea TC axiale standard în două planuri de vedere, panelliptical și parasagital. Această reformatare permite evaluarea zonelor corticale bucală și linguală. Acuratețea de diagnostic prin Dentascan pentru invazia mandibulară este mai sporită, obținând o sensibilitate de 95%, și o specificitate de 79%, cu o valoare predictivă pozitivă de 87% și o valoare predictivă negativă de 92% [31]. Dentascan este, prin urmare, o metodă exactă pentru evaluarea preoperatorie a invaziei mandibulare la pacienții cu carcinom pavimentos al mucoasei cavitatii bucale.

Deși TC și Dentascan pot oferi metode excelente pentru a evalua invazia osoasă, RMN ofera avantajul suplimentar de a investiga țesuturile moi și cavitatea osoasă medulară. Mai multe studii au analizat utilizarea RMN în evaluarea invaziei mandibulare, și s-a ajuns la concluzia că RMN-ul este superior în evaluarea spațiului medular al mandibulei, dar insuficient pentru a evalua invazia mandibulară [32]. Shaha [33] a examinat valoarea diferitor studii, inclusiv radiografii panoramice, pelicule dentale, radiografii de rutină a mandibulei, scintigrafii osoase, TC și RMN și a constatat că TC nu a fost de foarte mare ajutor, în principal din cauza prezenței alveolelor neregulate și a artefactelor. Alți cercetători au studiat combinația mai multor procedee de diagnosticare pentru a evalua invazia mandibulară și au sugerat folosirea unei combinații de TC sau RMN, cu scintigrafia osoasă prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni [34].

Totuși, evaluarea clinică este esențială pentru determinarea prezenței invaziei osoase și alegerea metodei optime de rezecție, marginală versus segmentară [35]. Cele mai multe centre consideră o combinație de TC sau RMN și o radiografie panoramică ca acceptabile pentru examenul imagistic preoperator al mandibulei și maxilei, cu toate acestea, gradul cel mai exact al invaziei osoase este, probabil, determinat în momentul intervenției chirurgicale. Studii recente au arătat că scintigrafia osoasă cu tehniciu (Tc) 99^m , sub formă de investigații planare sau prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni, poate oferi o precizie sporită de diagnostic pentru invazia mandibulei de carcinomul pavimentos în cazurile de alveole în edentate și la pacienții crestați [36].

Dintre toate programele de evaluare a extinderii maladiei în cavitatea bucală, în ceea ce privește implicarea mandibulei, opinia autorilor este că cea mai bună anchetă continuă să fie elucidată, constituind dintr-o evaluare de rutină a examenelor clinice și intraoperatorii de comportament al tumorii la frontiera interioară a mandibulei. Cu toate acestea, în cele mai multe cazuri, sunt efectuate examene preoperatorii utilizând tehnici imagistice pentru planificarea și pregătirea unei proceduri chirurgicale adecvate, inclusiv de reconstrucție. Tendința de a efectua investigații multiple este relevată și în literatura curentă [37].

Evaluarea regiunii cervicale. Pentru evaluarea ganglionilor limfatici cervicali, atât TC cât și RMN sunt folosite pe scară largă. Alegerea investigației este determinată deseori de modul de tratare a imaginii utilizate pentru evaluarea tumorii primare. În general, aceeași tehnică, utilizată pentru investigarea tumorii primare este aplicată și pentru etapa cervicală. Cele mai multe studii care au comparat acuratețea TC și RMN în evaluarea gâtului nu au găsit nici o diferență semnificativă între aceste două modalități [38]. În studiile raportate cu privire la problema preciziei a CT sau RMN pentru evaluarea regiunii cervicale în N0, specificitatea și sensibilitatea TC și RMN variază considerabil [38, 39], totodată, între 40 și 60% din toate metastazele oculte sunt găsite utilizând fie CT sau RMN.

Unul dintre principalele avantaje ale ultrasunetului (US) este că acesta poate fi ușor combinat cu biopsie prin aspirație cu ac subțire (BAAS), rezultând o specificitate de 100% pentru tehnica combinată de ultrasunete cu biopsie ghidată prin aspirație cu ac subțire (USBAAS). A fost demonstrată necesitatea de evaluare a bolii metastatice regionale prin această metodică [40]. Deși tehnica nu este grea, este necesară o performanță considerabilă ca să aspiři cu succes din ganglionii limfatici de până la 5 mm, la fel și pentru a putea selecta cel mai suspect ganglion limfatic din care să aspiři. La pacienții cu lipsă clinică a adenopadiei cervicale, rezultatele USBAAS sunt mai puțin impresionante, iar detectarea metastazelor ganglionare prin tehnici imagistice necesită o dimensiune minimă a celor din urmă. USBAAS identifică metastaze oculte clinic cu o sensibilitate de cel mult 48-73% [40].

Tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxyglucoză (FDG-TEP) permite studierea me-

tabolismului tisular *in vivo*. FDG este un analog de glucoză și asimilarea sa reflectă metabolismul celular, care este crescut în mai multe tumori. Dezavantaje ale FDG-TEP sunt absorbția fiziologică variabilă și lipsa de detalii anatomice. Un alt dezavantaj este că FDG, de asemenea, se acumulează în celulele inflamatorii, cum ar fi granulocitele și complică diferențierea dintre tumoră și reacțiile inflamatorii. Precizia acestei tehnici a fost comparată cu metodele conventionale de diagnostic pentru evaluare în faza de până la tratament, evaluarea răspunsului la terapie și identificarea recidivei [41].

Așa cum am menționat mai înainte, reperele anatomice și detaliile sunt mai bine reprezentate de imagistica prin TEP decât cu CT sau RMN. Fuziunea multiplelor date funcționale oferite de TEP cu mai multe informații anatomice ale TC, în particular, au îmbunătățit în mod semnificativ interpretarea imaginilor TEP [42]. Cu toate acestea, exactitatea de diagnostic pentru detectarea metastazelor ganglionare nu pare să se îmbunătățească mult prin fuziunea FDG-TEP cu CT, comparativ cu TEP separat [43]. Principalele probleme, ce limitează exactitatea sa, rămân rezoluția anatomică slabă a tehnicii TEP, chiar și după fuziunea cu doze mici, non-TC de contrast și incapacitatea de a identifica veridic depozite metastatice, sub 5 mm. Ca urmare, sensibilitatea raportată a TEP sau TEP-TC de detectare a metastazelor ganglionare cervicale este similară cu TC și RMN și nu pare să adauge mult la utilizarea acestor combinații [41, 44]. Așa cum poate fi de așteptat, o sensibilitate mai mică, variind între 25-78% este raportată pentru lipsa de clinică a metastazelor (N0) [45].

RMN-ul cu contrastare dinamic profită de caracteristicile de vascularizare a tumorii (metastazelor), comparativ cu țesutul normal, prin scanarea zonei de interes de mai multe ori cu începutul înainte de contrastare, continuând prin faza de contrast și finisându-se în faza de postcontrast. Tehnica pare a fi de ajutor în diferențierea metastazelor de ganglionii limfatici nonmetastatici [46].

Agenții de contrast superparamagnetici ultramici, cum ar fi particulele de oxid de fier, se acumulează în ganglionii limfatici normal, deoarece particulele sunt captate de către macrofagi. Metastazele nu acumulează aceste particule. Absorbția și captarea poate dura peste 6-24 de ore după administrarea substanței de contrast. Utilizarea acestor medicamente a fost recent studiată pentru detectarea metastazelor ganglionare [47]. Astfel, a fost obținută o sensibilitate și o specificitate de până la 96 și 87%, respectiv [48]. Cu toate acestea, costul și problemele logistice legate cu nevoia de a efectua investigații întârziate, la 24-48 de ore după injectarea substanței de contrast, poate împiedica ca această tehnică să câștige o acceptare largă [49]. În plus, nevoia pentru efectuarea de imagini extrem de ponderate cu rezoluție mică spațială împiedică vizualizarea metastazelor mici și va avea ca rezultat o sensibilitate scăzută din cauza rezultatelor fals negative, în special la prezența micrometastazelor nedetectate [49].

Markeri moleculari ca un indicator de diagnostic și prognostic. Recent au fost descoperiți mai mulți biomarkeri ai cancerului mucoasei cavității bucale (alterări ale p53, inactivarea p16, supraexpresia de EGFR etc.) Deși mulți dintre acești markeri se crede că au un potențial interes clinic, câțiva dintre ei sunt folosiți într-un cadru clinic de gestionare a cancerului cavității bucale.

Analiza proteomică prin spectrometrie de masă avansează rapid în domeniul diagnosticului medical grație capacității sale de a identifica proteine fiabile în concentrații minime. Aceste progrese au beneficiat, de asemenea, de cercetarea biomarkerilor cancerului cavității bucale, drept bază a cărora este recunoscută saliva care constituie un mediu excelent de diagnostic pentru detectarea neoformațiilor de această localizare. Studiile genomice și proteomice ale țesuturilor cancerului cavității bucale, plasmei și salivei bolnavilor au permis identificarea mai multor particularități ai cancerului cu speranța de a putea fi utilizate în diagnosticul, prognosticul și tratamentul maladiei. În plus, analiza prin metilare a matricei obținute din salivă a permis identificarea unei gene intens metilate, cu valoarea diagnostică și predictivă a unui biomarker, cu o sensibilitate de 62-77% și o specificitate de 83-100% pentru carcinomul cavității bucale [50]. Folosind proteomica substractivă, Hu și al. [51] au descris mai multe proteine salivare cu o concentrație diferită la pacienții cu carcinom al cavității bucale și la subiecții din lotul de control. Cinci candidați în biomarkeri au fost validați cu succes și combinarea lor a dat o sensibilitate de 90%, și specificitate de 83% în diagnosticarea carcinomului cavității bucale.

