

STUDIUL ANGIOGENEZEI SI LIMFANGIOGENEZEI IN CARCINOAMELE SCUAMOASE ORALE

Raport- ETAPA FINALA-2007

Introducere.

Cancerle orale reprezinta o problema majora de sanatate în lume atât datorita incidentei crescute si a ratei reduse de supravietuire, cât si prin defectele functionale si cosmetice ce insotesc boala si tratamentul ei. Carcinogeneza orala constituie un model unic pentru studierea naturii multistadiale a cancerului prin prezenta subsecventa la acelasi individ a leziunilor precanceroase si a celor maligne invazive, reflectând progresia alterarilor fenotipice si genotipice asociate bolii [1,2].

Asa cum s-a demonstrat experimental unul din evenimentele importante ale tumorigenezei este achizitionarea unei retele sanguine de nutritie –angiogeneza. Angiogeneza, care presupune formarea de noi vase sanguine din cele preexistente, constituie unul din fenotipurile esentiale ale dezvoltarii neoplazice, fenomen implicat si în procesele fiziologice normale [3-4].

Interrelatiile dintre celulele tumorale si diferitii constituinti ai stromei înconjurate par sa joace si ele un rol important în diferitele aspecte ale biologiei tumorilor inclusiv în inducerea indirecta a angiogenezei. În carcinoamele scuamoase orale, celulele neoplazice atrag monocitele circulante, le activeaza devenind macrofage care secreta factori proangiogeni, dar si anumite citochine care prin actiune paracrina asupra celulelor tumorale determina producerea de nivele crescute de IL-8 si VEGF [5,6]. Mastocitul pare a fi un promotor al angiogenezei normale si tumorale, fapt demonstrat si pentru carcinoamele scuamoase orale [7,8], densitatea lor corelându-se cu microdensitatea vasculara [9].

Este stiuta tendinta carcinoamelor orale de a metastaza inca din stadiile incipiente in limfoganglionii laterocervicali, ca urmare a particularitatilor anatomice ale cavitatii orale [10]. In mare parte acesta caracteristica fenotipica a CSO se datoreaza limfangiogenezei, ce presupune formarea de noi vase limfatice din cele preexistente. Unii autori au demonstrat o corelatie directa intre nivelul expresiei VEGF-C in celulele tumorale si rata metastazarii limfoganglionare in CSO [11,12]. Ohno si colab. [13] au aratat ca limfangiogeneza intratumorala din CSO prezinta variatii topografice, neexistand in zonele profunde ale tumorii, la marginea frontului de invazie, cel mai probabil datorita scaderii expresiei VEGF-C in celulele tumorale de la acest nivel.

MATERIAL SI METODE

Prezentul studiu a fost realizat în parte retrospectiv, în parte prin selectarea cazurilor actuale. Cazurile investigate au fost selectionate pe parcursul ultimilor 5 ani ianuarie 2003-septembrie 2007.

Datele clinice ale cazurilor selectate retrospectiv au fost extrase din foile de observatie aflate în arhiva Clinicii de Chirurgie Oro-Maxilo-Faciala, din registrele Policlinicii Spitalului Clinic Judetean de Urgenta Craiova, precum si din registrele Laboratorului de Anatomie Patologica al aceluiasi spital. Principalele date investigate au fost cele epidemiologice (vârsta pacientilor, sexul si identificarea unora dintre factorii de risc asociati cu carcinogeneza orala, cum ar fi asocierea unor leziuni premaligne sau existenta în antecedente de cazuri familiale de cancer oral), date legate de topografia lezionala (oferite de examenul local si explorari paraclinice) si unele caracteristici macroscopice ale pieselor operatorii (marimea, gradul extensiei tumorale, invazia în structurile adiacente, prezenta focarelor necrotice sau hemoragice si a metastazelor loco-regionale).

Materialul histopatologic utilizat a fost reprezentat de blocuri de parafina corespondente cazurilor selectate existente în histoteca Laboratorului de Anatomie Patologica iar pentru cazurile noi selectate de piesele de exereza chirurgicala furnizate de Clinica de Chirurgie Oro-Maxilo-Faciala. Acestea din urma au fost prin tehnica uzuala de includere la parafina, dupa fixarea în prealabil în formol 10% tamponat, saplare (24H în apa curgatoare), deshidratare (în alcoluri etilice de concentratie crescândă: 50°, 70°, 90° si 100°) si clarificare (în benzen). Blocurile de parafina atât cele vechi cât si cele nou obtinute au fost sectionate la microtom, iar sectiunile seriate rezultate au fost colorate cu coloratia uzuala Hematoxilina-Eozina si cu coloratii speciale tricromic Goldner Szechelly, PAS si Giemsa.

