

ELABORAREA NOILOR METODE DE TRATAMENT COMPLEX AL CANCERULUI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE (REZULTATE PRELIMINARE A TRATAMENTULUI CHIRURGICAL)

Adrian Clipca¹, dr. în med., conf. cerc., Gheorghe Țîbîrnă¹, dr. hab. în med., prof.univ., academician, Lorena Forn a, Valentina Darii¹, dr. în med., conf. cerc., Vasile Ciorici¹, medic ordinator, Andrei Doruc¹, dr. în med., conf. cerc., Andrei Țîbîrnă², dr. în med., asist. univ., Constantin Clim¹, dr. în med., conf. cerc., Rodica Mândruță¹, dr. în med., cercet. șt., Ivana Clipca¹, dr. în med., Corneliu Cojocaru¹, dr. în med., cercet. șt., Alexandru Marandiuc¹, dr. în med., conf. cerc., Viorel Ureche¹, doctorand, Rodica Tarnaruțcaia¹, cercet. șt. stagiar,

¹ IMSP Institutul Oncologic din Moldova,

² USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: adrian_clipca@yahoo.com

Rezumat

Cancerul mucoasei cavității bucale reprezintă o problemă actuală a serviciului oncologic prin nivelul sporit al mortalității (cca 2,2 noi cazuri la 100.000 populație), cauzată de depistarea tardivă a maladiei, marea parte a pacienților (70 - 80%), fiind diagnosticați în stadii avansate (T₃, T₄). Ca urmare a situației date a fost aprobată tema instituțională: „Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului mucoasei cavității bucale”. Pe parcursul a cca 3,5 ani au fost incluși în studiu 153 bolnavi cu cancer al mucoasei cavității bucale, din ei 68 au fost tratați după programul complex cu efectuarea intervenției chirurgicale la I etapă. Concomitent cu intervenția chirurgicală, 64 de pacienți au urmat cura postoperatorie de radioterapie (în doză standard – 40 Gy). Rezultatele la distanță demonstrează o sporire a supraviețuirii bolnavilor (la 3 ani fiind de 86,7%).

Cuvinte-cheie: mucoasa cavității bucale, cancer, tratament chirurgical, supraviețuire

Summary. Elaboration of new complex methods for treatment of cancer of oral cavity mucosa (preliminary results of surgical treatment).

Cancer of the oral cavity mucosa is a current problem in the oncology service, by increased mortality (about 2.2 new cases per 100,000 population) due to late detection of the disease, most patients (70-80%) were diagnosed in advanced stages (T₃, T₄). Following the data situation was approved institutional theme “Elaboration of new complex methods for treatment of cancer of oral cavity mucosa.” Over the course of about 3.5 years were included in the study 153 patients with cancer of the oral cavity mucosa, of them 68 were treated by complex program, with surgery at the first step. Along with surgery, 64 patients received postoperative radiotherapy cure (standard dose - 40 Gy). The results show an increased distant survival of patients (for 3 years was 86.7%).

Key words: oral mucosa, cancer, surgical treatment, survival

Резюме. Разработка новых методов комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта (предварительные результаты хирургического лечения)

Рак слизистой оболочки полости рта является актуальной проблемой в онкологии ввиду высоких показателей смертности (около 2,2 новых случаев на 100000 населения), обусловленная поздним выявлением заболевания, большая часть пациентов (70-80%) были диагностированы в стадии T₃, T₄. Вследствии данной ситуации, была утверждена научная тема: „Разработка новых методов комплексного лечения рака слизистой оболочки полости рта”. За прошедшие около 3,5 лет были включены в исследование 153 пациентов раком слизистой оболочки полости рта, из них 68 получили комплексное лечение, с выполнением хирургического вмешательства на первом этапе. Наряду с хирургией, 64 пациентов получили послеоперационный курс лучевой терапии (в стандартной дозе - 40 Гр). Предварительные результаты указывают на улучшение результатов лечения (3-х летняя выживаемость составляет 86,7%).

Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта, рак, хирургическое лечение, выживаемость

Introducere. Conform datelor Cancer-Registru-lui Național, morbiditatea prin cancer al mucoasei cavității bucale în Republica Moldova constituie cca 2,5 – 2,8 noi cazuri la 100000 populație (Diagrama nr.1), anual fiind diagnosticate 85-90 cazuri primare de im-

bolnăvire. Necâtând la aceste cifre modeste, ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate constituie 70-80%, iar mortalitatea atinge indicii de 2,0 – 2,3 cazuri la 100000 populație.