Așa cum este important să se facă distincția între acele leziuni intraepiteliale care vor progresa

spre cancerul invaziv de cele care nu vor evolua astfel, poate fi util a avea un set de investigații de diagnostic pentru acest scop. Diferite proteine au fost studiate ca markeri de progresie. Astfel, podoplanina este puternic exprimată în cancerul cavității bucale, la fel în unele stări premaligne orale și printr-o analiză multivariată a fost identificată ca un factor independent pentru dezvoltarea cancerului cavității bucale [52]. Conținutul de ADN poate fi, de asemenea, un parametru relevant în acest sens și s-a constatat că corelează cu potențialul de a progresa spre cancer invaziv [53]. Alte teste genetice pot fi la fel promițătoare în diferențierea unor zone de risc ale mucoasei [54].

Expresia nucleară a ribonucleoproteinei eterogene K crește în mod semnificativ de la țesuturile normale la leucoplazie și în afecțiunile maligne și poate servi ca un marker potențial pentru diagnosticul precoce. O variație de acumulare citoplasmatică poate ajuta la identificarea unui subgrup de pacienți cu prognostic rezervat [55]. Pe de altă parte, biomarkerii ARN-ului de la transcriptomul serului uman au demonstrat o informativitate înaltă pentru detectarea carcinomului cavității bucale; randamentul celei mai bune combinații de biomarkeri demonstrând o sensibilitate de 91% și o specificitate de 71% [56].

Alți biomarkeri sunt legați de prognoza, așa cum se întâmplă cu stratifin, a cărui supraexpresie corelează cu supraviețuirea redusă fără semne de boală [57]. În mod similar, amplificarea nivelului de stratifin este asociată cu recurența maladiei și supraviețuirea redusă a bolnavilor și poate servi ca un biomarker important pentru a identifica pacienții cu tumori cu risc înalt de recidivare și evoluție nefastă [58].

În cele din urmă, cercetarea markerilor și a nivelului expresiei genelor este în curs de dezvoltare în ce privește evaluarea metastazelor ganglionare. În viitor, acești markeri pot fi importanți, ca indicatori de prognostic și criterii de diagnostic informative pentru luarea deciziilor privind tratamentul electiv al adenopatoei regionale cervicale (o problemă deosebit de importantă în gestionarea cancerului mucoasei cavității bucale) [59].

Principiile de tratament ale cancerului mucoasei cavității bucale. Majoritatea covârșitoare de cancere care afectează mucoasa cavității bucale sunt carcinoame spinocelulare. Aceste tipuri de cancer al cavității bucale pot fi tratate fie cu radiații, intervenții chirurgicale sau prin terapie combinată. Terapia unimodală este, de obicei, aplicată în stadiile incipiente și altele, bine definite (stadiile I, II și, selectiv, în stadiul III), ale tumorii. Terapia multimodală este, de obicei, utilizată pentru tumori mai avansate.

Boala în stadiu incipient. Carcinoamele precoce ale mucoasei cavității bucale pot fi tratate cu ratele de vindecare echivalent excelente, fie cu radioterapie (interstițială sau extern) sau prin excizie chirurgicală. Prin urmare, alegerea terapiei este adesea bazată pe factori, cum ar fi preferința pacientului, calitatea vieții, cost, comoditate și respectarea pacientului. Ca o cură de tratament, intervenția chirurgicală este adesea realizată rapid și cu o morbiditate minimă, chirurgia este adesea preferată în tratamentul cancerului precoce al mucoasei cavității bucale. Tumorile cu afectarea mucoasei limbii orale pot fi excizate, de obicei, printr-un abord transoral. Deși radioterapia este adesea la fel de eficientă în tratamentul stadiilor precoce ale bolii, șansele de apariție a sechelelor pe termen lung, inclusiv a xerostomiei, disfagiei și osteoradionecrozei sunt de așa natură că tratamentul de elecție, în majoritatea cazurilor, este intervenția chirurgicală. Un alt avantaj al tratamentului chirurgical este durata mai scurtă de tratament; terapia chirurgicală necesită o singură intervenție, în timp ce radioterapia necesită spitalizare pe timp de 6-7 săptămâni. Prin urmare, radioterapia este, de obicei, rezervată pentru acei pacienți care nu sunt capabili să suporte o intervenție chirurgicală. O altă modalitate de tratament alternativ poate fi terapia fotodinamică, care utilizează iluminarea cu laser a tumorilor superficiale după administrarea intravenoasă a unui fotosensibilizator. Cu toate acestea, experiența în aplicarea acestui tip de tratament este încă limitată [60].

Boala în stadiu avansat. Boala avansată a mucoasei cavității bucale este cel mai bine administrată prin terapie multimodală. Chirurgia, cu sau fără reconstrucție [61], cuplată cu radioterapia preoperatorie sau postoperatorie este adesea utilizată pentru stadiile avansate ale bolii. Deși iradierea preoperatorie are menirea de a reduce, în unele cazuri, masa tumorală și, prin urmare, să faciliteze „rezecabilitatea” tumorii, este o practică comună de a tăia chirurgical tumora în baza limitelor tumorii supuse preiradierii, deoarece unele insulele tumorale viabile pot persista în limitele inițiale periferice. Totodată, iradierea

preoperatorie este asociată cu o rată mai mare de complicații postoperatorii. Din aceste motive, cele mai multe centre de specialitate preferă de a efectua inițial o intervenție chirurgicală, urmată de tratamentul radiant postoperator [62]. Robbins și al. [63] au aplicat chimioterapia neoadjuvantă intraarterială și radioterapia, urmată de excizia limitată a spațiului tumorii inițiale. În cazul în care este găsit cancer rezidual, tratamentul este completat cu rezecția radicală cu marje extinse în jurul zonei de tumoră inițială. Această serie a arătat o supraviețuire de 64% și o rată de 74% de control locoregional pentru stadiile II-IV ale bolii după atingerea medianei de 56 de luni de urmărire. Cu toate acestea, aceasta este singura instituție ce oferă astfel de date care trebuie să fie validate de studiu ulterior.

Deși tratamentul primar chirurgical este recomandat pentru cancerul avansat al cavității bucale, în unele cazuri, analizând astfel de aspecte cum este siguranța, calitatea vieții și eficacitatea abordărilor nonchirurgicale la prima etapă, în special în cancere care implică oase, rezultate recente sugerează că chimioradioterapia primară poate fi o abordare eficace de tratament pentru pacienții cu leziuni selectate T4. Rata de control locoregional, supraviețuire și complicații sunt comparabile cu cele asociate cu tratamentul chirurgical primar și radioterapie postoperatorie [64]. Un alt motiv pentru a alege chimioradioterapia ca un tratament primar este „irezectabilitatea funcțională”, de exemplu, pentru a evita glosectomia totală. Cu toate acestea, definiția de „irezectabilitate funcțională” este vagă și poate să difere în rândul medicilor [65].

Radioterapia postoperatorie, cu sau fără chimioterapie concomitentă, este rezervată pentru acele cazuri în care riscul de recurență este mare. Definiția de pacient cu „risc ridicat” a fost și este un subiect de controverse. Cu toate acestea, este important să subliniem că indicațiile pentru radioterapie postoperatorie direcționată către localizarea tumorii primare sunt diferite de indicațiile pentru radioterapie postoperatorie direcționată către zona cervicală.

Scopul unei excizii chirurgicale este de a realiza o rezecție completă a tumorii cu margini libere. În cazurile în care sunt „pozitive” sau aproape marjele (tumoră în limită sub 5 mm de marja chirurgicală), este recomandată re-rezecția chirurgicală (în cazul în care marjele originale pot fi încă identificate corect și în cazul în care re-rezecția nu va determina handicap funcțional semnificativ. În cazurile în care este efectuată o re-rezecție și rămân a fi microscopic „pozitive” marjele plăgii sau dacă re-rezecția nu poate fi credibil efectuată, ar trebui să fie luate în considerare radioterapia direcționată pe localizarea primară a tumorii. Această tactică este aplicabilă și în cazul când tumoarea prezintă o creștere perineurală sau un grad înalt de invazive. Brahiterapia s-a dovedit a fi eficace în cazurile cu marje aproape sau „pozitive”, în special atunci când reexcizia nu poate fi ușor realizată [66].

În cazurile în care există metastaze cervicale de gradul N2 sau mai mare, sau atunci când examenul histopatologic demonstrează caracteristici nefavorabile (cum ar fi invazia capsulei de metastazele ganglionare), este justificată radioterapia postoperatorie a zonei cervicale. Suplinirea cu tratament chimioterapic pe bază de cisplatină este indicată în prezența marjelor „pozitive” după rezecția tumorii primare, implicarea mai multor ganglioni limfatici sau prezența invaziei extracapsulare în disecție cervicală [67].