Evaluarea histopatologica a leziunilor a vizat urmatorii parametrii: varietatea carcinomului scuamos, gradul de diferentiere, stadiul progresiei tumorale, aspectul metastazelor, prezenta celulelor maligne reziduale la nivelul marginilor de siguranta, asocierea cu leziuni displazice sau cu alte modificari.

Toate datele colectate (clinico-epidemiologice si histopatologice) au fost stocate computerizat cu ajutorul programului Microsoft Excel (versiunea 2002). O parte a acestor rezultate a fost înscrisa si pe o pagina web (<http://www.grants.umfcv.ro/pniiidpce20071/Prezentare.html>).

REZULTATE SI DISCUTII

Studiul efectuat asupra carcinoamelor mucoasei orale a cuprins un numar de 321 de cazuri ce au constituit 44 % în cadrul patologiei oro-maxilo-faciale pentru intervalul de timp 2003-2007 luat în consideratie. În Statele Unite, Societatea Americana de Cancer a estimat pentru anul 2002 o incidenta de 28.900 de noi cazuri de cancer oral din care 7.400 vor deceda [14]. La nivel mondial în anul 2000 au fost raportate 389650 de cazuri de cancer la nivelul capului si gâtului, 266672 dezvoltându-se exclusiv la nivelul cavitatii orale si 122978 la nivelul orofaringelui [15].

Date epidemiologice

2 Analizând repartitia carcinoamelor scuamoase luate în studiu în functie de **grupele de vârstă**, am observat ca tumorile au fost diagnosticate la pacienti cu vârsta cuprinsa într-un interval destul de larg, care a variat între decadele III-IX de viata.

Tabel nr.2 Repartitia carcinoamelor orale pe grupe de vârstă

Grupe de vârstă	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89
Nr. cazuri	11	36	127	97	43	7
Procente %	3,43	11,20	39,56	30,22	13,4	2,19

Se poate remarca faptul ca incidenta carcinoamelor orale a crescut progresiv cu fiecare decada de viata, începând cu decada a IV-a pâna în decada a VIII-a. Desi intervalul de vârstă al pacientilor diagnosticati cu astfel de tumori a fost destul de întins, marea majoritate a cazurilor analizate (83,18 %) le-am întâlnit în intervalul cuprins între 50-79 de ani. Datele similare din literatura mentioneaza faptul ca aceasta varietate de cancer este o boala a vârstnicului, incidenta sa crescând evident cu înaintarea în vârstă. Se estimeaza ca aproximativ 77% din cancerile orale se dezvoltă între 55-77 de ani, iar vârsta medie a diagnosticului se situeaza în jur de 64 de ani, aproximativ 95 % dintre pacientii diagnosticati cu carcinoame scuamoase orale având peste 40 de ani [16,17].

2 În ceea ce priveste incidenta leziunilor pe **sexe** am constatat o predominanta neta a afectiunilor la sexul masculin la care am gasit 203 din cele 321 de carcinoame orale luate în studiu.

Tabel nr. 3 Repartitia carcinoamelor orale pe sexe

Sex	Masculin	Feminin
Nr. cazuri	203	118
Procente %	63	37

Se poate observa faptul ca 63 % din cazurile analizate au apartinut sexului masculin, spre deosebire de sexul feminin la care au fost diagnosticate 118 cazuri ce au constituit 37% dintre tumorile analizate. Asadar raportul pe sexe pe cazuistica noastra este de 1,72 în favoarea sexului masculin. În literatura datele similare referitoare la carcinoamele mucoasei orale apreciaza ca tumorile intraorale si orofaringiene sunt mult mai frecvent întâlnite la barbati decât la femei, raportul barbati:femei fiind de peste 2:1 [18-20]. Totusi aceasta disproportie între barbati:femei privind incidenta cancerelor orale a devenit mai puțin pronuntata de-a lungul ultimilor 50 de ani, cel mai probabil prin faptul ca femeile sunt expuse în mod egal la carcinogenii orali asa cum sunt fumatul si alcoolul [21,22].

2 Confrutând datele furnizate de examenul local cu cele ale examenelor imagistice si cele înscrise în protocoalele operatorii am putut stabili **localizarea** leziunilor. Pentru intervalul de timp mentionat cele 321 de carcinoame scuamoase orale investigate au avut în ordinea frecventei, sediul la nivelul: buzelor, limbii, gingiei, planseului si palatului.