Analiza statistică a pacienților înregistrați relevă

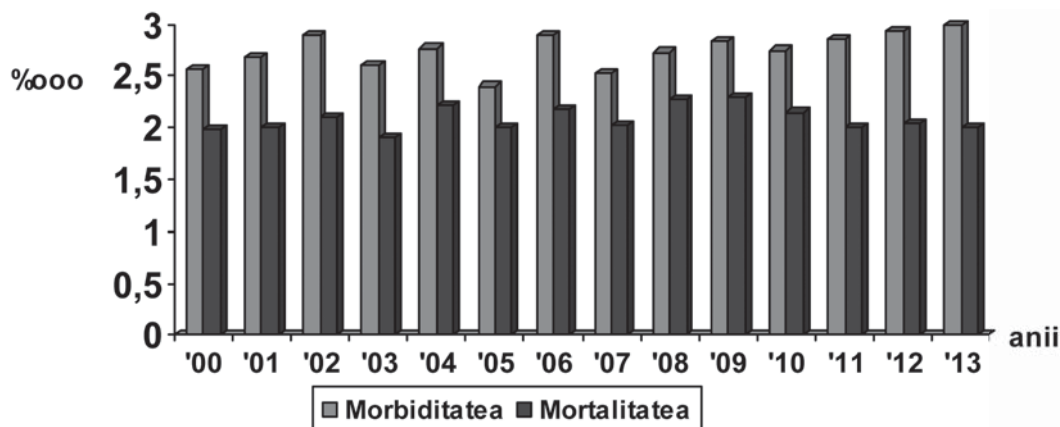


Diagrama nr.1. Morbidity și mortalitatea prin cancer al mucoasei cavității bucale în Republica Moldova

o prevalență marcată a bolii la sexul masculin (bărbați – 78,5%; femei – 21,5%). Vârsta medie a bolnavilor constituie 49,7 ani la bărbați și 50,1 ani la femei. Conform localizării anatomice a tumorii primare, cele mai afectate regiuni sunt: mucoasa limbii - 35 %; mucoasa rebordului alveolar - 19 %; mucoasa planșeului bucal - 27 %; mucoasa obrazului - 9 %; mucoasa palatului dur și moale - 10% (Diagrama nr. 2).

Analizând situația creată, pentru a remedia problema tratamentului și monitorizării bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale, s-a decis a iniția studiu de cercetare clinică. Astfel, s-a aprobat tema științifică „Elaborarea noilor metode de tratament complex al cancerului mucoasei cavității bucale”.

Scopul de bază al proiectului propus a constat în majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale, care la momentul inițierii cercetării constituia 35-39% (la 5 ani). Au fost trasate un șir de obiective:

- Utilizarea metodelor moderne de evidență statistică cu examinarea obligatorie a bolnavilor primari cu cancer al mucoasei cavității bucale de către specialistul oncolog cap și gât pentru confirmare morfologică și stadializare corectă, evidența statistică separată a patologiei oncologice a mucoasei cavității bucale de cea a faringelui.

- Aprecierea indicațiilor pentru aplicare la prima etapă a tratamentului chirurgical cu completarea ul-

terioară cu chimioterapie adjuvantă sau radioterapie. Elaborarea tipurilor noi de intervenții chirurgicale în concordanță cu localizarea procesului și gradul de afectare, prezența metastazelor regionale.

- Stabilirea indicațiilor și contraindicațiilor către chimioterapia regională intraarterială în cancerul mucoasei cavității bucale. Elaborarea schemelor noi, eficiente de tratament chimioterapic regional.

- Perfecționarea metodei de criodistrucție pentru utilizarea ei în tratamentul complex al cancerului mucoasei cavității bucale, specificarea indicațiilor și contraindicațiilor.

- Recuperarea chirurgicală funcțională și estetică a bolnavilor cu elaborarea de noi tipuri de intervenții prin utilizarea de lambouri pediculate, pe pedicul vascular și microchirurgicale. Reabilitarea protetică, drept scop fiind restabilirea funcțiilor de glutiție, respirație, masticatie și vorbire.