Tratamentul tumorii ce invadează mandibula. Tumorile ce invadează mandibula pot fi tratate fie cu o rezecție marginală sau una segmentară. Decizia privind un nivel optim de rezecție a mandibulei depinde în mare măsură de gradul de invazie. S-a sugerat că invazia tumorală periostală sau a stratului osos cortical, fără invazia cortexului medular, pot fi tratate în mod corespunzător cu o rezecție marginală. Tumorile care erodează canalul medular (leziuni T4) necesită o rezecție segmentară. S-a demonstrat că, odată ce tumora a obținut acces la canalul medular, ea se poate deplasa prin canalul și prin pachetul neurovascular. Incapacitatea de a obține un răspuns histopatologic „la gheață” a secțiunii mandibulei intraoperator reprezintă o dilemă în tratament, deoarece decalcifierea pentru analize histopatologice definitive poate dura până la două săptămâni.

Periostul este relativ rezistent la invazia canceroasă. Cu excepția alveolelor, periostul acționează ca o barieră compactă în calea invaziei tumorii adiacente. În ciuda capacităților de protecție a periostului, tumorile agresive și de durată erodează și invadează mandibula adiacentă printr-o varietate de căi. Au fost

identificate două modele histologice de invazie tumorală. Primul se referă la calea infiltrativă, și este caracterizat prin apariția unor impregnații digitale a tumorii care avansează independent, invadează spațiile spongioase, fără strat vădit de intervenție a țesutului conjunctiv, și posedă activitate joasă osteoclastică. Al doilea model este menționat ca penetrare erozivă. În contrast cu modelul infiltrativ, modelul eroziv se caracterizează printr-un front larg cu un strat gros de țesut conjunctiv și activitate marcată osteoclastică. Semnificația diferită a modelelor eroziv și infiltrativ a fost confirmată în mai multe rapoarte și s-a demonstrat că supraviețuirea pacientului este în mod semnificativ influențată de modelul de invazie. Wong și colab. [68] au constatat că supraviețuirea de 3 ani fără semne de boală pentru carcinomul cu celule scuamoase ce invadează mandibula după modelul infiltrativ a fost de 30%, în timp ce supraviețuirea de 3 ani, fără semne de boală, pentru modelul eroziv a fost de 73%. S-a sugerat că modelul de invazie este o reflectare a agresivității biologice a tumorii și poate avea un impact în abordarea tratamentului ablativ. În timp ce majoritatea tumorilor care invadează mandibula sunt supuse tratamentului radiant postoperator, s-a observat că tumorile cu invadare în stratul superficial al mandibulei nu pot beneficia de radioterapia postoperatorie. Analizând comportamentul agresiv al modelului infiltrativ de invazie, recomandăm aplicarea tratamentului radiant postoperator pentru toți pacienții cu acest model de invazie osoasă.

Tumorile cavității bucale pot invada mandibula și penetra în canalul mandibular prin mai multe căi de acces. Deseori, tumora se „deplasează” de-a lungul suprafeței mucoasei până când se apropie de gingia atașată, caz în care celulele tumorale pot veni în contact direct cu periostul mandibulei. Celulele tumorale demonstrează o tendință de a migra în alveole, deoarece această zonă reprezintă o cale de minimă rezistență. La pacienții edentali, celulele tumorale vor migra pe suprafața ocluzală a alveolei și vor pătrunde în mandibulă prin gropile dentare, care sunt defecte osoase corticale la locurile de dentiție. Mai puțin frecvent, tumora poate intra în mandibulă prin canalele mental sau mandibular. În cele din urmă, tumora poate eroda osul adiacent prin penetrarea stratului cortical direct în canalul mandibular. Așa cum am menționat mai devreme, acesta este un mod rar de invazie.

Determinarea prezenței eroziunii osoase și gradului de extindere a invaziei osoase reprezintă o dilemă clinică permanentă. Previzibilitatea săracă a investigațiilor imagistice preoperatorii a determinat pe mulți specialiști să se bazeze pe evaluarea clinică preoperatorie ca principală metodă de determinare a prezenței invaziei mandibulare. Mai multe grupuri au studiat această problemă și au constatat că evaluarea clinică a eroziunii osoase mandibulare este mai sensibilă decât evaluarea radiografică; cu toate acestea, evaluarea radiografică poate fi mai specifică și prevede un indice de fiabilitate mai mare [69].

Există câteva studii ce au analizat impactul de evaluare clinică în stabilirea gradului de invazie mandibulară. Acest lucru ar putea reprezenta dificultatea de a cuantifica un examen clinic. Cu toate acestea, majoritatea sunt de acord că evaluarea clinică pentru invazia mandibulară este primordială. Mai multe studii au evaluat rolul separării (decolării) periostului ca un indicator pentru aprecierea invaziei tumorale a mandibulei și s-a constatat că „decolarea” periostală în momentul îndeplinirii rezecției a reprezentat un predictor exact al prezenței invaziei mandibulare [37]. Fără dovezi clare preoperatorii a invaziei mandibulare, se recomandă a recurge la o rezecție marginală, urmată de „decolarea” periostală și de inspecție adecvată. În cazul în care probele microscopice au descoperit invazia tumorală, mandibulectomia marginală este convertită într-o mandibulectomie segmentară. Adesea, mandibulectomia marginală nu este efectuată pe motivul unor suspiciuni de invazie mandibulară, dar pentru a obține o marjă mai largă de rezecție și, de asemenea, pentru a obține acces mai profund și un nivel adecvat de rezecție al planșeului bucal. În plus, mandibulectomia marginală poate fi de ajutor pentru recuperarea intraorală, în special dacă țesuturile locale sunt angajate. Protruzia de os dezgolit în linia de sutură este astfel evitată.

În rezumat, evaluarea corespunzătoare preoperatorie, prin combinarea examenului clinic și radiologic, este mai precisă decât utilizarea unei singure modalități. „Decolarea” periostală intraoperatorie la momentul rezecției, cu evaluarea secțiunii „la gheață”, reprezintă un predictor exact al prezenței invaziei mandibulare și poate fi singura metodă veridică de evaluare.

Tratamentul tumorii ce invadează mucoasa obrazilor. Cancerul mucoasei obrazilor reprezintă circa 10% din cancerele mucoasei cavității bucale și se dezvoltă, de obicei, în locurile afectate de leucoplazie [70]. Principiile de management al cancerului mucoasei obrazilor nu diferă de cele din alte regiuni ale cavității orale, cu tratamentul chirurgical ca metodă preferențială. În stadii precoce, excizia chirurgicală poate fi realizată, de obicei, transoral. Tumorile care invadează mușchiul buccinator și tumorile cu afectarea ganglionilor limfatici sau cu caracteristici de prognostic nefavorabil ar trebui să fie tratate complex cu iradiere postoperatorie. Planificarea atentă preoperatorie este esențială pentru a stabili extinderea tumorii, iar unul din obiectivele tratamentului chirurgical este înlăturarea tumorii în limitele țesutului normal. RMN-ul este ideal pentru aprecierea stării mucoasei obrazilor și a țesuturilor moi din spațiul masticator. Deși tumora precoce a mucoasei obrazilor se prezintă frecvent ca o masă neregulată a mucoasei, mai mult de jumătate din tumori vor fi profund invazive, crescând de-a lungul ductului parotid, mușchiul maseter sau în palatul dur. Mucoasa bucală proximală poate concrește în ductul parotid, ceea ce impune ca aceasta să fie studiată retrograd, pentru a asigura hotarul sănătos al inciziei. Leziunile invazive profunde se pot distruge în grăsimea obrazilor. Când se întâmplă acest lucru, este recomandabil să se înlătore grăsimea, deoarece hotarul chirurgical negativ în această regiune este greu de confirmat. Prezența unei rețele limfatice bogate, rata înaltă a metastazării în ganglionii limfatici cervicali impune evaluarea, iar apoi și tratarea atentă a gâtului. Tumorile mai mici sunt abordate, de obicei, transoral; iar tumorile mai avansate pot necesita o incizie (labiotomie) mediană.

Tratamentul tumorilor care implică palatul dur. Spre deosebire de alte zone ale cavității bucale, unde carcinomul cu celule scuamoase constituie majoritatea absolută de cancer, mucoasa palatului dur este bogată în glande salivare minore și, prin urmare, în această regiune se pot dezvolta tumori, atât benigne, cât și maligne, ale glandelor salivare.