Tabel nr. 4 Repartitia leziunilor în functie de topografie

Localizare	Buze	Limba	Palat	Gingie	Planseu
Nr. cazuri	127	83	16	39	56
Procente %	40	26	5	12	17

Cea mai frecventa localizare a fost la nivelul buzelor cu un procent de 40% din totalitatea cazurilor investigate, marea lor majoritate, respectiv 80% din leziunile din aceasta localizare s-au dezvoltat la nivelul buzei inferioare. Pe locul al doilea ca frecventa au urmat carcinoamele scuamoase linguale cu un procent de 26% in totalul cazuisticii investigate. Date din literatura indica ca cea mai frecventa localizare a carcinoamelor orale limba cu 40% din totalitatea cazurilor, sediul cel mai frecvent al acestora fiind fata ventrala si regiunile posterioare ale marginilor laterale ale limbii [23]. Planseul bucal pare sa fie cel de-al doilea loc ca frecventa al cancerelor orale, iar alte localizari dar cu o frecventa mai mica includ: gingia, mucoasa jugala, mucoasa labiala si palatul dur [19, 21].

Date histopatologice:

Principalii **parametri histopatologici** investigati ai carcinoamelor scuamoase orale au fost: -varietatii carcinomului scuamos, -gradul de diferentiere, -stadiul progresiei tumorale, -prezenta celulelor maligne reziduale la nivelul marginilor de siguranta chirurgicale, -asocierea cu leziuni displazice, -asocierea cu modificari de atipie coilocitica.

Cazuistica investigata a corespuns în totalitate carcinoamelor scuamoase, reprezentând 92% din totalitatea neoplaziilor maligne ale mucoasei orale pentru intervalul de timp luat în discutie. În literatura se apreciaza ca mai mult de 90% din neoplaziile maligne ale cavitatii orale si orofaringelui sunt carcinoame scuamoase dezvoltate din epiteliul de tapetare al mucoasei, restul fiind reprezentate de neoplazii cu originea în glandele salivare minore si testurile moi de la acest nivel [19, 24].

2 Potrivit clasificarii OMS din 2003 [25], cele 321 de carcinoame scuamoase orale au fost încadrate în urmatoarele **varietati**: carcinom scuamos tipic cu diferite grade de diferentiere, carcinom verucos, carcinom scuamos bazaloid, carcinomul scuamos adenoid, carcinom scuamos cu celule fuziforme (tabelul).

Tabel 9 Repartitia cazuisticii în functie de varietatea histopatologica

Tipul carcinomului	CS tipic cu diferite grade diferentiere	C verucos	CS bazaloid	CS adenoid	CS cu celule fusiforme
Nr. cazuri	299	7	3	9	3
Procente %	93	2	1	3	1

Asadar cele mai numeroase sunt carcinoamele scuamoase tipice cu diferite grade de diferentiere, acestea reprezentând 93% din cazuistica investigata. Restul varietatilor au reprezentat aproximativ 7% din totalul cazuisticii investigate, reprezentând forme rare ale carcinomului scuamos oral.

Formele tipice de carcinom scuamos oral s-au dezvoltat în toate localizarile de la nivelul cavitatii orale si histopatologic s-au caracterizat prin proliferari de celule poligonale cu „punti intercelulare”, disparitia membranei bazale, pleomorfism nuclear si hiperromazie, discheratoza si invazia structurilor normale adiacente. Cheratinizarea anormala duce frecvent la formarea de perle cheratozice în interiorul insulelor de celule scuamoase neoplazice, cu aspectul unor formatiuni rotund-ovalare în care celulele carcinomatoase sunt dispuse concentric în jurul unei zone centrale acelulare, eozinofile formata din cheratina.

Carcinomul verucos a fost prezent în sapte cazuri, ceea ce a reprezentat 2% din totalul cazuisticii analizate. Microscopic tumora a fost alcatuita din proiectii ale epiteliului scuamos fara formarea de axe conjunctivo-vasculare, cu baza larga si suprafata cheratinizata. La suprafata celulele scuamoase neoplazice au avut aspect diferentiat, matur, cu prezenta zonelor de acantoliza si formare de bule, continând central coloane groase de cheratina. În periferia tumorii, celulele neoplazice au prezentat nucleii usor mariti de volum, cu nucleoli voluminosi si activitate mitotica minima, iar la nivelul laminei propria a existat infiltrat inflamator cronic abundent, alcatuit predominant din limfocite si plasmocite.