Material și metode. Pe parcursul perioadei de derulare a proiectului, toți pacienții primari cu patologie oncologică a mucoasei cavității bucale au fost consultați de specialistul oncolog cap și gât pentru aprecierea tacticii de tratament.

Pacienților primari le-a fost indicat tratamentul combinat în volum de electro-rezecție a formațiunii primare, cu sau fără eviscerare ganglionară regională, urmat ulterior de tratament radioterapic postoperator. Pe parcursul a cca 3,5 ani de realizare a temei au fost incluși în studiu 153 bolnavi cu cancer al mucoasei

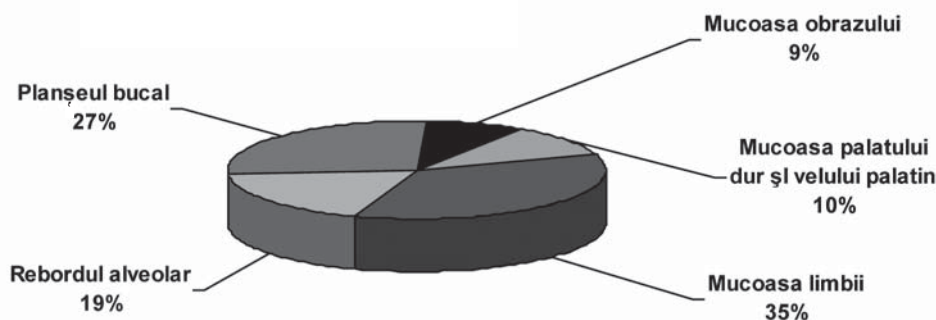


Diagrama nr. 2. Localizarea procesului primar în dependență de zona anatomică afectată

cavității bucale, din ei 68 au fost tratați după programul complex cu efectuarea intervenției chirurgicale la I etapă. Numărul mai redus de pacienți operați a fost condiționat de gradul de extindere a procesului neoplazic primar (în unele cazuri fiind prezente formațiuni tumorose nerezectabile), la fel un factor decisiv a fost refuzul pacientului la tratamentul chirurgical.

Cele mai frecvente intervenții (la 26 bolnavi), au fost efectuate pe motiv de cancer al mucoasei limbii, în volum de la rezecție marginală, până la glosiectomie totală în bloc cu rezecția pilierului palatinal, asociate cu intervenții de eradicare a nodulilor limfatici cervicali. În cazurile de tumoră primară $T_2 - T_3$, intervenția era completată cu aplicarea preventivă a traheostomului temporar și ligaturarea arterei lingvale de partea afectată. Nutriția pacienților în primele zile postoperator se efectua prin tub nazo-gastric, completată cu corijare parenterală. În acest grup sunt intervențiile cu cele mai puține complicații postoperatorii (cea mai severă fiind doar dehiscența plăgii prin „lezarea” suturilor, cu epitelizare *per secundam*). La fel, intervențiile nu sunt complicate în plan de recuperare postoperatorie imediată (pentru acoperirea defectului fiind utilizate țesuturile locale).

Un alt grup de intervenții chirurgicale efectuate în cadrul studiului (la 25 bolnavi), au fost pentru tumori ale mucoasei planșeului bucal și a rebordului alveolar a mandibulei cu sau fără implicarea osului mandibular. Pentru această categorie de bolnavi au fost elaborate 3 tipuri de intervenții chirurgicale. În primul subgrup (la 6 bolnavi), au fost efectuate rezecții de mucoasă a planșeului bucal și parțial al spațiului sublingval (cu sau fără rezecția mucoasei rebordului alveolar), dar fără rezecția osului rebordului alveolar al mandibulei (tumorile nu depășeau stadiul clinic T_1 , iar lipsa invaziei osoase era confirmată atât radiologic, cât și clinic - păstrarea mobilității tumorii în coraport cu suprafața

mandibulei). În 3 cazuri s-a efectuat ligaturarea preventivă omolaterală a arterei lingvale, în alte 3 cazuri s-a omis acest procedeu - unul din ele complicându-se la a 8-a zi postoperator cu hemoragie din plagă ca urmare a procesului inflamator local (pacientul fiind și diabetic). Această complicație a necesitat ligaturarea în mod urgent a arterei lingvalis. Situația critică fiind depășită, pacientul a fost externat cu bine la domiciliu. Acoperirea defectului posttumoral s-a efectuat prin mobilizarea lamboului lingval. Nici un pacient nu a necesitat aplicarea traheostomului provizoriu, alimentarea preponderent per os și parenteral.