Principiile de management ale tumorilor palatului dur sunt similare cu cele ale mandibulei: obținerea hotarului liber (sănătos) este esențială pentru atingerea unui rezultat bun. Imaginea preoperatorie este importantă pentru evaluarea sinusului maxilar; a oaselor palatului dur și a nasului. CT este ideal pentru a aprecia acest lucru, deoarece acesta oferă o imagine de înaltă rezoluție a oaselor nazale și palatine. Tumorile laterale pot prezenta un risc de invazie și răspândirea perineurală prin pachetul neurovascular palatin sau trigemen. Durerea sau senzația de amorțire pot sugera invazia nervoasă, iar RMN cu gadolinium poate demonstra îmbunătățirea sau edemațierea nervului. Profunzimea invaziei va dicta extinderea rezecției chirurgicale. Leziunile superficiale ale mucoasei palatului dur sunt tratate cu succes printr-o rezecție chirurgicală largă ce include periostul. Periostul servește drept o barieră inițială în fața răspândirii procesului. Cu toate acestea, odată ce tumorile au devenit invazive, ele pot invada vertical cavitatea nazală sau sinusul maxilar, necesitând astfel rezecții vaste. Tumorile glandelor salivare mici ale mucoasei palatului dur metastazează rar spre regiunea cervicală, astfel, evidarea ganglionară cervicală rareori este justificată în absența bolii regionale demonstrabile. Excepție prezintă eroziunea tumorii prin sinusurile maxilare posterioare sau posterior-lateral în fosa pterigopalatină. Carcinoamele scuamoase ale mucoasei palatului dur au predilecție spre metastazele la nivelul I, astfel această regiune trebuie evaluată radiologic sau chirurgical prin biopsia ganglionului limfatic santinelă sau evidare ganglionară la nivelul I, îndeosebi pentru tumori de stadiul T2 și mai mare.

Tratamentul tumorilor planșeului bucal. Planșeul bucal este bogat în structuri vasculare și nervoase, inclusiv nervii lingual și hipoglos, ductul submandibular și glandele sublinguale. În această regiune lipsește bariera fascială, astfel chiar o tumoare precoce de dimensiuni mici poate invada rapid în structurile de bază adiacente și metastaza în primul nivel al ganglionilor limfatici. O examinare clinică minuțioasă preoperatorie poate oferi informație importantă, cum ar fi sialoadenita sau atrofia sublinguală, care poate sugera invazia în ductul submandibular sau în nervul hipoglos, respectiv. RMN-ul este examenul imagistic ideal, pentru că apreciază exact starea țesuturilor moi și invazia perineurală. Deseori metastazele apar la nivelul ganglionilor limfatici sublinguali, submandibulari, adică la nivelul II ganglionar, din cauza unui număr mare de structuri neurovasculare. Sessions și al. [71] au studiat 280 de cazuri și au constatat o scădere semnificativă supraviețuirii la 5 ani, la pacienții

cu hotare implicate în procesul tumoral, cu procese tumorale avansate, ganglioni limfatici afectați și recidive ale procesului. Acești autori au sugerat că pacienții fără afectarea ganglionilor limfatici pot fi supravegheați în viitor în condiții de siguranță pentru afectări regionale ganglionare, deoarece afectarea ulterioară poate fi tratată eficient fără efect advers asupra supraviețuirii. Alții au stabilit că o abordare mai agresivă în cazul N0 este justificată și că evidarea ganglionară selectivă permite eliminarea timpurie a metastazelor oculte [72, 73]. Hicks și colab. [73] au apreciat că mai mult de 21% din pacienții cu tumori T1 sau mai mari au metastaze oculte și au recomandat o evidare cervicală electivă și radioterapie adjuvantă pentru sporirea controlului regional în tumori avansate.

Cu toate acestea, vorbind despre incidența metastazelor oculte, o importanță mare au mijloacele de diagnostic care au fost utilizate pentru evaluarea regiunii cervicale înainte de tratament, dar și studierea pieselor postoperatorii, fapt menționat anterior în această lucrare.

Reconstrucția defectelor extinse. Tumorile extinse ale cavității orale reprezintă o provocare chirurgicală din cauza posibilelor dereglări severe de masticăție, de vorbire și de deglutiție, precum și din cauza posibilității de aspirare, care pune în pericol viața pacientului. Pacienții pot fi mutilați din cauza mandibulectomiei, în special când este afectat segmentul anterior al mandibulei. Tratamentul chirurgical microvascular a devenit metoda preferată pentru reconstrucția mandibulei și trebuie efectuat în timpul rezecției segmentare a mandibulei. Sursele primare (donatorii) de os vascularizat și țesuturi moi pentru reconstrucție sunt patru – peroneu, creasta iliacă, radiusul antebrațului și omoplatul. Fibula este prima alegere pentru majoritatea defectelor, în special a celor anterioare sau vaste [74]. Utilizarea altui donator este cea mai bună alternativă în cazurile defectelor mari de țesuturi moi și minime de os. O parte importantă a procesului de reconstrucție este reabilitarea dentiției cu osteointegrarea implantelor dentare. Reconstrucția mandibulei cu ajutorul structurilor compozite din sisteme de titan cu particule de os și măduvă osoasă recoltate din ilium, sau prin intermediul grefelor osoase autogene non-vascularizate din creasta iliacă este, de obicei, efectuată în a doua etapă și prezintă un risc sporit de complicații pentru locul donator. Aceste metode sunt utile numai atunci când defectul este lateral și este utilizată o abordare extraorală [75]. Rata de succes la utilizarea lamboului liber este de aproape 100% și poate fi aplicat fără restricții sau dieta moale la aproape 90% dintre pacienți, în timp ce dicția este normală sau aproape normală la două treimi dintre pacienți [74]. În cazul tumorilor local-avansate, rezecția adecvată impune glossectomia totală sau subtotală. Limba este, de obicei, reconstruită cu ajutorul lamboului liber musculocutanat din m.rectus abdominis, dar rezultatele postoperatorii funcționale ale deglutiției și vorbirii sunt adesea nesatisfăcătoare, din cauza lipsei de mobilitate a lamboului. În plus, rezecția suplimentară a epiglotei, combinată cu glossectomia totală, cauzează aspirație severă și pneumonie recurentă. Reconstrucția limbii necesită nu doar reconstrucția țesuturilor moi, dar și restabilirea funcției musculare. Pentru a atinge acest obiectiv, a fost propusă utilizarea lamboului musculocutanat format din m. gracilis [76]. Nervul obturator al mușchiului gracilis este suturat prin procedee microchirurgicale la nervul hypoglossal, pentru a reinerva m. gracilis și pielea lamboului musculocutanat, care este destul de voluminos pentru a restabili defectul format. Această procedură, deși oferă contactul adecvat glossopalatal și permite mișcările limbii, totuși nu restabilește aspectul normal al limbii și nu are capacitatea intrinsecă secretorie. Pentru a rezolva această problemă, se formează un lambou gastric liber, cu amplasarea intrabucală a mucoasei, fiind astfel sursă de secreție suplimentară, iar omentul asigură volumul necesar [77].

Uneori defectele cavității bucale, care implică mai multe regiuni, nu pot fi reconstruite cu un singur lambou liber. În unele cazuri, reconstrucția cu mai multe lambouri libere a fost utilizată pentru a îmbunătăți calitatea vieții, chiar la pacienții cu cancer avansat, în special după mandibulectomie și glossectomie totală [78].

În cazurile dramatice, în care, ca urmare a intervenției chirurgicale extinse și a complicațiilor postradioterapice, un pacient este extrem de desfigurată și cu handicap pentru funcții vitale elementare, tehnica raportată recent de transplant facial, cu structuri compozite, ar putea deschide o nouă frontieră [79].

Tratamentul metastazelor regionale cervicale. Incidența metastazelor cervicale oculte în can-

cerul mucoasei cavității orale, chiar și în stadii incipiente, variază de la 6 la 46% [80], necesitând tratament elective al gâtului, în majoritatea cazurilor. Cauza variației în incidența raportată a prezenței metastazelor poate fi în metodele de diagnostic care au fost utilizate pentru evaluarea preoperatorie a gâtului și posibilitățile examenului histopatologic. Tehnicile tradiționale de examinare a disecțiilor cervicale nu permit detectarea celulelor neoplastice izolate, precum și a micrometastazelor [81]. Nu există nici o metodă imagistică preoperatorie care ar permite detectarea focarelor metastatice microscopice în ganglionii limfatici cervicali. Analiza imunohistochimică și analiza moleculară a pieselor cervicale relevă o incidență sporită a metastazelor oculte decât în cazul utilizării microscopiei simple cu colorare cu eozină și hematoxină. Metastaze regionale oculte pot fi găsite chiar și în cazurile cu tumori primare mici.

Evidarea cervicală.Tratamentul regiunii cervicale poate fi efectuat prin două metode: chirurgicală sau prin radioterapie. Tratamentul chirurgical permite evaluarea și stadializarea regiunii cervicale, evitând iradierea inutilă și apreciind necesitatea tratamentului adjuvant. Deoarece cancerul mucoasei cavității bucale rar metastazează până la nivelul V, evidarea completă a celor 5 nivele ganglionare nu este necesară. Evidarea selectivă a zonelor I-III (evidare supraomohoidă) este procedura de elecție în afectarea cervicală. Majoritatea dintr-un număr destul de mic de metastaze izolate de la nivelul IV sunt din tumori primare ale limbii, cunoscute prin posibilitatea de a produce „metastaze în salt”. Astfel, evidarea extinsă supraomohoidă a nivelelor I-IV este recomandată de unii autori pentru tratamentul elective în cancerul de limbă [82].