Carcinomul verucos este o forma de carcinom scuamos bine diferentiat, descris pentru prima data de catre Ackerman în 1948 [26]. Aceste tumori se dezvoltă sub forma unor mase exofitice verucoase ce cresc lent dar invaziv local, de obicei fara a metastaza. Marea lor majoritate (75%) se dezvoltă la nivelul cavitatii orale, urmatoarele localizari fiind: laringele (15%), fose nazale, sinusuri, nazofaringe, piele, anus, vezica urinara, organe genitale externe si esofag [27].

Carcinomul scuamos bazaloid a fost întâlnit în doar 3 cazuri, reprezentând 1% din cazuistica investigata. Histopatologic a fost vorba de o proliferare de celule cu talie redusa, de forma rotunda sau ovalara, cu citoplasma redusa, bazofila sau amfofila si nucleii hiperromi ce au prezentat intensa activitate mitotica. Celulele tumorale cu morfologie bazaloida, au fost dispuse în insule si cordoane cu dimensiuni variabile, unele continând zone centrale de necroza. La periferia insulelor tumorale, celulele neoplazice au prezentat un aranjament caracteristic palisadic si o membrana bazala groasa. Necroza a fost prezenta situata cel mai frecvent în centrul insulelor neoplazice, conferind tumorilor un pattern de dezvoltare de tip „comedo”. Tumorile au avut pattern de crestere ulcerat si infiltrativ.

Carcinomul bazaloid este o varietate slab diferentiata de carcinom scuamos tipic alcatuit din celule bazaloide si celule scuamoase, descris pentru prima data de catre Wain si colab. [28]. Acest tip de carcinom are predilectie pentru tractul aerodigestiv superior, mai ales la nivelul hipofaringelui, bazei limbii si laringelui supraglotic [29,30]. Alte localizari sunt orofaringele [29,30], cavitatea orala [31-33] si traheea [34].

Carcinoamele scuamoase adenoide (acantolitice) au fost prezente în 9 cazuri, ceea ce au reprezentat 3% din cazuistica studiata. Tumorile au fost localizate la nivelul buzelor, al bazei si a fetei laterale a limbii. Ele au fost diagnosticate la pacienti cu vârsta cuprinsa în decadele VI, VII si VIII de viata, în 6 cazuri de sex masculin. Microscopic tumorile au fost alcatuite din celule neoplazice asemanatoare cu cele din carcinoamele diferentiate.

Caracteristica tumorilor a constat din prezenta unui pattern de crestere pseudoglandular în interiorul insulelor de celule neoplazice. Am observat existenta de mici spatii optice goale ce au imitat lumenele glandulare, datorate probabil proceselor de acantoliza ale celulelor scuamoase neoplazice, limitate de celule carcinomatoase mari, rotunde sau poliedrice, cu citoplasma eozinofila

Carcinomul scuamos adenoid este o varietate de carcinom scuamos descrisa pentru prima data de Lever în 1947 [35]. Este vorba de o varietate obisnuita de carcinom scuamos în care datorita acantolizei celulelor scuamoase maligne se formeaza niste pseudolumene ce dau impresia unor diferentieri glandulare. De fapt nu exista nicio dovada a existentei unor diferentieri glandulare adevarate sau a productiei de mucina. La nivelul capului si gâtului aceste tumori se dezvoltă cel mai frecvent la nivelul pielii, mai ales cea expusa la radiatiile solare [35-37]. La nivelul cavitatii orale cel mai frecvent afectate sunt buzele si limba [38-42].

Carcinomul cu celule fuziforme a fost prezent în doar 3 cazuri, reprezentând 1% din cazuistica studiata. Tumorile au apartinut unor persoane de sex masculin, cu vârsta cuprinsa în decada a VI de viata, fiind localizate într-un caz la nivelul limbii iar în celalalte doua la nivelul buzei inferioare. Microscopic tumorile au fost alcatuite dintr-o proliferare de celule fusiforme, alungite, care au prezentat citoplasma slab eozinofila sau amfofila, moderat reprezentata si nuclei de dimensiuni mari, hiperchromi, cu frecvente atipii si mitoze atipice. Celulele neoplazice au fost dispuse sub forma de fascicule dense, frecvent întretaiate unele cu altele, realizând în ansamblu un aspect sarcomatoid. Pe sectiuni seriate, în periferia tumorii au existat si mici zone de diferentiere scuamoasa, a caror evidentiere a usurat diagnosticul.

