

Karcinom usne šupljine i orofarinksa – sociodemografske i kliničke karakteristike pacijenata liječenih kirurški na Klinici za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka

Oral cavity and oropharyngeal carcinoma – sociodemographic and clinical characteristics of surgically managed patients at the Clinics for maxillofacial and oral surgery of the Clinical Hospital Centre Rijeka

Margita Belušić-Gobić*, Mirna Juretić, Robert Cerović, Mate Rogić

Klinika za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju,
KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 15. 10. 2013.

Prihvaćeno: 5. 12. 2013.

Sažetak. *Cilj:* Ispitati sociodemografske karakteristike pacijenata s oralnim karcinomom, kliničke karakteristike samog tumora te učestalost pojedine vrste kirurškog liječenja. *Metode:* Retrospektivna analiza povijesti bolesti 195 pacijenata s karcinomom usne šupljine i orofarinksa. *Rezultati:* Pacijenti su najčešće bili muškog spola (76,9 %), dok je 23,1 % pacijenata bilo ženskog spola. Medijan dobi sudionika iznosio je 61 godinu. Više od 2/3 pacijenata (67 %) konzumira alkohol, 70 % pacijenata su pušači. Pacijenti najčešće boluju od kardiovaskularnih bolesti (35,9 %). Dvije najčešće i podjednako česte lokalizacije jesu dno usne šupljine i retromolarna regija s tonzilama i nepčanim lukovima, svaka po 23,6 %. Većina pacijenata (53,8 %) imala je T2 veličinu tumora, 53,8 % pacijenata imalo je N0 status limfnih čvorova vrata, dok je 46,2 % pacijenata imalo metastaze na vratu. Najmanje pacijenata imalo je stadij I bolesti kod dolaska (9,2 %), dok su ostala tri stadija gotovo podjednako zastupljena. Samo 14,9 % pacijenata imalo je intraoralnu eksciziju tumora (bez disekcije vrata i bez resekcije mandibule), dok je 45,6 % pacijenata imalo najopsežniji kirurški zahvat „commando sa segmentnom resekcijom mandibule“. Samo kod 21,5 % pacijenata za zatvaranje postoperativnog defekta nije bila potrebna rekonstrukcija, dok je kod 78,4 % rekonstrukcija defekta bila nužna. Rekonstrukcija defekta najčešće je (46,64 %) učinjena s regionalnim vezanim reznjem „pektoralis major mišićem“ (PMR). Većina pacijenata (71,2 %) postoperativno je imala privremenu traheostomu (kanilu). Samo 12 pacijenata (6,15 %) nakon operativnog zahvata nije trebalo nazogastričnu sondu ili gastrostomu. Većina pacijenata (82,56 %) tijekom operativnog zahvata i nakon njega nije trebala transfuziju krvi. **Zaključak:** Istraživanje pokazuje da pacijenti s oralnim karcinomom rijetko dolaze u ranoj fazi bolesti, iako je većina karcinoma u usnoj šupljini vrlo vidljiva i dostupna pregledu. Rano otkrivanje karcinoma usne šupljine i orofarinksa smanjuje morbiditet, mortalitet i povećava kvalitetu života takvih pacijenata, dok liječenje uznapredovanog karcinoma iziskuje veći kirurški zahvat, predstavlja veću mutilaciju i lošiju prognozu bolesti.

Ključne riječi: ekscizija tumora; karcinom usne šupljine; resekcija mandibule; TNM klasifikacija

* **Dopisni autor:**

Doc. dr. sc. Margita Belušić-Gobić
Klinika za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju
KBC Rijeka, Tome Strižića 3, Rijeka
e-mail: mfk@kbc-rijeka.hr

Abstract. Aim: To examine the social and demographic characteristics of patients with oral cancer, clinical characteristics of the tumour and the incidence of certain types of surgical treatment. **Methods:** A retrospective analysis of the medical history of 195 patients with oral and oropharyngeal cancer. **Results:** Most patients were male (76.9 %), whereas 23.1 % of patients were female. The median age was 61 years. More than two thirds of patients

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

(67 %) consumed alcohol, and 70 % of patients were smokers. The most common comorbidity was cardiovascular disease (35.9 %). The two most common and equally frequent localizations of the carcinoma were the floor of the mouth and retromolar region with the palatine tonsils, each with frequency of 23.6 %. Most patients (53.8 %) had a T2 tumour size and 53.8 % of them had N0 neck lymph node status, whereas 46.2 % of patients had metastases in the neck. The least number of patients had Stage I disease (9.2 %), whereas the other three stages were almost equally represented. Only 14.9 % of patients were treated with intraoral tumour excision (without neck dissection and without resection of the mandible), and 45.6 % of patients had the most extensive surgery "commando with segmental resection of the mandible". Only 21.5 % of patients did not need reconstruction for the postoperative closure of the defect, whereas the reconstruction was necessary in 78.4 % of patients. The most common reconstruction was with regional flap "pectoralis major muscle" in 46.64 % of cases. Postoperative temporary tracheostoma was performed in 71.2 % patients. Only 12 patients (6.15 %) did not need nasogastric tube or gastrostomy after surgery. Blood transfusion was not needed in 82.56 % patients during and after the surgery. **Conclusion:** This study shows that patients with oral cancer rarely come at an early stage of the disease, although the majority of the oral cavity cancers are very visible and accessible. Early detection of the oral cavity and oropharyngeal cancer reduce morbidity, mortality and increase quality of life of these patients. Advanced oral cancer treatment require major surgery, greater mutilation and have worse prognosis.