O serie de studii recente prospective multiinstituționale au demonstrat că subnivelul IIB este rareori afectat de metastaze izolate ale cancerului mucoasei cavității bucale, cu excepția unor tipuri de cancer al limbii [83-85]. Astfel, omiterea evidării ganglionilor limfatici din subnivelul IIB, în cele mai multe cazuri de cancer al cavității bucale, este justificată. De asemenea, se evită morbiditatea suplimentară prin afectarea n.accessorii [86]. O analiză publicată recent, a metastazelor carcinomului cu celule scuamoase [87] din subnivelul IIB, demonstrează faptul că afectarea izolată nu este frecventă la acest subnivel. Evidările cervicale bilaterale trebuie efectuate în tratamentul tumorilor ce implică structurile mediane și la pacienții cu metastaze cervicale ipsilaterale [88]. În general, în cancerul de limbă, incidența metastazelor ganglionare depinde de stadiul tumorii. Stadiile T1, T2 și T3 sunt asociate cu o incidență a metastazelor ganglionare microscopice de 30, 50 și, respectiv, 70%. Evidarea cervicală selectivă poate fi efectuată în afectarea clinică pozitivă a pacienților [89].

Aplicarea radioterapiei postoperatorii și a chimioterapiei concomitente poate fi efectuată în cazul pacienților cu afectarea ganglionilor limfatici, în special în cazurile cu factori de prognostic negativ, cum ar fi ganglioni limfatici cu metastaze multiple, sau cu afectare extracapsulară. Două studii prospective, randomizate, au fost raportate în 2004. Ele au demonstrat creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea controlului loco-regional (dar și creșterea toxicității), în cazul administrării concomitente a chimio- și radioterapiei adjuvante în afectarea extracapsulară și în N2-3 [67].

Biopsia ganglionului limfatic santinelă. În ultimul deceniu, biopsia ganglionului limfatic santinelă (BGLS) a evoluat ca o posibilă înlocuire a evidării ganglionare, cu rezultate promițătoare [90]. Un număr redus de ganglioni limfatici pot fi evaluați prin secțiuni în serie și imunohistochimic [91]. Lucrarea lui Goerkem și al. [20] a fost discutată mai sus. BGLS are o tehnică bine stabilită pentru melanomul cutanat și cancerul de sân, și este la etapa de investigație în cazul cancerului cavității bucale. Limfoscintigrafia preoperatorie permite evaluarea structurii drenajului limfatic al fiecărui pacient. BGLS permite stadializarea corectă a regiunii cervicale omolaterale în cazurile N0 din punct de vedere clinic, a ambelor regiuni cervicale în cazul tumorilor cu trecere peste linia mediană, cât și a regiunii cervicale contralaterale în tumorile cu trecere a liniei mediane cu ganglioni limfatici omolaterali pozitivi. Această tehnică are potențialul de a limita aplicarea evidării cervicale la 30-40% din pacienții care pot beneficia de aceasta, reduce considerabil numărul de evidări ganglionare cervicale bilaterale, scad morbiditatea și costul tratamentului la pacienții fără afectarea ganglionilor limfatici cervicali.

Primele studii promițătoare de apreciere a rezultatelor la pacienții supuși BGLS, urmată de evidarea ganglionară cervicală au fost publicate aproape un deceniu în urmă, de către grupuri de savanți în

Europa [91, 92]. De atunci, mai multe centre din întreaga lume au adoptat tehnica. Colegiul American de Chirurgie Oncologic Group (ACOSOG) a finalizat recent un studiu prospectiv [93]. Cele mai multe centre din Europa au evoluat în cadrul studiilor observaționale. Ținând cont de rezultatele excelente din cele două studii mari, care indică o rată de recurență <5% după BGLS negativă, a demarat un studiu multicentric prospectiv observațional [94]. Primele rezultate ale acestuia pot fi așteptate în curând. Tehnica BGLS include injectarea preoperatorie a Tc (99) coloid de sulf în mai multe locații în jurul și în imediata apropiere a tumorii la pacientul treaz [95]. Importanța limfoscintigrafiei preoperatorii pentru detectarea precisă a ganglionilor santinelă a fost raportată de Ross și al. [96]. Albastru isosulfan (Lymphazurin 1%, Hirsch Industries Inc., Richmond VA) des folosit în cazurile de melanom, a fost utilizat de către unii chirurghi pentru studiul de apreciere a metastazelor cancerului mucoasei cavității bucale, dar nu a fost utilizat în studiul ACOSOG, și este evitată de mai mulți chirurghi cu experiență, pentru a nu decolora țesuturile și a nu întuneca structurile importante de la nivelul mucoaselor. Un alt dezavantaj este posibilitatea dezvoltării anafilaxiei într-un număr mic de pacienți [97]. În ciuda unor dificultăți de ordin practic, rata de detecție a ganglionului limfatic santinelă se apropie de 100%. În timpul operației, sonda gamma este folosită pentru a scana regiunea cervicală, iar incizia se face în zona cu cea mai mare radioactivitate. Toți ganglionii limfatici sunt apoi eliminați și trimiși la laboratorul morfopatologic pentru evaluare. În cazul în care boala metastatică este identificată, se efectuează evidarea ganglionară. În caz contrar, operația s-a sfârșit. Este destul de controversată opinia despre avantajele și dezavantajele congelării materialului obținut. Mai multe grupuri au investigat precizia de analiză a secțiunilor ganglionilor limfatici santinelă congelate și, în ciuda preocupărilor cu privire la congelare, artefacte, pierderea de țesut și cheltuieli ridicate a forței de muncă și timp, rezultatele s-au dovedit încurajatoare [98, 99]. Valoarea predictivă negativă a unui ganglion limfatic santinelă negativ cu secțiunea congelată este raportat a fi înaltă, la 83%, și doar 17% din pacienții cu secțiuni congelate negative au fost supuși unor proceduri de examinare repetate din cauza examenelor fals negative. În cele mai multe cazuri, acest lucru s-a dovedit a fi din cauza celulelor tumorale izolate sau a afectării minime cu micrometastaze. În cazul în care boala metastatică este identificată postoperator, se efectuează o evidare ganglionară ulterioară. În conformitate cu recomandările celei de a II conferințe internaționale a BGLS în cancerul capului și gâtului, evaluarea morfopatologică a ganglionilor limfatici santinelă ar trebui efectuată pe serii de țesut secționat la intervale de 150 mm și, în plus față de colorarea cu hematoxilină și eozină, examenul imunohistochimic pentru cytokeratin este obligatoriu [100].

Elementele pozitive ale BGLS în cancerul mucoasei cavității bucale sunt: 1. permite pacienților să evite evidarea ganglionară formală; 2. permite evaluarea minimal invazivă a statutului ganglionilor limfatici la pacienții cu risc scăzut de afectare, cărora li se recomandă o perioadă expectativă vigilență; 3. pot fi detectate implicarea potențială a ganglionilor limfatici, care sunt în afara modelelor clasice de drenaj limfatic; 4. poate fi o alternativă pentru pacienții care refuză o evidare cervicală.

O problemă a BGLS în cancerul mucoasei cavității bucale este posibilitatea de diagnostic fals-negativ, cu toate că această rată a fost dovedită a fi de 5%, adică se include în intervalul de evidare ganglionară electivă. În studiul de validare ACOSOG s-a constatat valoarea predictiv negativă de 93% pentru colorarea cu hematoxilină-eozină; de 96% – în cazul imunohistochimiei și 100%, în leziunile T1 [93]. Riscul ridicat al metastazării la pacienții cu cancer T3 și T4, precum și dificultățile de injectare în jurul unei tumori mari, a limitat aplicarea BGLS la pacienții cu T1 și T2 cu cancer al mucoasei cavității bucale.

Altă problemă a BGLS include faptul că, în mod invariabil, în gât, există mai multe noduri limfactice santinelă. În plus, efectul de bronzare a pielii după iradiere creează dificultăți în evaluarea corectă a ganglionului santinelă în timpul unei intervenții chirurgicale.

Recomandările actuale ACOSOG sunt că BGLS poate fi oferită pacienților care nu ar justifica o evidare ganglionară, pacienților care refuză evidarea cervicală sau celor de pe un studiu clinic. În Europa, mai multe centre au introdus BGLS ca standard de îngrijire pentru carcinom cu celule scuamoase ale cavității bucale T1 și T2 cu evidarea ganglionară electivă doar în cazul unui rezultat

pozitiv. Cele mai multe dintre aceste centre s-au alăturat studiului multicentric prospectiv în scopul de a colecta date de la un număr mai mare de pacienți și într-un timp mai scurt.

Astfel, s-ar părea că în prezent BGLS este cel mai util pentru stadializarea cancerului cavității bucale, identificând astfel pacienții care ar putea beneficia de tratament chirurgical suplimentar sau al unui adjuvant [101]. Oricum, în SUA majoritatea chirurgilor preferă și în continuare efectuarea evidării supraomohioide decât BGLS, din cauza motivelor enumerate. Un model de analiză de decizie a comparat performanța BGLS cu disecție cervicală electivă și a arătat rezultate mai bune în cazul celei de a doua, cu prezența micrometastazelor în intervalul de la 20-40% [102]. Prin urmare, BGLS nu poate fi considerat un standard de îngrijire în acest stadiu [103].