Carcinomul cu celule fuziforme este o tumora bifazica compusa dintr-un carcinom scuamos conventional si o componenta maligna cu celule cu morfologie fuziforma. Aceasta varietate de carcinom a fost descrisa în diverse localizari de la nivelul corpului uman: tract respirator, glandele mamare, piele, tract urogenital, tract gastrointestinal si glande salivare [43]. La nivelul capului si gâtului carcinomul cu celule scuamoase se dezvoltă cel mai frecvent laringian [44-47], cavitate orala [48-50], piele, tonsile, tract sinonazal si faringe [48, 51].

Literatura de specialitate mai indica prezenta si a altor varietati de carcinom scuamos la nivelul cavitatii orale: carcinomul scuamos papilar, carcinomul adenoscuamos si carcinomul limfoepitelial.

2 Raportat la **gradul de diferentiere** carcinoamele scuamoase orale investigate au fost încadrate ca: bine diferentiate, moderat diferentiate si slab diferentiate.

Tabel nr. 9 Repartitia carcinoamelor scuamoase în functie de gradul de diferentiere

Grad de diferentiere	CS bine diferentiat	CS moderat diferentiat	CS slab diferentiat
Nr. cazuri	147	57	117
Procente %	46	18	36

Din tabelul de mai sus se poate observa ca cel mai frecvent aspect întâlnit din punct de vedere al gradului de diferentiere a fost cel al *carcinoamelor scuamoase bine diferite*, faptul datorându-se probabil incidentei maxime a acestora la nivelul buzelor, localizare în care s-au de zoltat 40 % dintre tumorile analizate. Ele au fost prezente în 147 de cazuri, constituind 46% în cazuistica studiată. Microscopic celulele neoplazice au forma poligonala cu citoplasma bogata, eozinofila si nuclei de talie si colorabilitate inegala. Celulele neoplazice au prezentat aspecte de maturare si cheratinizare, dispunându-se sub forma unor structuri lamelare concentrice si realizând numeroase perle cheratozice.

Formele *moderat diferite* ale carcinoamele scuamoase au fost prezente în aproape toate localizarile, cu un numar de 57 cazuri ce au constituit 18% din cazuistica investigata. Microscopic, în formele moderat diferite, tumorile au fost alcatuite din celule neoplazice cu forma poligonala cu citoplasma bogata, eozinofila, dispuse sub forma de insule si cordoane neregulate. Ele au continut perle cheratozice, dar acestea au fost mult reduse numeric, iar cheratinizarea a fost frecvent incompleta, cu persistenta nucleilor. Atipiile celulare si mitozele atipice au fost mai frecvente decât în forma bine diferentiata.

Carcinoamele scuamoase *slab diferite* s-au situate pe locul al doilea în ordinea frecventei, cu incidenta maxima la nivelul limbii. Ele au fost prezente în 117 de cazuri, reprezentând 36 % dintre tumorile investigate. Microscopic, tumorile au fost alcatuite din insule compacte de celule cu dimensiuni si forme neregulate. Celule tumorale predominante sunt de tip bazaloid, rareori distingându-se puncti intercelulare. Cheratinizarea a fost absentă sau cu caracter unicelular. Atipia celulara a fost marcata si mitozele atipice numeroase.

2 În ceea ce priveste *stadiul progresiei tumorale*, cele 321 de carcinoame scuamoase analizate au corespuns: microcarcinomului în 2 cazuri, carcinoamelor franc invazive în 57 de cazuri si carcinoamelor invazive asociate cu prezenta adenopatiei metastatice în momentul diagnosticului în 3 cazuri.

Tabel 10 Repartitia cazuisticii în functie de stadiul progresiei tumorale

Stadiul progresiei tumorale	Microcarcinom	Carcinom franc invaziv, fara metastaze	Carcinom invaziv cu adenopatie metastatica
Nr. cazuri	6	243	72
Procente %	2	76	22

Microcarcinoamele au fost diagnosticate în 6 cazuri, reprezentând 3,3 % din toate carcinoamele scuamoase analizate. Ele au fost localizate în doua cazuri la nivelul buzei inferioare, asociat cu modificari de cheilita actinica si în patru cazuri la nivelul limbii, în care la nivelul epiteliului adiacent leziunii au existat aspecte de leucoplazie, displazie simpla si depozite miceliene.