Key words: mandible resection; oral cancer; TNM staging; tumour excision

UVOD

Maligni tumori usne šupljine i orofarinksa čine 1,2 – 7 % svih malignih tumora. Oralni karcinom ubraja se među deset najčešćih tumora u Europi i SAD-u. Prosječna incidencija u Europi iznosi 10/100.000 stanovnika. Karcinom usne šupljine i orofarinksa čini 30 % svih karcinoma glave i vrata¹⁻⁹.

Patohistološki se najčešće radi o planocelularnom karcinomu (90 %), koji se razvija iz epitela sluznice³. Iako je etiologija oralnog karcinoma nepoznata, dva osnovna etiološka čimbenika za njegov nastanak jesu kronična konzumacija alkohola i pušenje cigareta^{1,6}. Oni djeluju odvojeno, ali i sinergistički, te je tada rizik za nastanak oralnog karcinoma 38 puta veći nego kod populacije koja ne konzumira alkohol i ne puši³. Muškarci u usporedbi sa ženama 2 do 3 puta češće obolijevaju od oralnog karcinoma, najvjerojatnije zbog češće konzumacije alkohola i duhana¹. U zemljama gdje

je učestalost konzumacije alkohola i pušenja u žena veća, rak usne šupljine nije više toliko vezan uz muški spol.

Zbog dugogodišnjih štetnih navika pušenja cigareta i konzumacije alkohola pacijenti s oralnim karcinomom često imaju i druge kronične bolesti. To su najčešće pulmološke, gastroenterološke, cirkulatorne, bolesti ovisnosti i dr. Epidemiološka istraživanja također su pokazala sigurnu povezanost karcinoma usne šupljine, osobito sluznice obraza, s navikom žvakanja duhana, no u našoj

Iako se karcinom usne šupljine javlja na vidljivoj i pristupačnoj lokalizaciji, često se otkriva kasno. Tumori orofarinksa otkrivaju se u još kasnijoj fazi bolesti, najčešće kao povećani limfni čvor na vratu koji predstavlja metastazu tumora. Većinu tih karcinoma moguće je dijagnosticirati samim kliničkim pregledom bez skupih ili bolnih dijagnostičkih postupaka.

populaciji gdje ta navika nije prisutna, to nije bitno^{6,10,11}.

Kao mogući etiološki faktori za nastanak oralnog karcinoma navode se i kariozno zubalo, iritirajući oštri zubi ili loša proteza i loša higijena usne šupljine, ali su od manjeg značenja¹⁰. U posljednje vrijeme sve se više istražuje uloga HPV infekcije u nastanku karcinoma usne šupljine i orofarinksa, pogotovo tumora tonzila kod mlađih pacijenata³. Usna šupljina i orofarinksa su anatomski dvije odvojene cjeline, ali su funkcionalno usko povezane, prvenstveno zbog ispreplitanja vitalnih funkcija kao što su respiratorna i digestivna uz govor, okus, gutanje, žvakanje, izražajnost i mimiku lica. Usna šupljina u anatomskom smislu predstavlja gornji dio aerodigestivnog trakta. Započinje usnicama i završava prednjim nepčanim lukovima. Sadrži nekoliko anatomskih podjedinica kao što su usnice, sluznica obraza, gornji i donji alveolarni greben, dno usne šupljine, prednje 2/3 jezika, retromolarni trokut, tvrdo nepce. Sadrži dentoalveolarne strukture gornje i donje čeljusti (slika 1)^{1,6,12}. Orofarinksa se nalazi iza usne šupljine. Anatomski započinje prednjim nepčanim lukovima, seže do hoidne kosti. Obuhvaća meko nepce, tonzilarnu ložu s tonzilama, stražnju stijenku farinksa i stražnju trećinu jezika. Naziva se i *mesopharynx*. Prok-

simalno se nastavlja u nazofarinks (*epipharynx*), a distalno u hipofarinks (*laryngopharynx*) (slika 1)^{1,6,12}.

Zanimljivo je da se najmanje 80 % svih oralnih karcinoma razvija na svega 20 % površine sluznice usne šupljine, i to na dnu usta, na jeziku i u retromolarnom području, tj. u polju sluznice koja na skici usne šupljine izgleda kao potkova i predstavlja „bazen sline“¹³.