În sfârșit, o altă strategie privind pacienții cu tumori mici și superficiale poate fi cea de vigilență și așteptare. La acești pacienți, regiunea cervicală va fi supravegheată îndeaproape la fiecare vizită, folosind, de obicei, examenul ecografic al gâtului, în loc de efectuare a unei evidării cervicale [104].

Supravegherea postoperatorie. Riscul de recidivă sau de dezvoltare a unei noi tumori primare a mucoasei este acut pentru toate persoanele tratate de cancer al cavității bucale. Cele mai frecvent recomandate examene repetate sunt la fiecare 2-3 luni pentru primul an, 3-4 luni, pentru al doilea an, 4 luni, pentru al treilea an și 5 luni, pentru al patrulea și al cincilea an. Ulterior, pacienții sunt urmăriți la fiecare 12 luni. Pacienții cu risc crescut pot fi monitorizați mai des, în timp ce pacienții cu risc scăzut pot fi monitorizați mai rar. Examenele regulate la fiecare 10 ani sunt indicate pentru toți pacienții tratați de cancer al mucoasei cavității bucale [105].

Concluzii. Cancerele mucoasei cavității bucale reprezintă aproximativ o treime din tumorile maligne ale capului și gâtului și, în prezent, unica modalitate de a influența această maladie este de a limita morbiditatea și maximiza șansa de vindecare. Marea majoritate sunt carcinoame spinocelulare (pavimentoase), cu o minoritate de cancer mucoepidermoid și alte tumori ale glandei salivare mici. Tutunul rămâne factorul cauzal comun. HPV-infecția este strâns asociată cu dezvoltarea cancerului orofaringeale și o mică parte de cazuri cu cancerul cavității bucale. Identificarea cancerului în cavitățile bucale este relativ simplă, având în vedere accesibilitatea unui examen clinic; prin urmare, pot fi utilizate programe educationale și de screening. Dezvoltarea leucoplaziei, erythroplasiei sau a unui ulcer necesită să fie prompt evaluat de către un chirurg cap și gât, cel mai probabil fiind completată cu o biopsie transorală. Prognosticul cancerului cavității bucale este, în general, legat de sistemul de clasificare TNM. Cu toate acestea, factorii-pacient, cum ar fi comorbiditățile și factorii-tumoră, cum ar fi invazia perineurală, adâncimea de invazie sau de propagare extracapsulară nodală influențează prognoza, precum și pot fi puternic predictive pentru comportamentul biologic al tumorii.

Odată ce diagnosticul de cancer al cavității bucale este stabilit, evaluarea ulterioară se face prin investigații imagistice, deși modalitatea de angajare este controversată. TC și RMN sunt comparabile în capacitatea lor de a stabili stadiul cancerului cavității bucale. RMN-ul, în special, este excelent pentru evaluarea țesuturilor moi și pentru un studiu de contrast la pacienții cu o contraindicație pentru administrarea intravenoasă de contrast care conține iod. Cu toate acestea, examenul clinic, atât preoperator și intraoperator, rămâne a fi încă cel mai bun mod de a evalua invazia tumorii în mandibulă. Maladia incipientă (stadiile I-II) este, în general, curabilă, cu aplicarea de tratament unimodal. Chirurgia este preferată, în cele mai multe cazuri, datorită simplității tratamentului și rezultatelor excelente în ceea ce privește vindecarea și funcția postoperatorie. Stadiile avansate ale bolii (stadiile III-IV) sunt cel mai bine gestionate de un tratament multimodal, în general cu o intervenție chirurgicală, urmată de radioterapie, în special pentru leziuni cu risc sporit primar. Chimioradioterapia adjuvantă este indicată pentru metastazele regionale N2 și cazuri mai avansate ale bolii, sau în N1, cu concreșterea extracapsulară a tumorii. Chimioradioterapia primară poate fi utilizată în cazurile „inoperabile” din punct de vedere tehnic.

Tumorile cu invadarea mandibulei sunt, în general, gestionate cu rezecție segmentară. Rezecția marginală este indicată atunci când se poate demonstra că tumora nu invadează canalul medular, este

adesea utilizată pentru a spori marja de protecție, pentru a îmbunătăți accesul și a facilita reconstrucția. În cele mai multe cazuri, tumorile care invadează mandibula necesită radioterapie postoperatorie, pentru a îmbunătăți controlul local.

Există o incidență ridicată a metastazelor cervicale în cancerul cavității bucale. Pentru toate tumorile, până și în forme incipiente de tumori primare, este justificat tratamentul electiv al regiunii cervicale, fie cu radiații sau prin disecție cervicală, pentru a optimiza controlul recurențelor regionale. Tratamentul chirurgical prin disecție cervicală este preferabil radioterapiei, deoarece oferă informații suplimentare patologice, limitează morbiditatea, evită regimul de tratament de lungă durată, complicațiile radioterapice. Subnivelul IIB și nivelul V sunt rareori implicate de tumoră și, prin urmare, disecția electivă cervicală se poate face fără a implica aceste regiuni. BGLS pentru stadiile T1 și T2 ale tumorii a fost cu succes evaluată în multe studii. Potențialul acesteia, ca un nou standard de îngrijire, este în prezent studiat pe scară largă în studii clinice prospective.

Referințe bibliografice

1. Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, Gay EG, Langer CJ. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*. 2009; 31:748–758.
2. de Camargo Cancela M, Voti L, Guerra-Yi M, Chapuis F, Mazuir M, Curado MP (2010) Oral cavity cancer in developed and in developing countries: population-based incidence. *Head Neck* (in press)
3. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18: 541–550.
4. Hennessey PT, Westra WH, Califano JA. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res*. 2009; 88:300–306.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papilloma virus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:612–619.
6. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, Haesevoets A, Snijders PJ, Pawlita M, Meijer CJ, Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer*. 2007;121:2465–2472.
7. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol*. 1998;34:284–291.
8. Molinolo AA, Amornphimoltham P, Squarize CH, Castilho RM, Patel V, Gutkind JS. Dysregulated molecular networks in head and neck carcinogenesis. *Oral Oncol*. 2009;45: 324–334.
9. Ho T, Wei Q, Sturgis EM. Epidemiology of carcinogen metabolism genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2007; 29:682–699.
10. Rapidis AD, Gullane P, Langdon JD, Lefebvre JL, Scully C, Shah JP. Major advances in the knowledge and understanding of the epidemiology, aetiopathogenesis, diagnosis, management and prognosis of oral cancer. *Oral Oncol*. 2009;45:299–300.
11. Garnis C, Chari R, Buys TP, Zhang L, Ng RT, Rosin MP, Lam WL. Genomic imbalances in precancerous tissues signal oral cancer risk. *Mol Cancer*. 2009;23:8–50.
12. Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia: their prognostic value, weaknesses and utility. *Head Neck Oncol*. 2009; 1:11.
13. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited: a clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer*. 1975;36:1386–1392.
14. Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, Piccirillo JF, Haigentz M Jr, Suárez C, Vander Poorten V, Hermans R, Rodrigo JP, Devaney KO, Ferlito A (2010) The future of the TNM classification and staging system in head and neck cancer. *Head Neck* (in press)
15. Yuen AP, Lam KY, Wei WI, Lam KY, Ho CM, Chow TL, Yuen WF. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. *Am J Surg*. 2000; 180:139–143.
16. Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, Ebihara S. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer*. 1998;82:1443–1448.

17. Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head Neck*. 1997;19:205–210.
18. Patel RS, Clark JR, Dirven R, Wyten R, Gao K, O'Brien CJ. Prognostic factors in the surgical treatment of patients with oral carcinoma. *ANZ J Surg*. 2009;79:19–22.
19. Ambrosch P, Brinck U. Detection of nodal micrometastases in head and neck cancer by serial sectioning and immunostaining. *Oncology (Williston Park)* 1996;10:1221–1226.
20. Goerkem M, Braun J, Stoeckli SJ (2010) Evaluation of clinical and histomorphological parameters as potential predictors of occult metastases in sentinel lymph nodes of early squamous cell carcinomas of the oral cavity. *Ann Surg Oncol* (in press)
21. Bilde A, Buchwald C, Therkildsen MH, Mortensen J, Kirkegaard J, Charabi B, Specht L. Need for intensive histopathologic analysis to determine lymph node metastases when using sentinel node biopsy in oral cancer. *Laryngoscope*. 2008;118:408–414.
22. Alkureishi LW, Ross GL, Shoaib T, Soutar DS, Robertson AG, Sorensen JA, Thomsen J, Krogdahl A, Alvarez J, Barbier L, Santamaria J, Poli T, Sesenna E, Kovács AF, Grünwald F, Barzan L, Sulfaro S, Alberti F. Does tumor depth affect nodal upstaging in squamous cell carcinoma of the head and neck? *Laryngoscope*. 2008;118:629–634.
23. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114:65–70.
24. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D, El Nagggar AK, Myers JN. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer*. 2003;97:1464–1470.
25. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, Genden E, Urken ML, Wang BY. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:167–178.
26. Poate TW, Buchanan JA, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Scully C, Porter SR. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncol*. 2004;40:829–834.
27. Upile T, Jerjes W, Sterenborg HJ, El-Nagggar AK, Sandison A, Witjes MJ, Biel MA, Bigio I, Wong BJ, Gillenwater A, MacRobert AJ, Robinson DJ, Betz CS, Stepp H, Bolotine L, McKenzie G, Mosse CA, Barr H, Chen Z, Berg K, D'Cruz AK, Stone N, Kendall C, Fisher S, Leunig A, Olivo M, Richards-Kortum R, Soo KC, Bagnato V, Choo-Smith LP, Svanberg K, Tan IB, Wilson BC, Wolfsen H, Yodh AG, Hopper C. Head and neck optical diagnostics: vision of the future of surgery. *Head Neck Oncol*. 2009;1:25.
28. Leslie A, Fyfe E, Guest P, Goddard P, Kabala JE. Staging of squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a comparison of MRI and CT in T- and N-staging. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23:43–49.
29. Imola MJ, Gapany M, Grund F, Djalilian H, Fehling S, Adams G. Technetium 99m single positron emission computed tomography scanning for assessing mandible invasion in oral cavity cancer. *Laryngoscope*. 2001;111:373–381.
30. Lane AP, Buckmire RA, Mukherji SK, Pillsbury HC, 3rd, Meredith SD. Use of computed tomography in the assessment of mandibular invasion in carcinoma of the retromolar trigone. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:673–677.
31. Brockenbrough JM, Petruzzelli GJ, Lomasney L. DentaScan as an accurate method of predicting mandibular invasion in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;129:113–117.
32. Tsue TT, McCulloch TM, Girod DA, Couper DJ, Weymuller EA, Jr, Glenn MG. Predictors of carcinomatous invasion of the mandible. *Head Neck*. 1994; 16:116–126.
33. Shaha AR. Preoperative evaluation of the mandible in patients with carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck*. 1991;13:398–402.
34. Cann EM, Koole R, Oyen WJ, Rooy JW, Wilde PC, Slootweg PJ, Schipper M, Merckx MA, Stoeltinga PJ. Assessment of mandibular invasion of squamous cell carcinoma by various modes of imaging: constructing a diagnostic algorithm. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 37:535–541.
35. Pandey M, Rao LP, Das SR. Predictors of mandibular involvement in cancers of the oromandibular region. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67:1069–1073.
36. Shaw RJ, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Rogers SN, Vaughan ED. The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2004;26:861–869.

37. Brown JS, Lewis-Jones H. Evidence for imaging the mandible in the management of oral squamous cell carcinoma: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2001;39:411–418.]
38. Curtin HD, Ishwaran H, Mancuso AA, Dalley RW, Caudry DJ, McNeil BJ. Comparison of CT and MR imaging in staging of neck metastases. *Radiology.* 1998;207:123–130.
39. Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, Klemi PJ, Grénman R. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Eur J Radiol.* 1997;25:152–161.
40. Baatenburg de Jong RJ, Rongen RJ, Verwoerd CD, Overhagen H, Laméris JS, Knecht P. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of neck nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:402–404.
41. Stuckensen T, Kovács AF, Adams S, Baum RP. Staging of the neck in patients with oral cavity squamous cell carcinomas: a prospective comparison of PET, ultrasound, CT and MRI. *J Craniomaxillofac Surg.* 2000;28:319–324.
42. Branstetter BF, 4th, Blodgett TM, Zimmer LA, Snyderman CH, Johnson JT, Raman S, Meltzer CC. Head and neck malignancy: is PET/CT more accurate than PET or CT alone? *Radiology.* 2005;235:580–586.
43. Roh JL, Yeo NK, Kim JS, Lee JH, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Utility of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography imaging in the preoperative staging of head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2007;43:887–893.
44. Pohar S, Brown R, Newman N, Koniarczyk M, Hsu J, Feiglin D. What does PET imaging add to conventional staging of head and neck cancer patients? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:383–387.
45. Brouwer J, Bree R, Comans EF, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261:479–483.
46. Fischbein NJ, Noworolski SM, Henry RG, Kaplan MJ, Dillon WP, Nelson SJ. Assessment of metastatic cervical adenopathy using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:301–311.
47. Mack MG, Balzer JO, Straub R, Eichler K, Vogl TJ. Superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging of head and neck lymph nodes. *Radiology.* 2002;222:239–244.
48. Anzai Y, Piccoli CW, Outwater EK, Stanford W, Bluemke DA, Nurenberg P, Saini S, Maravilla KR, Feldman DE, Schmiedl UP, Brunberg JA, Francis IR, Harms SE, Som PM, Tempny CM. Evaluation of neck and body metastases to nodes with ferumoxtran 10-enhanced MR imaging: phase III safety and efficacy study. *Radiology.* 2003;228:777–788.
49. Sigal R, Vogl T, Casselman J, Moulin G, Veillon F, Hermans R, Dubrulle F, Viala J, Bosq J, Mack M, Depondt M, Mattelaer C, Petit P, Champsaur P, Riehm S, Dadashitazehozhi Y, Jaegere T, Marchal G, Chevalier D, Lemaitre L, Kubiak C, Helmberger R, Halimi P. Lymph node metastases from head and neck squamous cell carcinoma: MR imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxide particles (Sinerem MR)—results of a phase-III multicenter clinical trial. *Eur Radiol.* 2002;12:1104–1113.
50. Viet CT, Schmidt BL. Methylation array analysis of preoperative and postoperative saliva DNA in oral cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3603–3611.
51. Hu S, Arellano M, Boontheung P, Wang J, Zhou H, Jiang J, Elashoff D, Wei R, Loo JA, Wong DT. Salivary proteomics for oral cancer biomarker discovery. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6246–6252.
52. Kawaguchi H, El-Naggar AK, Papadimitrakopoulou V, Ren H, Fan YH, Feng L, Lee JJ, Kim E, Hong WK, Lippman SM, Mao L. Podoplanin: a novel marker for oral cancer risk in patients with oral premalignancy. *J Clin Oncol.* 2008;26:354–360.
53. Torres-Rendon A, Stewart R, Craig GT, Wells M, Speight PM. DNA ploidy analysis by image cytometry helps to identify oral epithelial dysplasias with a high risk of malignant progression. *Oral Oncol.* 2009;45:468–473.
54. Bremmer JF, Braakhuis BJ, Brink A, Broeckaert MA, Beliën JA, Meijer GA, Kuik DJ, Leemans CR, Bloemena E, Waal I, Brakenhoff RH. Comparative evaluation of genetic assays to identify oral pre-cancerous fields. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:599–606.
55. Matta A, Tripathi SC, DeSouza LV, Grigull J, Kaur J, Chauhan SS, Srivastava A, Thakar A, Shukla NK, Duggal R, DattaGupta S, Ralhan R, Michael Siu KW. Heterogeneous ribonucleoprotein K is a marker of oral leukoplakia and correlates with poor prognosis of squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2009;125:1398–1406.

56. Li Y, Elashoff D, Oh M, Sinha U, St John MA, Zhou X, Abemayor E, Wong DT. Serum circulating human mRNA profiling and its utility for oral cancer detection. *J Clin Oncol.* 2006;24:1754–1760.
57. Matta A, DeSouza LV, Shukla NK, Gupta SD, Ralhan R, Siu KW. Prognostic significance of head-and-neck cancer biomarkers previously discovered and identified using iTRAQ-labeling and multidimensional liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Proteome Res.* 2008;7:2078–2087.
58. Rodrigo JP, García-Carracedo D, García LA, Menéndez S, Allonca E, González MV, Fresno MF, Suárez C, García-Pedrero JM. Distinctive clinicopathological associations of amplification of the cortactin gene at 11q13 in head and neck squamous cell carcinomas. *J Pathol.* 2009;217:516–523.
59. Roepman P, Wessels LF, Kettelarij N, Kemmeren P, Miles AJ, Lijnzaad P, Tilanus MG, Koole R, Hordijk GJ, Vliet PC, Reinders MJ, Slootweg PJ, Holstege FC. An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas. *Nat Genet.* 2005;37:182–186.
60. Nyst HJ, Tan IB, Stewart FA, Balm AJ. Is photodynamic therapy a good alternative to surgery and radiotherapy in the treatment of head and neck cancer? *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2009;6:3–11.
61. Bree R, Rinaldo A, Genden EM, Suárez C, Rodrigo JP, Fagan JJ, Kowalski LP, Ferlito A, Leemans CR. Modern reconstruction techniques for oral and pharyngeal defects after tumor resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:1–9.
62. Klug C, Berzaczy D, Voracek M, Millesi W. Preoperative chemoradiotherapy in the management of oral cancer: a review. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008;36:75–88.
63. Robbins KT, Samant S, Vieira F, Kumar P. Presurgical cytoreduction of oral cancer using intra-arterial cisplatin and limited concomitant radiation therapy (Neo-RADPLAT) *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:28–32.
64. Cohen EE, Baru J, Huo D, Haraf DJ, Crowley M, Witt ME, Blair EA, Weichselbaum RR, Rosen F, Vokes EE, Stenson K. Efficacy and safety of treating T4 oral cavity tumors with primary chemoradiotherapy. *Head Neck.* 2009;31:1013–1021.
65. Kreeft A, Tan IB, Brekel MW, Hilgers FJ, Balm AJ. The surgical dilemma of ‘functional inoperability’ in oral and oropharyngeal cancer: current consensus on operability with regard to functional results. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:140–146.
66. Beitler JJ, Smith RV, Silver CE, Quish A, Deore SM, Mulkandov E, Fontenla DP, Wadler S, Hayes MK, Vikram B. Close or positive margins after surgical resection for the head and neck cancer patient: the addition of brachytherapy improves local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:313–317.
67. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu K., Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350:1937–1944.
68. Wong RJ, Keel SB, Glynn RJ, Varvares MA. Histological pattern of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma. *Laryngoscope.* 2000;110:65–72.
69. Werning JW, Byers RM, Novas MA, Roberts D. Preoperative assessment for and outcomes of mandibular conservation surgery. *Head Neck.* 2001;23:1024–1030.
70. Vegers JW, Snow GB, Waal I. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: a review of 85 cases. *Arch Otolaryngol.* 1979;105:192–195.
71. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, Marks J, Perez C. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope.* 2000;110:1764–1772.
72. McGuirt WF, Jr, Johnson JT, Myers EN, Rothfield R, Wagner R. Floor of mouth carcinoma: the management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:278–282.
73. Hicks WL, Jr, Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, Bakamjian VY, Shedd DP. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck.* 1997;19:400–405.
74. Schrag C, Chang YM, Tsai CY, Wei FC. Complete rehabilitation of the mandible following segmental resection. *J Surg Oncol.* 2006;94:538–545.
75. Gemert JT, Es RJ, Cann EM, Koole R. Nonvascularized bone grafts for segmental reconstruction of the mandible—a reappraisal. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1446–1452.
76. Yousif NJ, Dzwierzynski WW, Sanger JR, Matloub HS, Campbell BH. The innervated gracilis musculocutaneous flap for total tongue reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 1999;104:916–921.
77. Sharma M, Iyer S, Kuriakose MA, Vijayaraghavan S, Arun P, Sudhir VR, Chatni SS, Sharan R.