Astfel de asocieri sunt consemnate în literatura de specialitate, considerându-se ca cea mai mare parte a carcinoamelor scuamoase mucoasei orale si în particular cele ale

limbii se dezvoltă pe leziuni preexistente. Studii comparative efectuate asupra incidenței celor două grupuri de leziuni, precanceroase și cancere, au indicat o incidență a leziunilor precanceroase de 0,8 la un milion de persoane investigate, față de rata incidenței cancerului care a fost de 5 la un milion de persoane [52-55].

Microscopic, aspectul microcarcinoamelor a fost cel al unei proliferări neoplazice maligne cu invazie minimă a corionului superficial cu aspectul unui pinten format din celule scuamoase atipice. Celulele carcinomatoase intraepiteliale au avut citoplasma redusă, bazofila și nuclei mari, hiper cromatici cu mitoze atipice, spre deosebire de celulele invazive care au avut tendința la diferențiere, prezentând o citoplasma mai abundentă și eozinofila. Proliferarea neoplazică stromală s-a însoțit în toate cazurile de prezentă unui infiltrat inflamator, alcătuit din predominant din limfocite și plasmocite.

Carcinoamele franc invazive fără adenopatie metastatică au constituit cea mai mare parte a carcinoamelor scuamoase analizate, fiind prezente în 243 de cazuri, care au reprezentat 76 % dintre acestea. Indiferent de forma histopatologică și de gradul lor de diferențiere, tumorile au evoluat infiltrativ și distructiv, sub forma de insule și lobuli neoplazici, în structurile de origine. Patternul invaziei a corespuns: unor cordoane neoplazice neregulate și necoezive, celulelor izolate infiltrative, marginilor tumorale coezive cu front larg de invazie sau insulelor neoplazice rotunde invazive.

Datele din literatură arată că patternul tumoral de invazie are implicații prognostice. Astfel patternul infiltrativ se asociază cu o evoluție mult mai agresivă și implicit cu un prognostic mai prost decât patternul expansiv [56-59].

Într-un număr de 53 de cazuri, reprezentând 21% din carcinoamele scuamoase orale fără metastaze, masele tumorale au prezentat emboli neoplazici în interiorul structurilor vasculo-limfatice. Aspectul a fost prezent în carcinoamele scuamoase moderat și slab diferențiate.

De asemenea, în alte 37 cazuri am observat aspecte de invazie neoplazică perineurală și perivasculară. Datele din literatură consideră invazia limfo-vasculară, invazia perineurală, precum și patternul de invazie noncoeziv, ca pe elemente asociate cu risc sporit de metastazăre [54].

Carcinoamele franc invazive însoțite de adenopatie metastatică au fost prezente în 72 de cazuri, constituind 22 % din cazuistica analizată. În 23 de cazuri metastazele au fost prezente într-un singur ganglion ipsilateral, cu dimensiuni de 3,5 cm și respectiv 4 cm (N2a). În restul cazurilor metastazele au fost prezente în mai mult de 3 ganglioni limfatici ipsilaterali, cu dimensiuni cuprinse între 3-5 cm (N2b).

Date din literatură indică că distribuția metastazelor limfoganglionare ale cancerelor scuamoase orale sunt dependente în primul rând de topografia lezională [60]. În realitate patternul de metastazăre limfatică este unul complex și nu urmează un o secevență ordonată de la un nivel la altul în cazul multor pacienți [61]. Extensia procesului neoplazic dincolo de capsula limfoganglionului se asociază cu un prognostic prost [62].

2 Un alt parametru microscopic analizat a fost reprezentat de **prezentă celulelor maligne reziduale** la nivelul marginilor de siguranță chirurgicale, aspect investigat doar

într-un numar de 123 cazuri. Dintre acestea, 98 cazuri nu au prezentat invazie la nivelul marginilor de siguranta chirurgicale, în timp ce în alte 25 cazuri invazia a fost prezenta îmbracând aspect de microcarcinom în 22 cazuri sau de carcinom invaziv în alte 3 cazuri.

Tabel 12 Repartitia cazuisticii în functie de prezenta celulelor maligne reziduale la nivelul marginilor de siguranta chirurgicale

Limite de resectie	Indemne	Invadate tumoral
Nr. cazuri	98	25
Procente %	80	20

Prezenta celulelor maligne reziduale la nivelul marginilor de siguranta chirurgicale a constituit subiectul a numeroase studii, fiind corelata cu progresia tumorală și cu rata recidivelor tumorale. Alături de prezenta metastazelor ganglionare regionale constituie un factor de prognostic nefavorabil [134].