Subgrupul doi (11 bolnavi), a fost alcătuit din cazurile de afectare tumorală a mucoasei planșeului bucal și rebordului alveolar cu invazia incipientă a osului mandibular (care nu depășește însă 1,0 cm pe verticală - fiind radiologic superior de nivelul canalului nervului mandibular). Pentru acest tip de pacienți a fost elaborată intervenția chirurgicală complexă, în care de rând cu electrozecția tumorii mucoasei planșeului bucal și rebordului alveolar + rezecția parțială a limbii, se efectua rezecția segmentară orizontală a mandibulei, cu excizia astfel a unui fragment „trapezoid” al zonei afectate, puțin inferior de nivelul canalului nervului mandibular. Acest tip de intervenție permite eradicarea tumorii cu păstrarea integrității și funcționalității arcului mandibular. De regulă, rezecția osului se efectua ca primă etapă a intervenției, urmată ulterior de rezecția în bloc a tumorii mucoasei planșeului bucal (schematic reprezentată în Fig.1). De menționat, că în cazurile de prezență a dinților în aria rezectată a osului mandibular, aceștia din urmă erau incluși în piesa operatorie rezectată (Fig.2). În 9 cazuri intervenția asupra focarului primar era completată cu evidare ganglionară cervicală superioară. Ca metodă de rutină se aplica traheostomul provizoriu și ligaturarea arterelor lingvale (uni- sau bilaterală).

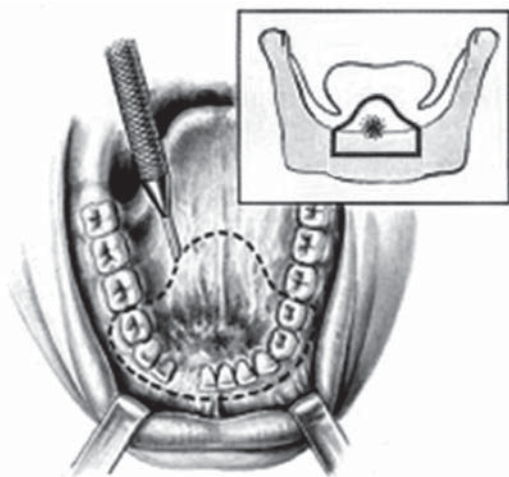


Fig. 1. Marcarea volumului țesuturilor rezectate

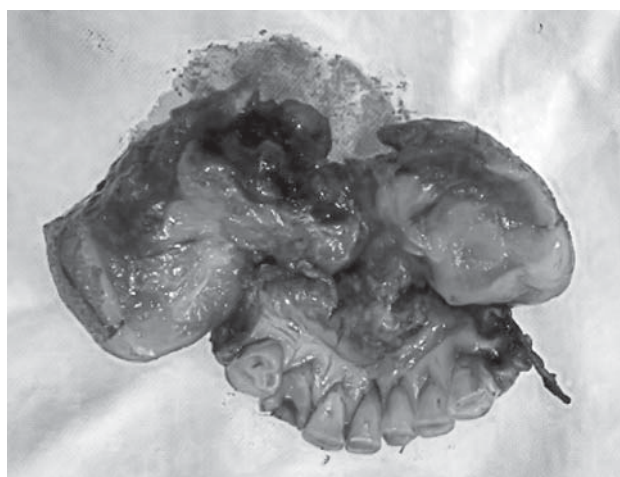


Fig. 2. Piesa operatorie rezectată a osului mandibulei în bloc cu dinții adiacenți și tumorul planșeului bucal

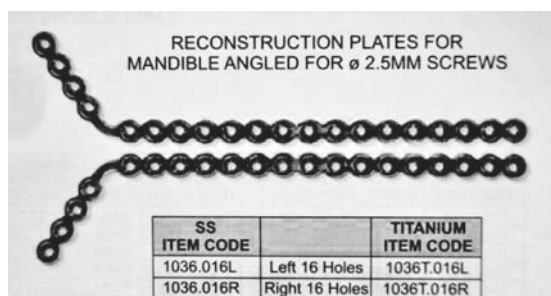


Fig. 3. Plăcile reconstructive de producția „Ascom”, India, utilizate în recuperarea continuității arcului mandibular

