

Reconstrucția defectelor intra-orale utilizând Bula Bichat. Studiu clinic și histopatologic

Doctorand: Bereczki-Temistocle Despina Luciana

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Jung Ioan

Principalele defecte orale care necesită reconstrucție chirurgicală apar în urma exciziei tumorilor maligne primare. Carcinomul scuamos oral reprezintă tumora malignă principală a cavității orale, reprezentând 5-8% din toate formele de cancer identificate până în prezent. Este asociat cu rate ridicate de morbiditate și mortalitate la nivel mondial, deoarece, de obicei este diagnosticat în stadii avansate, datorită lipsei de simptome și a versatilității tumorii de a mima alte leziuni, în stadiile timpurii. În plus, s-a observat o creștere a cazurilor de carcinom cu celule scuamoase oro-faringiene HPV-pozitive, dar implicarea sa în carcinomul cu celule scuamoase non-oro-faringiene este încă necunoscută.

În ceea ce privește tratamentul chirurgical, provocarea constă în obținerea unei vindecări adecvate a defectului. Din cauza complexității cavității orale, chiar și defectele mici pot avea o vindecare deficitară și pot determina afectarea desfășurării funcțiilor fiziologice.

Studiul prezent își propune să evalueze rolul diferiților parametri identificați la pacienții cu carcinoame scuamoase orale, de factori prognostici individuali în ceea ce privește evoluția nefavorabilă a acestei tumori, respectiv: dimensiunea tumorii primare, gradul de diferențiere tumorală, marginile de excizie, raportul între ganglionii limfatici pozitivi și negativi (LNR), invazia perineurală, raportul neutrofile/limfocite (NLR).

Acest studiu analizează cele mai frecvent utilizate lambouri pentru defectele orale, inclusiv cele induse de excizia carcinomului oral și încearcă să determine opțiunea cu cel mai bun rezultat. Studiul cercetează în mod deosebit bula Bichat, un țesut adipos încapsulat, pediculat cu volum constant, care poate fi recoltat intraoral și folosit pentru închiderea defectelor orale situate în porțiunea posterioară a cavității orale. Datorită capacității impresionante de dediferențiere a celulelor adipoase și a vascularizației proprii, acest lambou poate fi folosit chiar și în cazul eșecurilor anterioare sau în cazul pacienților imunocompromiși (diabet zaharat, antecedente de radioterapie) și poate fi utilizat pentru defecte de dimensiuni mici și medii (până la 6 cm în diametru).

De asemenea, deoarece nu am identificat informații despre carcinomul scuamos oral non-oro-faringian HPV-pozitiv și rolul său în modelarea micromediului tumoral, acest studiu încearcă să stabilească interacțiunile dintre proteinele de legare a actinei, cum ar fi Mena (Ena mamiferă), fosfoproteina vasodilatatoare stimulată (VASP) și Ena-VASP-like, care au fost demonstrate că perturbă ciclul actinei și promovează invazia și adeziunea celulelor tumorale, și moleculele de adeziune E-cadherină și β -catenină, dar și posibila lor corelație cu alfa actina mușchiului neted (SMA), un marker al miofibroblastelor asociate cancerului.

Pentru a realiza aceste investigații, am folosit fișele medicale ale pacienților diagnosticați cu carcinom cu celule scuamoase orale și defecte orale, tratați în Clinica de Chirurgie Orală și Maxilo-Facială din Târgu Mureș în perioada 2014-2020. De asemenea, am efectuat intervențiile chirurgicale de reconstrucție utilizând bula Bichat și am urmărit evoluția pacienților în perioada 2018-2020. Bazele de date create au fost utilizate pentru partea statistică a lucrării folosind Graphpad Instat3, Prism8,10, Medcalc și diferite teste pentru a determina semnificația descoperirilor, analiza supraviețuirii Kaplan Mayer, testul Mann Whitney, testul Fisher, analiza curbei ROC.

Cazurile au fost procesate după aprobarea Comisilor de Etică ale Spitalului Clinic de Urgență Județean (nr. 32647/13.12.2018) și Universității de Medicină, Farmacie, Știință și Tehnologie "George Emil Palade" din Târgu-Mureș, România (nr. 1777/10.06.2022). Toți pacienții au semnat formulare de consimțământ informat pentru intervenția chirurgicală și pentru publicarea datelor clinico-patologice.