Bibliografie:

1. Mehrotra R, Yadav S. Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian J Cancer*. 2006;43(2):60-6.
2. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, et al. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis*. 2007;13(2):126-33.
3. Arnold F, West DC. Angiogenesis in wound healing. *Pharmacol Ther* 1991;52:407-22.
4. Torry RJ, Rongish BJ. Angiogenesis in the uterus: potential regulation and relation to tumor angiogenesis. *Am J Reprod Immunol* 1992;27:171-9.
5. Welsh AO, Enders AC. Chorioallantoic placenta formation in the rat: angiogenesis and maternal blood circulation in the mesometrial region of the implantation chamber prior to placenta formation. *Am J Anat* 1991;192:347-65.
6. Li C, Shintani S, Terakado N, et al. Infiltration of tumor-associated macrophages in human oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2002;9(6):1219-23.
7. Liss C, Fekete MJ, Hasina R, et al. Characterization of a paracrine loop for the expression of the angiogenic phenotype in head and neck cancer. *Int J Cancer* 2001;93:781-5.
8. Iamaroon A, Pongsiriwet S, Jittidecharaks S, et al. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2003;32(4):195-9.
9. 18. Rojas IG, Spencer ML, Martinez A, et al. Characterization of mast cell subpopulations in lip cancer. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(5):268-73.
10. Houck JR, Medina JE. Management of cervical lymph nodes in squamous carcinomas of the head and neck. *Semin Surg Oncol* 1995; 11: 228–39.
11. Kishimoto K, Sasaki A, Yoshihama Y, et al: Expression of vascular endothelial growth factor-C predicts regional lymph node metastasis in early oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2003;39:391.
12. O-charoenrat P, Rhys-Evans P, Eccles SA: Expression of vascular endothelial growth factor family members in head and neck squamous cell carcinoma correlates with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;92:556.
13. Ohno F, Nakanishi H, Abe A, et al. Regional difference in intratumoral lymphangiogenesis of oral squamous cell carcinomas evaluated by immunohistochemistry using D2-40 and podoplanin antibody: an analysis in comparison with angiogenesis. *J Oral Pathol Med*. 2007 May;36(5):281-9.
14. American Cancer Society, *Cancer facts and figures 2002*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2002.
15. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al (2003). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII*. IARC Press: Lyon.
16. Rosai J, *Ackerman's Surgical pathology*, CV Mosby Company, vol I, eight edition, 2006.
17. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995;45:8-30.
18. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, et al. *Cancer Statistics Review 1973-1988*. National Cancer Institute, NIH Publication No. 91-2789, 1991.
19. Neville BW, Damm DD, Allen CM, et al. *Oral & maxillofacial pathology*. 2nd ed. Phila., PA: Saunders; 2002;337-369.
20. Swango PA. Cancers of the oral cavity and pharynx in the United States: An epidemiologic overview. *J Public Health Dent* 1996;56:309-318.
21. Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in young patients. *Laryngoscope*. 2004;114(5):915-7.