Nutriția pacienților prin tub nazo-gastric și parenteral. Acoperirea defectului postoperator se efectua prin mobilizarea largă a lamboului lingval. Drept complicații postoperatorii pot fi considerate 2 cazuri de necroza marginală a segmentului anterior al limbii cu dehiscența plăgii și dezgolirea suprafeței mandibulei (epitelizarea plăgii ulterior *per secundam*).

În subgrupul trei (8 bolnavi), invazia osoasă depășea limita de 1,0 cm pe verticală, în 5 cazuri infiltrând și canalul nervului mandibular. Pentru acești bolnavi au fost elaborate intervenții chirurgicale complexe cu diferența de la subgrupul precedent prin efectuarea rezecțiilor segmentare totale a osului mandibulei (volumul maxim aplicat fiind de extirpare a 2/3 din arcul mandibular) cu sau fără exarticulare. În 4 intervenții a fost efectuată și rezecția limbii. Obligator la prima etapă se efectua aplicarea traheostomului provizoriu și ligaturarea trunchiului *arterei carotis externa*. Toate operațiile asupra focarului primar au fost completate cu evidare ganglionară cervicală superioară și laterală, într-un caz cu rezecția mușchiului sternocleidomastoid și a venei jugulare interne, în alt caz fiind efectuată parotidectomie omolaterală. Doar două din intervenții au finisat cu aplicarea orostomei plane (unul din bolnavi fiind secundar, iar altul în stadiul clinic T_4), în restul cazurilor fiind efectuată recuperarea unimomentană a continuității arcului mandibular. Ca material de protezare s-au utilizat plăci perforate de titan. Astfel s-au efectuat două recuperări a segmentului orizontal al mandibulei, în alte două cazuri - cu recupearea și regiunii unghiului mandibulei, iar în celelalte două cazuri - recuperarea hemimandibulei cu articulația temporo-mandibulară pe stânga. Pentru primele patru tipuri de recuperare au fost utilizate plăci perforate din titan de producția „Ascom”, India (Fig. 3). Recuperarea unimomentană complexă cu articulația temporo-mandibulară s-a



Fig. 4. Aspectul radiografic al protezei complexe articulare aplicate după hemirezecția mandibulei cu exarticulare

efectuat cu utilizarea protezelor firmei „Conmet”, Rusia. Restabilirea componentului tisular s-a efectuat prin mobilizarea țesuturilor adiacente și mobilizarea largă a lamboului lingval. Un moment important al protezării unimomentane a constituit în restabilirea ocluziei centrale dentare, fiind obținut un efect cosmetic și funcțional satisfăcător (Fig.4).

Celelalte 17 cazuri de tratament chirurgical aplicat sunt greu de grupat, deoarece sunt foarte diverse ca localizare: 3 bolnavi cu cancer al mucoasei obrazului, 2 bolnavi cu cancer al uvulei palatine cu extindere pe palatul moale adiacent, 5 bolnavi cu cancer al rebordului maxilei superioare cu trecere pe palatul dur, 1 bolnav cu cancer al mucoasei în limita palatului dur, 1 bolnav cu afectarea mucoasei zonei pilierului palatinal anterior, 2 bolnavi cu afectarea mucoasei regiunii retromolare și 3 bolnavi cu afectare complexă a mucoasei rădăcinii limbii cu trecere pe pilierul palatinal și parțial - tonsila palatină.

Vom menționa unul din cazurile de afectare a mucoasei regiunii retromolare, fiind extrem de avansat, cu infiltrarea țesuturilor moi ale obrazului, penetrare în sinusul maxilar și regiunea pterigo-palatină, trism complet al mușchilor masticatori (diagnosticul preoperator fiind confirmat doar citologic din cauza imposibilității examinării clinice a bolnavului). Intervenția a fost de volum, cu traheostomie provizorie și ligaturarea trunchiului *arterei carotide externe* pe dreapta, operație tip Crail pe dreapta cu evidare ganglionară cervicală superioară, hemirezecția mandibulei cu exarticulare, rezecția marginală a limbii, parotidectomie și electrozecția maxilei superioare pe stânga. Aplicată orostomă plană. Postoperator efectuată cura de radioterapie DS=40 Gy. Boala însă a progresat, atât local, cât și la distanță (prin metastaze hepatice), și la 15 luni de la intervenție bolnavul a decedat.