KLINIČKA SLIKA

Karcinom usne šupljine bi se zbog svoje oku vidljive i pristupačne lokalizacije trebao otkriti u svojoj ranoj fazi. No to nije tako. Tumor može imati ulcerativni, egzofitični ili endofitični rast. Bez obzira na mikrolokalizaciju unutar usne šupljine, karcinom uvijek započinje kao lezija na sluznici, češće kao eritroplakija, koja obično prelazi u ulceriranu, rjeđe u nodularnu leziju. Daljnja klinička slika i simptomi ovise o lokalizaciji unutar same usne šupljine i orofarinksa. Kako se tumor povećava, može se izbočiti u usnu šupljinu kao veliki tumor nalik na cvjetaču, gurajući u stranu normalne strukture, ometajući govor i žvakanje ili se može razvijati kao veliki ulkus, s nepravilnim uzdignutim rubovima, koji indurira okolno meko tkivo. Tumor se zatim širi u kost te uzrokuje gubitak zuba u zahvaćenom području. Kako se tumor širi iz usne šupljine u dublja tkiva, gutanje je otežano, pa se u ustima nakuplja slina. Erozija krvnih žila dovodi do krvarenja. Zbog upalne komponente ili zbog zahvaćenosti cervikalnih živaca, nastaje bol^{1,6,13,14}. Najčešći simptom koji pacijenta dovodi liječniku je bol, ali, nažalost, bol najčešće nije i rani simptom bolesti¹⁴⁻¹⁶. Primjer karcinoma u usnoj šupljini vidi se na slici 2.

Tumori orofarinksa često se otkrivaju tek u kasnoj (uznapredovanoj) fazi u odnosu na tumore usne šupljine. U početku su asimptomatski i većinom nedostupni inspekciji. Često se prezentiraju tek s povećanim bezbolnim limfnim čvorom na vratu koji predstavlja metastazu tumora. Pacijenti navode grlobolju koja traje duže vrijeme, bolove koji sijekaju prema uhu, otežano gutanje, otežano otvaranje usta (trismus)^{1,2,6,13}. Karcinom u orofarinksu vidi se na slici 3.

Usna šupljina katkada je sjedište višestrukih primarnih karcinoma^{5,6}. Pacijenti s karcinomom usta

moгу također pokazivati sklonost višestrukom pojavljivanju malignih tumora u susjednim sluznicama ždrijela, grkljana i jednjaka⁵.

TIJEK BOLESTI

Tijek bolesti ovisi o lokalnom širenju tumora i stvaranju metastaza. U svojem ranom stadiju karcinom usne šupljine ne mora metastazirati, ali kako bolest napreduje dolazi do zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova.

Regionalne metastaze karcinoma usne šupljine su u limfnim čvorovima vrata. Metastaze su uglavnom jednostrane, osim kod tumora u blizini središnje ravnine koji mogu metastazirati obostrano^{1,6,7,10}. U pravilu, udaljene metastaze razvijaju se nakon što su tumorske stanice prošle „barijeru“ limfnih čvorova vrata i ušle u velike limfne žile, a zatim i u krvni optok. U praksi to znači da pacijent koji tijekom bolesti nije imao metastaze na vratu nije ugrožen od razvoja udaljenih metastaza. Hematogene metastaze najčešće su rezultat terminalne faze bolesti u pacijenata s nekontroliranim tumorom na vratu, razvijaju se najčešće u plućima, jetri i kostima^{5,10}. TNM klasifikacija karcinoma usne šupljine i orofarinksa (AJCC Cancer Staging 1998.) prikazana je u tablici 1¹⁷.

DIJAGNOSTIKA

Većinu karcinoma usne šupljine i orofarinksa moguće je dijagnosticirati samim kliničkim pregledom bez skupih ili bolnih dijagnostičkih postupaka. Za potvrdu svakog suspektnog karcinoma usne šupljine i orofarinksa neophodna je biopsija i patohistološka analiza promjene. Vrlo je važno procijeniti zahvaća li tumor i kost, uglavnom mandibulu. Ortopantomogram (panoramska snimka) je osnovna RTG pretraga koja može potvrditi infiltrira li tumor mandibulu, ali negativni nalaz ne isključuje prodor tumora do kosti i periosta. Palpacija vrata i UTZ vrata bitni su za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova vrata. Kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonancija (MR) upotpunjuju dijagnostiku, ali nisu uvijek nužne.

KIRURŠKO LIJEČENJE

Karcinom usne šupljine i orofarinksa liječi se kirurški, radioterapijom, rijetko kemoterapijom ili

Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma usne šupljine i orofarinksa¹⁷

T – primarni tumor
Tis – carcinoma in situ
T1 – tumor veličine do 2 cm
T2 – tumor veličine 2,1 – 4 cm
T3 – tumor veći od 4 cm
T4 – tumor infiltrira kost, duboku muskulaturu jezika, maksilarni sinus, kožu, bazu lubanje, a. carotis int., pterigidne mišiće ili nastavke
N – regionalni limfni čvorovi
N0 – nema regionalnih metastaza
N1 – metastaza u jednom homolateralnom limfnom čvoru do uključivo 3 cm promjera
N2 : N2a – metastaza u jednom homolateralnom limfnom čvoru veća od 3 cm, manja od 6 cm u promjeru
N2b – metastaze u više homolateralnih limfnih čvorova do uključivo 6 cm u promjeru
N2c – metastaze u bilateralnim i kontralateralnim limfnim čvorovima do uključivo 6 cm u promjeru
N3 – metastaza u limfnom čvoru veća od 6 cm u promjeru
M – udaljene metastaze
M0 – nema udaljenih metastaza
M1 – prisutne udaljene metastaze
S – stadij bolesti
Stadij 0 – Tis
Stadij 1 – T1 N0
Stadij 2 – T2 N0
Stadij 3 – T3 N0 ili T1-3 N1
Stadij 4 – T4 i/ili N2-3 i/ili M1

kombinacijom navedenog^{2,7,8}. Izbor liječenja ovisi o opsežnosti tumora, njegovoj lokalizaciji i općem stanju pacijenta. Kod većine pacijenata inicijalno je liječenje kirurško, nakon kojeg slijedi radioterapija⁷. Cilj kirurškog zahvata je postići izlječenje radikalnom ekscizijom tumora, uz maksimalno očuvanje važnih struktura i funkcije.