22. Chen JK, Katz RV, Krutchkoff DJ. Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. *Cancer* 1990;66:1288-1296.
23. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 1995;45: 328-351.
24. Silverman S Jr. Epidemiology. In: Silverman S Jr ed. *Oral Cancer*. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc;1998;1-6.
25. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors, Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D., IARC, Lyon, France, 2005.
26. Ackerman LV. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1948;23:670-678.
27. 56. Spiro RH. Verrucous carcinoma, then and now. *Am J Surg*. 1998 Nov;176(5):393-7.
28. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, et al. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol*. 1986 Nov;17(11):1158-66.
29. Klijanienko J, el-Naggar A, Ponzio-Prion A, et al. Basaloid squamous carcinoma of the head and neck. Immunohistochemical comparison with adenoid cystic carcinoma and squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Aug;119(8):887-90.
30. Raslan WF, Barnes L, Krause JR, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow cytometric study of 10 new cases with review of the English literature. *Am J Otolaryngol*. 1994 May-Jun;15(3):204-11.
31. Coletta RD, Cotrim P, Almeida OP, et al. Basaloid squamous carcinoma of oral cavity: a histologic and immunohistochemical study. *Oral Oncol*. 2002 Oct;38(7):723-9.
32. Coppola D, Catalano E, Tang CK, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of floor of mouth. *Cancer*. 1993 Oct 15;72(8):2299-305
33. Ide F, Shimoyama T, Horie N, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a new case and review of 45 cases in the literature. *Oral Oncol*. 2002 Jan;38(1):120-4.
34. Saltarelli MG, Fleming MV, Wenig BM, et al. Primary basaloid squamous cell carcinoma of the trachea. *Am J Clin Pathol*. 1995 Nov;104(5):594-8.
35. Lever WF. Adenoacanthoma of sweat glands carcinoma of sweat glands with glandular and epidermal elements. Report of 4 cases. *Arch Dermatol Syphilol* 56:157-171
36. Reghezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral pathology. Clinical pathologic correlations, 4th edn. Saunders, St. Louis, 2003; pp143-156.
37. Nappi O, Wick MR, Pettinato G, et al. Pseudovascular adenoid squamous cell carcinoma of the skin. A neoplasm that may be mistaken for angiosarcoma. *Am J Surg Pathol*. 1992 May;16(5):429-38.
38. Batsakis JG, Huser J. Squamous carcinomas with glandlike (adenoid) features. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990 Jan;99(1):87-8.
39. Blackburn TK, Macpherson D, Conroy B. Primary adenoid squamous cell carcinoma of the upper lip associated with a locoregional metastasis: a case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999 May;57(5):612-6.
40. Goldman RL, Klein HZ, Sung M. Adenoid squamous cell carcinoma of the oral cavity: report of the first case arising in the tongue. *Arch Otolaryngol*. 1977 Aug;103(8):496-8.
41. Jones AC, Freedman PD, Kerpel SM. Oral adenoid squamous cell carcinoma: a report of three cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993 Jun;51(6):676-81.
42. Takagi M, Sakota Y, Takayama S, et al. Adenoid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: report of two autopsy cases. *Cancer*. 1977 Nov;40(5):2250-5.
43. Batsakis JG, Suarez P. Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tracts. *Adv Anat Pathol*. 2000 Sep;7(5):282-93.
44. Berthelet E, Shenouda G, Black MJ, et al. Sarcomatoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1994 Nov;168(5):455-8.
45. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, et al. Impact of phenotype on treatment and prognosis of laryngeal malignancies. *J Laryngol Otol*. 1998 Aug;112(8):710-4.
46. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. *Hum Pathol*. 1997 Jun;28(6):664-73
47. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, et al. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol*. 2002 Feb;26(2):153-70.
48. Ansari-Lari MA, Hoque MO, Califano J, et al. Immunohistochemical p53 expression patterns in sarcomatoid carcinomas of the upper respiratory tract. *Am J Surg Pathol*. 2002 Aug;26(8):1024-31.
49. Ellis GL, Langloss JM, Heffner DK, et al. Spindle-cell carcinoma of the aerodigestive tract. An immunohistochemical analysis of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 1987 May;11(5):335-42.
50. Rizzardi C, Frezzini C, Maglione M, et al. A look at the biology of spindle cell squamous carcinoma of the oral cavity: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003 Feb;61(2):264-8.

51. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol.* 2002 Mar;15(3):229-54.
52. Myoung H, Hong SP, Yun PY, et al. Anti-cancer effect of genistein in oral squamous cell carcinoma with respect to angiogenesis and in vitro invasion. *Cancer Sci.* 2003;94(2):215-20.
53. Bouquot JE, Gundlach KKH. Odd tongues: the prevalence of common tongue lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Quintessence Internat* 1986; 17:719-730.
54. Woolgar JA, Scott J, Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor or mouth, *Head Neck*, 17: 463-472, 1995.
55. Speight PM, Farthing PM, Bouquot JE. The pathology of oral cancer and precancer. *Curr Diag Path* 1996; 3:165-177.
56. Bryne M. Is the invasive front of an oral carcinoma the most important area for prognostication? *Oral Dis.* 1998 Jun;4(2):70-7.
57. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Virchows Arch.* 1995;427(3):277-81.
58. Crissman JD, Liu WY, Gluckman JL, et al. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer.* 1984 Dec 15;54(12):2995-3001.
59. Yilmaz T, Hosal S, Gedikoglu G, et al. Prognostic significance of depth of invasion in cancer of the larynx. *Laryngoscope.* 1998 May;108(5):764-8.
60. Mukherji SK, Armao D, Joshi VM. Cervical nodal metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck: what to expect. *Head Neck* 2001;23: 995-1005.
61. Woolgar JA. Detailed topography of cervical lymph-node metastases from oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26: 3-9.
62. Woolgar JA, Rogers SN, Lowe D, et al. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral Oncol* 2003;39: 130-137.
63. Crissman JD, Zarbor J, Displasia, in situ carcinoma and progression to invasive carcinoma of upper aerodigestive tract. *Am. J. Surg. Pathol.*, 13:5, 1989.