Pentru primul studiu, am inclus 299 de pacienți diagnosticați cu carcinom scuamos oral, diagnosticați și tratați între 2014-2020. După criteriile de excludere, au rămas 172 de cazuri incluse în studiu. Cu ajutorul curbelor de supraviețuire Kaplan Mayer, am investigat impactul mai multor parametri, cum ar fi dimensiunile tumorii primare, gradul tumorii, adâncimea invaziei, marginile de excizie, invazia perineurală, raportul neutrofile/limfocite, asupra supraviețuirii generale a pacienților.

Rezultatele arată că marginile de excizie, invazia perineurală și raportul neutrofile/limfocite sunt factori individuali care au o influență nefavorabilă asupra supraviețuirii generale a pacienților cu carcinom scuamoase orale, motiv pentru care ar trebui incluși în criteriile de stadializare ale acestor tumori maligne. Investigațiile ulterioare privind NLR, utilizând testul Man Whitney, au arătat o corelație a acestui parametru cu stadiile avansate ale tumorilor, dar și cu gradul de diferențiere tumoral, în special cu carcinomul scuamos oral moderat diferențiat.

Al doilea studiu s-a concentrat pe două grupuri de pacienți, primul grup format din 79 de pacienți diagnosticați cu defecte orale post-excizie de carcinom scuamose orale, cu diferite dimensiuni și localizări (infrastructură, mezostructură, plică pterigomandibulară, mucoasa jugală) care au fost reconstruite folosind doar bula Bichat sau s-a preferat vindecarea per-secundam, sau au fost tratate prin metode combinate. Scopul a fost identificarea metodei cu cel mai bun rezultat. Intervențiile chirurgicale au fost efectuate în 2019. Al doilea grup a inclus 140 de pacienți diagnosticați cu comunicări oro-antrale, de etiologie diversă. Pentru acești pacienți, am comparat rezultatele a trei lambouri utilizate pentru reconstrucția chirurgicală, lamboul vestibular, lamboul palatinal și bula Bichat, pentru a determina cea mai bună opțiune. Intervențiile chirurgicale și monitorizarea evoluției s-a desfășurat în perioada 2018-2020.

Rezultatele arată că, pentru primul grup, vindecarea per-secundam se asociază cu un număr crescut de cazuri ce prezintă tulburări de fonație, masticatie și deglutiție, cicatrici retractile, modificări ce afectează calitatea vieții. Chiar și defectele de mici dimensiuni determină frecvent cicatrici retractile și tulburări funcționale. Defectele orale reconstruite cu bula Bichat sau în combinație cu aceasta au prezentat o vindecare superioară, cu mult mai puține rezultate nefavorabile.

Pentru al doilea grup, am constatat că metoda preferată pentru închiderea comunicărilor oro-antrale a fost lamboul vestibular, care a cauzat și cele mai multe complicații. Nu s-au observat dehiscențe postoperatorii la cazurile tratate cu bula Bichat, chiar și în cazul pacienților imunocompromiși care prezentau istoric de radioterapie. Reintervențiile efectuate în cazul dehiscențelor, a evidențiat din nou că varianta ideală este bula Bichat, condițiile locale deficitare (mucoasa traumatizată anterior) fiind posibilă explicație pentru aceste rezultate.

Al treilea studiu a evaluat 43 de pacienți diagnosticați cu carcinom scuamos oral în perioada 2018-2020. Scopul acestui studiu a fost de a evalua rolul infecției cu virusul papilloma uman (HPV) în invazia și progresia tumorii și, de asemenea, de a identifica posibili markeri imunohistochimici implicați în tranziția epitelio-mezenchimală (EMT) a carcinoamelor scuamoase orale non-oro-faringiene, HPV-pozitive .

Rezultatele au arătat că interacțiunea epiteliu-stromă poate fi mediată de axa Mena/E-cadherin/SMA, care reglează interacțiunile dintre celulele epiteliale tumorale și miofibroblastele stromale, motiv pentru care investigațiile ulterioare ale acestei căi pot determina opțiuni de tratament mai complexe și individualizate. De asemenea, cazurile HPV pozitive au arătat că pierderea E-cadherinei este asociată cu niveluri crescute de Mena și SMA, descoperiri care sunt în concordanță cu activarea EMT, dar și cu o invazie mai agresivă și evoluție a cazurilor.

Reconstrucția defectelor orale postexcizionale și managementul carcinomului scuamos oral în general, necesită o abordare multidisciplinară pentru a evalua cum tratamentul chirurgical, împreună cu factorii prognostici nefavorabili, afectează atât calitatea vieții, cât și rezultatele de supraviețuire pe termen lung.