Za svakog pacijenta postoji individualna procjena o vrsti kirurškog liječenja, koja ovisi o samom tumoru (TNM, lokalizacija, blizina kosti, prethodno liječenje, patohistologija) i o pacijentu (dob, komorbiditet, opće zdravstveno stanje, prihvaćanje mutilacije, navike, prethodna terapija iste regije...)⁷.

Postoje dvije osnovne mogućnosti kirurškog liječenja i pristupa tumoru: intraoralni pristup ili pri-

stup izvana (s vrata). Ujedno treba odlučiti je li potrebna ekscizija primarnog tumora s disekcijom vrata ili bez nje².

Ekscizija primarnog tumora bez disekcije vrata ili takozvana intraoralna ekscizija radi se samo kada klinički ne postoje povećani limfni čvorovi na vratu, a tumor je manji od 2 cm, nije fiksiran i ima jasno ograničene rubove, te ima takvu lokalizaciju da postoji mogućnost pristupa tumoru „kroz otvorena usta“. Takva je situacija najpovoljnija, ali je na žalost rijetkost^{2,6}.

Kada intraoralni pristup nije moguć, u usnu šupljinu se pristupa izvana, preko vrata. Klasična i uobičajena operacija u liječenju karcinoma usne šupljine i orofarinksa je commando operacija (monoblok ili u literaturi „composite resection“), koja podrazumijeva resekciju primarnog tumora u ustima u bloku s limfnim čvorovima iste strane vrata (disekcija vrata), uz resekciju dijela donje čeljusti. Prethodno je potrebno učiniti i treheotomiju^{2,10}.

Disekcija vrata je kirurški zahvat kojim se odstranjuju limfni čvorovi i limfni putevi na vratu. Disekcija vrata potrebna je u svim slučajevima kada klinički postoje palpabilni limfni čvorovi na vratu (kurativna disekcija vrata). Indicirana je i u svim slučajevima kada se zbog pristupa tumoru u usnoj šupljini i orofarinksu otvara vrat, iako ne postoje klinički manifestne metastaze, te u slučajevima kada se zbog kliničkih karakteristika tumora radi preventivna (elektivna) disekcija vrata.

Prema preporukama AJCC-a iz 1991. disekcije vrata dijele se u četiri osnovna tipa, ovisno o opsegu odstranjenih limfnih čvorova i sačuvanih struktura vrata: radikalna, modificirana radikalna, selektivna disekcija vrata i proširena disekcija vrata^{1,6,10,18}.

Resekcija donje čeljusti najčešće se radi na dva načina:

1. Marginalna mandibulektomija: resekira se samo rub mandibule djelomične debljine kosti, kontinuitet kosti je sačuvan. Radi se u slučajevima kada se tumor približava mandibuli, ali je ne infiltrira.
2. Segmentna mandibulektomija: resekira se segment mandibule i prekida se kontinuitet kosti. Radi se ako je mandibula direktno uključena u tumor^{1,6,7}.

REKONSTRUKCIJA DEFEKTA

Nakon resekcije tumora usne šupljine i orofarinksa često ostaju veliki defekti tkiva. Važno je naglasiti da značajnu ulogu u kirurškom liječenju ima što ranije uspostavljanje funkcije usne šupljine, a to je često moguće samo kirurškim rekonstruktivnim postupcima. Cilj rekonstrukcije je obnoviti funkciju gutanja, govora i oralne kompetencije, vratiti prihvatljiv vanjski izgled pacijenta, zaštititi vitalne eksponirane strukture (npr. karotidu), te osigurati brže cijeljenje rane kako bi se pravovremeno moglo započeti s radioterapijom. Rekonstrukciju treba učiniti sa što manjim morbiditetom donatorske regije.

Primarno zatvaranje defekta primjenjujemo uvijek kada nam anatomske odnose nakon odstranjenja tumora to dopuštaju, uz uvjet da ne postoji prevelika napetost tkiva i da postoji zadovoljavajuća funkcija. U većini slučajeva ovaj način zatvaranja defekta nije zadovoljavajući. Raspoloživim tkivom iz okoline često nije moguće uspostaviti kontinuitet gornjeg aerodigestivnog trakta.

Danas se smatra da rekonstrukciju usne šupljine treba napraviti odmah, u istom aktu s operacijom tumora. Poznavanje tehnika rekonstrukcije dozvoljava beskompromisnu eksciziju tumora do makroskopski zdravoga tkiva jer operater nije primoran «čuvati tkivo» za primarno zatvaranje defekta na štetu radikalnosti^{2,4}. Neposredna rekonstrukcija usne šupljine režnjem omogućava kirurško liječenje i kod onih pacijenata koji su nekada smatrani inoperabilnima.