La fel necesită menționate intervențiile chirurgi-

cale în cele trei cazuri de afectare complexă a bazei limbii, pilierului palatinal și parțial - tonzilei palatine. Un moment important îl constituie accesul către tumoare, pentru asigurarea căruia, în premieră a fost efectuată intervenția de mandibulotomie mediană, cu devierea laterală a ramurilor mandibulei, rezecția planșeului bucal, electrozecția procesului tumoral și refacerea ulterioară a continuității arcului mandibular prin osteosinteză cu placă metalică. Intervențiile la fel au fost de volum, cu respectarea rigorilor expuse în descrierea operațiilor anterioare. Recuperarea defectului posttumoral rămâne a fi o problemă, în unul din cazuri fiind efectuată prin mobilizarea țesuturilor locale, în alt caz - prin aplicarea lamboului facial pediculat (având ca vas de nutriție *artera facială*), iar în al treilea caz - prin utilizarea lamboului musculo-cutanat *pectoralis major* (având ca vas de nutriție *artera toracică internă*). Evoluția postoperatorie a tuturor cazurilor a fost benefică, cu restabilirea nutriției per os la cca 3 săptămâni postoperator. Unul din bolnavi însă a progresat, cu apariția metastazelor la distanță (fiind din start pacient secundar - după tratament radioterapic preoperator în doză deplină de 60 Gy.), local - fără semne de boală. Decesul înregistrat la 10 luni postoperator.

În plan de tratament combinat, 64 din bolnavii operați au urmat cura postoperatorie de telegamaterapie. Tratamentul radioterapic a fost efectuat în secțiile de radioterapie a Institutului Oncologic. S-a aplicat gamaterapie la distanță la aparatele „Terabalt”, având ca sursă de iradiere Co^{60} (izotop de Cobalt), cu doze fracționate a câte 2 Gy în doză totală de 40 Gy la cură.

La fel, pe parcursul studiului, au fost apreciate criteriile de administrare a tratamentului chimioterapic sistemic în cazurile de tumori ulcero-infiltrative, atât a mucoasei limbii, cât și a planșeului bucal, rebordului mandibului, velului palatin, în special cu propagare în orofaringe, în care intervenția chirurgicală nu asigură radicalitatea la prima etapă. Ca o oportunitate a aplicării chimioradioterapiei sistemice a servit și refuzul bolnavului de la intervenția chirurgicală la prima etapă. Contraindicațiile către tratamentul chimioterapic sistemic și radioterapic au fost apreciate după criteriile unanim acceptate în terapia oncologică (scara ECOG, scara Carnovschii), în funcție de statutul somatic, vârsta bolnavului etc. Schemele de tratament aplicate au ca bază Preparatele de Platină, administrate în doză de 100 mg/m² i/v în combinații diferite cu Metotrexat, Bleomycină, 5-Fluoruracil, Gemcitabină etc.

Rezultate și discuții. Din start este necesar de menționat, că din cei 68 bolnavi supuși tratamentului chirurgical 57 au fost pacienți primari (fără careva

tratament administrat anterior), iar 11 - pacienți secundari (care au urmat inițial tratament radioterapic în una sau două etape). Pe parcursul perioadei de urmărire au fost înregistrate 7 decese (3 decese fiind din grupul pacienților primari și alte 4 - din grupul pacienților secundari). Drept cauză de deces s-a înregistrat progresarea locală și la distanță a maladiei în 3 cazuri, progresarea doar la distanță a maladiei prin metastaze hepatice și pulmonare - în 2 cazuri (fără semne locale de boală), și un caz de otrăvire (fiind lipsă manifestările locale sau la distanță a bolii). La fel este necesar de menționat că din cei 61 de bolnavi aflați la evidență - 57 sunt fără careva semne de boală. La 3 bolnavi este înregistrată recidivă locală a procesului (2 din ei fiind reoperați, unul a refuzat reintervenția) și, 1 bolnav cu manifestări la distanță a bolii (urmează tratament sistemic medicamentos).