Functional reconstruction of near total glossectomy defects using composite gastro omental-dynamic gracilis flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62:1277–1280.

78. Hanasono MM, Weinstock YE, Yu P. Reconstruction of extensive head and neck defects with multiple simultaneous free flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:1739–1746.

79. Siemionow M, Papay F, Alam D, Bernard S, Djohan R, Gordon C, Hendrickson M, Lohman R, Eghtesad B, Coffman K, Kodish E, Paradis C, Avery R, Fung J. Near-total human face transplantation for a severely disfigured patient in the USA. *Lancet.* 2009;374:203–209.

80. Capote A, Escorial V, Muñoz-Guerra MF, Rodríguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma—does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* 2007;29:3–11.

81. Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. *Oral Oncol.* 2002;38:3–5.

82. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of “skip metastases” in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997;19:14–19.

83. Lim YC, Song MH, Kim SC, Kim KM, Choi EC. Preserving level IIb lymph nodes in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:1088–1091.

84. Elsheikh MN, Mahfouz ME, Elsheikh E. Level IIb lymph nodes metastasis in elective supraomohyoid neck dissection for oral cavity squamous cell carcinoma: a molecular-based study. *Laryngoscope.* 2005;115:1636–1640.

85. Bolzoni Villaret A, Piazza C, Peretti G, Calabrese L, Ansarin M, Chiesa F, Pellini R, Spriano G, Nicolai P. Multicentric prospective study on the prevalence of sublevel IIb metastases in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:897–903.

86. Ferlito A, Silver CE, Suárez C, Rinaldo A. Preliminary multi-institutional prospective pathologic and molecular studies support preservation of sublevel IIB and level IV for laryngeal squamous carcinoma with clinically negative neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:111–114.

87. Lea J, Bachar G, Sawka AM, Lakra DC, Gilbert RW, Irish JC, Brown DH, Gullane PJ, Goldstein DP (2010) Metastases to level IIb in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 32:184–190.

88. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Elective management of the neck in oral cavity squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47:5–9.

89. Patel RS, Clark JR, Gao K, O’Brien CJ. Effectiveness of selective neck dissection in the treatment of the clinically positive neck. *Head Neck.* 2008;30:1231–1236.

90. Stoeckli SJ, Alkureishi LW, Ross GL. Sentinel node biopsy for early oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:787–793.

91. Stoeckli SJ, Steinert H, Pfaltz M, Schmid S. Sentinel lymph node evaluation in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:221–226.

92. Shoaib T, Soutar DS, Prosser JE, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, Robertson AG, Oliver R, MacDonald DG. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1999;21:728–733.

93. Civantos FJ, Zitsch R, Schuller D, Agrawal A, Smith R, Nason R, Petruzelli G, Gourin C, Yarbrough W, Myers J. Sentinel lymph node biopsy for oral cancer: a multi-institutional validation trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:839–840.

94. Ross GL, Soutar DS, MacDonald DG, Shoaib T, Camilleri I, Robertson AG, Sorensen JA, Thomsen J, Grupe P, Alvarez J, Barbier L, Santamaria J, Poli T, Massarelli O, Sesenna E, Kovács AF, Grünwald F, Barzan L, Sulfaro S, Alberti F. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:690–696.

95. Civantos FJ. Sentinel lymph node biopsy for head and neck cancer. In: Ferlito A, Robbins KT, Silver CE, editors. *Neck dissection—management of regional disease in head and neck cancer.* San Diego: Plural Publishing; 2010. pp. 81–95.

96. Ross GL, Soutar DS, Shoaib T, Sato E, Hyodo I, Ogawa T, Nakashima T, Yatabe Y. The ability of lymphoscintigraphy to direct sentinel node biopsy in the clinically N0 neck for patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Radiol.* 2002;75:950–958.

97. Longnecker SM, Guzzardo MM, Voris LP. Life-threatening anaphylaxis following subcutaneous administration of isosulfan blue 1% Clin Pharm. 1985;4:219–221.
98. Terada A, Hasegawa Y, Goto M, Sato E, Hyodo I, Ogawa T, Nakashima T, Yatabe Y. Sentinel lymph node radiolocalization in clinically negative neck oral cancer. Head Neck. 2006;28:114–120.
99. Tschopp L, Nuyens M, Stauffer E, Krause T, Zbären P. The value of frozen section analysis of the sentinel lymph node in clinically N0 squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132:99–102.
100. Stoeckli SJ, Pfaltz M, Ross GL, Steiner HC, MacDonald DG, Wittekind C, Soutar DS. The second international conference on sentinel node biopsy in mucosal head and neck cancer. Ann Surg Oncol. 2005;12:919–924.
101. Ross G, Shoaib T, Soutar DS, Camilleri IG, Gray HW, Bessent RG, Robertson AG, MacDonald DG. The use of sentinel node biopsy to upstage the clinically N0 neck in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:1287–1291.
102. Paleri V, Rees G, Arullendran P, Shoaib T, Krishman S. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: a diagnostic meta-analysis. Head Neck. 2005;27:739–747.
103. Devaney KO, Rinaldo A, Rodrigo JP, Ferlito A. Sentinel node biopsy and head and neck tumors: where do we stand today? Head Neck. 2006;28:1122–1131.
104. Nieuwenhuis EJ, Castelijns JA, Pijpers R, Brekel MW, Brakenhoff RH, Waal I, Snow GB, Lee-mans CR. Wait-and-see policy for the N0 neck in early-stage oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma using ultrasonography-guided cytology: is there a role for identification of the sentinel node? Head Neck. 2002;24:282–289.
105. Haring IS, Schaapveld MS, Roodenburg JL, Bock GH. Second primary tumours after a squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx using the cumulative incidence method. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009;38:332–338.

Rezumat

Cancerul mucoasei cavității bucale reprezintă o entitate comună care cuprinde circa o treime din toate tumorile maligne ale regiunii capului și gâtului. Opțiunile de bază în tratamentul cancerului mucoasei cavității bucale nu s-au modificat în mod semnificativ în ultimele trei decenii, cu toate acestea, eforturi substanțiale au fost depuse în direcția sporirii calității vieții, precum și în elaborarea de noi procedee de reconstrucție. Datorită importanței funcționale și cosmetice ale cavității bucale, managementul cancerului de această localizare necesită o înțelegere aprofundată a mecanismelor etiopatogenetice, de evoluție a bolii, precum și cunoașterea opțiunilor pentru reconstrucție. Scopul acestei analize este de a discuta opțiunile cele mai actuale ale managementului cancerului mucoasei cavității bucale.

Summary

Oral cancer represents a common entity comprising a third of all head and neck malignant tumors. The options for curative treatment of oral cavity cancer have not changed significantly in the last three decades; however, the work up, the approach to surveillance, and the options for reconstruction have evolved significantly. Because of the profound functional and cosmetic importance of the oral cavity, management of oral cavity cancers requires a thorough understanding of disease progression, approaches to management and options for reconstruction. The purpose of this review is to discuss the most current management options for oral cavity cancers.