Ovisno o lokalizaciji i veličini defekta, u obzir dolaze različiti režnjevi. Metoda režnjevima bazira se na korištenju tkiva koje ima svoju vaskularizaciju. Područja s kojih se ti režnjevi uzimaju imaju dovoljno mekog tkiva, po potrebi i kost, a ožiljak na donatorskom mjestu ne uzrokuje funkcionalne smetnje i estetski je prihvatljiv¹¹. Za svakog se pacijenta individualnom procjenom odabire najbolje rješenje za rekonstrukciju defekta, ako je potrebna. Zato će ponekad za pojedinog pacijenta vezani režanj imati prednost pred mikrovaskularnim režnjem, jer koliko god kod ekscizije malignog tumora treba biti dovoljno radikalna, kod rekonstrukcije treba biti pragmatičan.

ISPITANICI

Ovom retrospektivnom analizom obuhvaćeno je 195 pacijenata koji su u devetogodišnjem razdoblju od 1. 1. 2001. do 31. 12. 2009. kirurški liječeni na Klinici za maksilofacijalnu i oralnu kirurgiju KBC-a Rijeka zbog karcinoma usne šupljine ili karcinoma orofarinksa.

Svi su pacijenti imali patohistološki potvrđen plancelularni karcinom. Iz daljnjeg istraživanja izuzeti su pacijenti koji su prethodno već bili liječeni zbog iste bolesti (imaju recidiv ili prethodnu radioterapiju, odnosno kemoterapiju), kojima je utvrđena udaljena metastaza, te pacijenti koji su odbili predloženi operativni zahvat. U istraživanje su uključeni samo oni pacijenti kojima je u istom operativnom aktu učinjena radikalna ekscizija tumora i, ako je bila potrebna, rekonstrukcija defekta.

REZULTATI

Detaljnije sociodemografske karakteristike pacijenata prikazane su u tablici 2.

Pacijenti su najčešće bili muškog spola (76,9 %), dok je 23,1 % pacijenata bilo ženskog spola. Medijan (interkvartilni raspon) dobi sudionika iznosio je 61 godinu (52 – 68). Više od 2/3 pacijenata (67 %) afirmira konzumaciju alkohola, a gotovo 70 % pacijenata su pušači. Pacijenti s oralnim i orofaringealnim karcinomom najčešće boluju od kardiovaskularnih bolesti (35,9 %), gdje je najzastupljenija hipertenzija (19 %), kao i od pulmoloških bolesti (18,5 %), što je prikazano u tablici 3. Kliničke karakteristike tumora prikazane su u tablici 4. Dvije najčešće i podjednako česte lokalizacije jesu dno usne šupljine i retromolarna regija s tonzilama i nepčanim lukovima, svaka od navedenih lokalizacija zastupljena u jednakom postotku (23,6 %). Slijedi lokalizacija baza jezika, s 19 %. Retromolarna regija, iako anatomske pripada usnoj šupljini, pridružena je regiji tonzila i nepčanih lukova jer su im klinička slika i kirurška terapija slične. Rijetke lokalizacije su obraz i gingiva maksile. Većina pacijenata (53,8 %) imala je T2 veličinu tumora, što znači tumor veličine 2,1 do 4 cm. Pacijenata bez zahvaćenih (palpabilnih) limfnih čvorova vrata kod dolaska bilo je 53,8 %, dok je pacijenata s metastazama na vratu bilo 46,2 %. Najmanji broj pacijenata imalo je stadij I bolesti

Tablica 2. Sociodemografske osobine ispitanika

	n	(%)
Spol		
ženski	45	(23,1)
muški	150	(76,9)
ukupno	195	(100,0)
Dob		
do 44	17	(8,7)
45 – 54	49	(25,1)
55 – 64	57	(29,2)
65 – 74	59	(30,3)
75 +	13	(6,7)
ukupno	195	(100,0)
Alkohol		
ne	64	(32,8)
da	131	(67,2)
ukupno	195	(100,0)
Cigarete		
ne puši	59	(30,3)
1 kutija dnevno	76	(39,0)
1 – 2 kutije dnevno	14	(7,2)
2 ili više kutija dnevno	46	(23,6)
ukupno	195	(100,0)

Tablica 3. Komorbiditet u ispitanika

	n	(%)
hipertenzija	37	(19,0)
pulmološke bolesti	36	(18,5)
kardiovaskularne	33	(16,9)
GIT	25	(12,8)
dijabetes	19	(9,7)
malignomi druge lokalizacije	11	(5,6)
oštećenje jetre	8	(4,1)
psihijatrijske	7	(3,6)
CVI	3	(1,5)
hipotireoza	2	(1,0)
oštećenje bubrega	1	(0,5)

kod dolaska (9,2 %), dok su ostala tri stadija gotovo podjednako zastupljena. Učestalost pojedinog operativnog zahvata prikazana je u tablici 5.