La momentul prezentării materialului dat termenul de urmărire de 3 ani au supliniți 15 bolnavi, în numărul lor fiind înregistrate 2 decese. Astfel se poate constata că la moment, supraviețuirea la 3 ani constituie 86,7%.

Ca discuții se poate relata evoluția optimizării tratamentului complex al bolnavilor cu tumori ale mucoasei cavității bucale în anii realizării studiului. Pentru asigurarea continuității fluxului de pacienți, ei sunt examinați primar în policlinica oncologică cu efectuarea procedurilor diagnostice necesare, ulterior fiind discutați la consiliul comun al oncologilor-chirurghi ai laboratorului științific „Tumori cap și gât și microchirurgie” cu specialistul radioterapeut și la necesitate - chimioterapeut. Etapele de tratament sunt asigurate de colaboratorii Institutului Oncologic ce permite respectarea consecutivității și continuității sale. Reabilitarea bolnavilor de asemenea se efectuează în secțiile clinice a Institutului cu antrenarea, la necesitate, a laboratorului de protezare oromaxilofacială.

Totalizarea prealabilă a rezultatelor obținute, a permis sinteza unui algoritm de tactică optimă de tratament, care însă este stric individualizată, fiind în funcție de stadiul maladiei, forma de creștere, forma morfologică, prezența metastazelor, vârsta pacientului, longevitatea perioadei de evoluție a bolii, tratamentul administrat anterior etc.

Ca eficacitate sunt mai bune rezultatele tratamentului complex la pacienții primari, cu efectuarea intervenției chirurgicale la prima etapă, completată de cura postoperatorie de radioterapie.

Concluzii

Tratamentul bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale necesită o tactică „activă”, adaptată fiecărui caz clinic în concordanță cu stadiul maladiei, localizare, varianta de creștere, vârsta pacientului etc.

Tactica tratamentului necesită a fi apreciată după stabilirea gradului de răspândire, verificarea morfologică a maladiei, prin consiliu comun al oncologilor cap și gât cu specialiștii radioterapeuți și chimioterapeuți.

La planificarea tratamentului chirurgical necesită a fi luată în calcul prealabil posibilitatea recuperării bolnavului atât funcțional, cât și estetic, cu asigurarea unui nivel decent al calității vieții.

Bibliografie

1. Ang K.K., Harris J., Wheeler R. et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:24–35.
2. Bsoui S.A., Huber M.A., Terezhalmay G.T. Squamous cell carcinoma of the oral tissues: A comprehensive review for oral healthcare providers. *J Contemp Dent Pract.* 2005;4:1–16.
3. Chaturvedi A.K., Engels E.A., Pfeiffer R.M. et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 10;29(32):4294–4301. Epub 2011 Oct 3.
4. Coglianò V., Straif K., Baan R., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F. Smokeless tobacco and tobacco-related nitrosamines. *Lancet Oncol.* 2004;5:708.
5. Henley S.J., Thun M.J., Connell C., Calle E.E. Two large prospective studies of mortality among men who use snuff or chewing tobacco (United States). *Cancer Causes Control.* 2005;16:347–358.
6. Koch W.M., Stafford E., Bajaj G. Cancer of the Oral Cavity. Part A: General Principles and Management. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds. *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach.* Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2009: 250–265.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Head and Neck Cancers. V.2.2014. Accessed at www.nccn.org on June 5, 2014.
8. Paleri V., Rees G., Arullendran P. et al. Sentinel node biopsy in squamous cell cancer of the oral cavity and oral pharynx: A diagnostic meta-analysis. *Head Neck.* 2005;27:739–747.
9. Tîrbîna Gh. Atlas – Chirurgia oncologică a tumorilor regiunii capului și gâtului în imagini. Editura “Euro-pess”, 328p., Chișinău 2011.
10. Vartanian J.G., Magrin J., Kowalski L.P. Total glossectomy in the organ preservation era. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18:95–100.
11. Vermorken J.B., Mesia R., Rivera F. et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116–1127.
12. Wrangle J.M., Khuri F.R. Chemoprevention of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Current Opinion in Oncology.* 2007;19:180–187.