Samo 14,9 % pacijenata imalo je intraoralnu eksciziju tumora (bez disekcije vrata i bez resekcije mandibule), dok je 45,6 % pacijenata imalo najopsežniji kirurški zahvat „commando sa segmentnom resekcijom mandibule“.

Tablica 4. Kliničke karakteristike oralnog i orofaringealnog karcinoma

	n	(%)
Lokalizacija		
dno usne šupljine	46	(23,6)
retromolarno, tonzile, nepčani lukovi	46	(23,6)
jezik baza	37	(19,0)
jezik prednje 2/3	31	(15,9)
gingiva mandibule	29	(14,9)
obraz	5	(2,6)
gingiva maksile	1	(0,5)
ukupno	195	(100,0)
Veličina tumora		
T1	25	(12,8)
T2	105	(53,8)
T3	39	(20,0)
T4	26	(13,3)
ukupno	195	(100,0)
Regionalni limfni čvorovi		
N0	105	(53,8)
N1	41	(21,0)
N2a	15	(7,7)
N2b	28	(14,4)
N2c	6	(3,1)
ukupno	195	(100,0)
Stadij tumora		
stadij I	18	(9,2)
stadij II	63	(32,3)
stadij III	51	(26,2)
stadij IV	63	(32,3)
ukupno	195	(100,0)

Tablica 5. Učestalost pojedinog operativnog zahvata

	n	(%)
Operativni zahvat		
intraoralna ekscizija	29	(14,9)
ekscizija tumora s disekcijom vrata bez resekcije mandibule	30	(15,4)
commando s marginalnom resekcijom mandibule	47	(24,1)
commando sa segmentnom resekcijom mandibule	89	(45,6)
Ukupno	195	(100,0)

Samo kod 21,5 % pacijenata za zatvaranje postoperativnog defekta nije bila potrebna rekonstrukcija, dok je kod njih 78,4 % rekonstrukcija defekta bila nužna. Rekonstrukcija defekta najčešće je učinjena s regionalnim vezanim režnjem „pektoralis major mišićem“ (PMR), 46,64 %. Većina pacijenata (71,2 %) postoperativno je imala privremenu traheostomu (kanilu). Samo 12 pacijenata (6,15 %) nakon operativnog zahvata nije trebalo nazogastričnu sondu ili gastrostomu. Većina pacijenata (82,56 %) tijekom operativnog zahvata i nakon njege nije trebalo transfuziju krvi. Pojedine karakteristike operativnog zahvata prikazane su u tablici 6.

RASPRAVA

U svim zemljama svijeta oralni karcinom češći je kod muškaraca^{3,15,16,19-21}. Omjer učestalosti oralnog karcinoma kod muškaraca u odnosu na žene smanjivao se dekadama, tako da sada prosječno iznosi 1,5 : 1 za usnu šupljinu, a 2,8 : 1 za orofarinksa^{3,9,22}. Ta razlika u omjeru usne šupljine i orofarinksa govori u prilog postojanja nekih karakteristika ili navika kod muškaraca kojih kod žena nema, ili ih ima manje³. U ovom istraživanju 76,9 % ispitanika bili su muškarci, a 23,1 % ispitanika bilo je ženskog spola, što se u potpunosti slaže s ostalim studijama.

Rizik nastanka oralnog karcinoma raste s godinama. Većina pacijenata ima više od 50 godina^{3,16,20,23,24}. Prosječna dob pacijenata s oralnim karcinomom u periodu od 2000. do 2004. u SAD-u bila je 62 godine, a oko 6 % pacijenata bilo je mlađe od 45 godina³.

Liu i sur. navode nešto nižu prosječnu dob koja iznosi 51,5 godina²⁵. Slične podatke navode i Penel i sur., čiji pacijenti imaju prosječnu dob od 56 godina, a zanimljivo je da je ta dob podjednaka za muškarce i za žene²⁶. U ovom istraživanju prosječna dob sudionika iznosila je 61 godinu, što se uklapa u rezultate većine studija. U dobi do 45 godina bilo je 8,7 % ispitanika, što je također u skladu s ostalim autorima. Većina pacijenata imala je od 55 do 74 godine, gotovo 60 % njih. Slične rezultate navodi i Skitarelić²⁷.

Većina autora slaže se da je nastanak oralnog karcinoma u velikom broju slučajeva povezan s konzumacijom alkohola i duhana^{15,23}. U ovom istraživanju 67,2 % pacijenata afirmira redovitu

Tablica 6. Karakteristike operativnog zahvata

	n	(%)
Zatvaranje defekta		
Primarno šivanje	42	21,53
Rekonstrukcija	153	78,46
Vrsta rekonstrukcije		
Primarno šivanje	42	21,53
PMR	89	45,64
Jezični i nazolabijalni režanj	49	25,12
Mikrovaskularni režanj	15	7,69
Sonda i gastrostoma		
Nazogastrična sonda	167	85,64
Gastrostoma	16	8,20
Traheostoma		
Da	139	71,28
Ne	55	28,20
Transfuzija krvi		
Da	33	16,92
Ne	161	82,56

konzumaciju alkohola, a 69,7 % priznaje da puši, od toga trećina puši više od jedne kutije cigareta dnevno. Studije se međusobno razlikuju po broju pacijenata koji afirmiraju štetne navike. Penel i sur. navode da alkohol konzumira 42 % pacijenata, Ma'aita navodi da je 55 % pušača, a čak 95 % negira konzumaciju alkohola^{15,26}. Molina de Melo i sur. iznose podatak da je 90 % pacijenata pušača i 75 % konzumenata alkohola¹⁶.

Pacijenti s oralnim karcinomom u ovom istraživanju najčešće boluju od kardiovaskularnih bolesti, i to 35,9 % pacijenata, što je češća zastupljenost u odnosu na druge autore. Od svih kardiovaskularnih bolesti najzastupljenija je sama hipertenzija, s 19 %. Sličnu učestalost od 16 % navodi Markkanen, dok Liu navodi učestalost hipertenzije od 8,6 %, što je upola manje od učestalosti hipertenzije kod naših pacijenata^{25,28}. Pulmološke su bolesti u našem uzorku zastupljene s 18,5 %, što je manja učestalost od one koju iznosi Penel²⁶. Gastroenterološke bolesti imalo je 12,8 % pacijenata u našem istraživanju, malignome drugih lokalizacija 5,6 %, a cirozu jetre 4,1 % pacijenata. Logično je razmišljanje da pacijenti s većim komorbiditetom imaju i veći rizik za poslijeoperacijske komplikacije. U brojnim studijama istraživane su pojedine bolesti uključene u komorbiditet kao što su: *diabetes mellitus*, kronične pulmološke

bolesti, kardiovaskularne bolesti i malignomi druge lokalizacije²⁹. Većina autora navodi komorbiditet kao signifikantan faktor za nastanak postoperativnih komplikacija i infekcije rane^{5,26,30-32}.

Diabetes mellitus je sistemska bolest za koju je dobro poznato da izaziva mikrovaskularopatiju i imunosupresiju, što oboje interferira s normalnim cijeljenjem rane.

Valentini i sur. su nakon provedenog istraživanja čimbenika rizika za komplikacije mikrovaskularne kirurgije na glavi i vratu dali preporuku da se kod dijabetičara koriste lokalni režnjevi umjesto mikrovaskularnih, jer se dijabetes pokazao kao statistički značajan čimbenik rizika za lošu prognozu mikrovaskularnog režnja³³. Do sličnih je spoznaja došao i Bozikov³⁴. Liu i sur. navode da je 10,2 % pacijenata u njihovom istraživanju imalo dijabetes, koji je i potvrđen kao nezavisni faktor rizika za nastanak infekcije rane u toj studiji²⁵. Penel navodi učestalost dijabetesa od 8,42 % kod pacijenata s oralnim karcinomom, Markkanen 9 %, naše istraživanje 9,7 %, što se uklapa u do sada objavljene slične rezultate^{26,28}. Penel i sur., osim dijabetesa, navode da je 25 % pacijenata imalo kronične pulmološke bolesti, 17 % kardiovaskularne bolesti, a 11 % pacijenata imalo je cirozu jetre²⁶. Molina iznosi da je 42 % pacijenata imalo komorbiditet od 3 ili više bolesti¹⁶.

U Europi i SAD-u najčešća lokalizacija oralnog karcinoma su prednje 2/3 jezika, na što otpada 30 – 50 % svih intraoralnih karcinoma, a slijedi dno usne šupljine^{3,14,16,22,35}. Na te dvije lokalizacije zajedno nalazimo preko 50 % svih oralnih karcinoma u Europi i SAD-u, dok je u ostalom dijelu svijeta učestalost pojedine lokalizacije drugačija. Lokalizacija u bukalnoj regiji najčešća je lokalizacija u Aziji, zbog navike žvakanja duhana, što potvrđuje i istraživanje Liu i sur., koji navode da je u Taiwanu čak 41,9 % pacijenata imalo lokalizaciju karcinoma u bukalnoj regiji, 30,9 % u prednje 2/3 jezika, a jako je malo pacijenata imalo lokalizaciju karcinoma na dnu usne šupljine (svega 3,9 %), još manje u retromolarnom području (2,7 %) ²⁵. Mehta i sur., koji su istraživanje proveli u Indiji, također navode bukalnu regiju kao najčešću lokalizaciju, s učestalošću od 36 %³⁶. Ma'aita i sur. u istraživanju u Jordanu navode 34 % pacijenata s lokalizacijom karcinoma na dnu usne šupljine, sli-

jedi jezik s učestalošću od 23 %¹⁵. Hogan navodi najčešću lokalizaciju na jeziku, i to u 35,6 % slučajeva, slijedi dno usne šupljine³⁷. Većina navedenih studija uključivala je samo pacijente s karcinomom u usnoj šupljini, tako da u njima nema podataka za orofarinks^{15,25,36,37}. Ambrosch i sur. u svojem istraživanju isključivo orofaringealnog karcinoma u Njemačkoj navode da je 48 % pacijenata imalo lokalizaciju u tonzilarnoj regiji, 35 % na bazi jezika, 12 % na mekom nepcu i resici i 5 % na stražnjoj stijenci farinksa. U istraživanje nisu

Nakon resekcije tumora usne šupljine i orofarinksa često ostaju veliki defekti tkiva. Značajnu ulogu u kirurškom liječenju ima što ranije uspostavljanje funkcije usne šupljine, a to je često moguće samo kirurškim rekonstruktivnim postupcima. Cilj rekonstrukcije je obnoviti funkciju gutanja, govora i oralne kompetencije, vratiti prihvatljiv vanjski izgled pacijenta, zaštititi vitalne eksponirane strukture te osigurati brže cijeljenje rane.

bile uključene lokalizacije unutar usne šupljine²¹. U ovom istraživanju dvije najčešće i podjednako česte lokalizacije jesu dno usne šupljine i retromolarna regija s tonzilama i nepčanim lukovima, svaka po 23,6 %. Slijedi lokalizacija na bazi jezika s 19 %. Retromolarna regija, iako anatomski pripada usnoj šupljini, pridružena je regiji tonzila i nepčanih lukova jer su im klinička slika i kirurška terapija slične. Učestalost karcinoma na bukalnoj sluznici bila je svega 2,6 %. Naši rezultati pokazuju da je učestalost karcinoma na prednje 2/3 jezika s 15,9 % bila bitno manja nego učestalost na dnu usne šupljine s 23,6 %, dok većina europskih i američkih autora navodi da je odnos upravo obrnut. No obje lokalizacije zajedno čine oko 40 % od svih pacijenata.

Pojedine lokalizacije unutar usne šupljine i orofarinksa kirurški su teže dostupne, te automatski iziskuju i kompleksniji kirurški zahvat.

Logično je da je za eksciziju većeg tumora (veći T) potreban i veći kirurški zahvat. Nakon ekscizije većeg tumora veća je mutilacija, najčešće je potrebna i rekonstrukcija defekta, povećava se kirurška invazivnost, produžava se kirurški zahvat, povećava se rizik od postoperativnih komplikacija i preživljavanje je manje. U ovom je istraživanju

većina pacijenta (53,8 %) imala T2 veličinu tumora, kod 53,8 % pacijenta karcinom nije zahvatio limfne čvorove vrata (N0), dok je podjednak broj pacijenata imao N1 i N2.

Najmanji broj pacijenata u ovom istraživanju imao je stadij bolesti I, svega 9,2 % pacijenata. Gotovo podjednaku učestalost imala su tri preostala stadija bolesti (svaki oko 30 %). Liu i sur. navode da je najveći broj pacijenata s karcinomom usne šupljine imao stadij II (31,4 %), slijedi stadij IV (30,5 %), dok stadij III ima samo 16 % pacijenata²⁵. Slične podatke navode i Ambrosch i sur.; u istraživanju s pacijentima s orofaringealnim karcinomom utvrdili su da je 16 % pacijenata imalo stadij I, najveći broj pacijenata imao je stadij II (37 %), 14 % stadij III (najmanja učestalost) i 33 % stadij IV²¹. Molina i sur. navode da je najveći broj pacijenata s oralnim karcinomom, čak 42 % njih, s posljednjim stadijem bolesti (IV), Charabi također navodi najveći broj pacijenata sa stadijem IV (36 %), dok su prethodna tri stadija imala podjednaku učestalost (21 %) ^{16,24}. Fraiola i sur. navode da visok stadij bolesti ima veću učestalost malnutricije koja nastaje zbog bola i otežanog gutanja u tom stadiju, zbog velikih tumora i, posljedično, velikog defekta koji iziskuje ekstenzivniji kirurški zahvat i rekonstrukciju²⁹.

U našem je istraživanju kod 69 % pacijenata mandibula na neki način osteotomirana. Trećina pacijenata imala je marginalnu resekciju mandibule. Molina navodi da je 40 % pacijenata u njihovom istraživanju imalo neku od resekcija mandibule¹⁶. Liu i sur. navode da je 19,4 % pacijenata imalo marginalnu mandibulektomiju, a 20 % segmentnu. Treba naglasiti da je preko 40 % pacijenata u tom istraživanju imalo karcinom na bukalnoj sluznici, kod koje je resekcija mandibule rijetko potrebna, a jedna trećina imala je tumor u prednje 2/3 jezika, gdje je osteotomija također rjeđe indicirana, tako da je razumljiva niska učestalost osteotomije mandibule u tom istraživanju²⁵. Girrod opisuje da je 77 % pacijenata imalo neku vrstu resekcije mandibule, te da resekcija mandibule značajno utječe na sve postoperativne kirurške komplikacije¹⁹.

Disekcija vrata u ovom je istraživanju učinjena kod 83,5 % pacijenata. Liu i sur. navode učestalost disekcije od 84,2 % u njihovom istraživanju²⁵.

Molina također iznosi sličnu učestalost disekcije vrata, od 88,2 % – jednostranu disekciju imalo je 51,8 % pacijenata, a 36,4 % obostranu. Radikalnu disekciju vrata u tom istraživanju imalo je 18,2 % pacijenata¹⁶. U Penelovu istraživanju 76 % pacijenata imalo je disekciju vrata, od toga gotovo 40 % obostranu²⁶. U našem istraživanju obostranu disekciju imalo je 23 % pacijenata.

Primarno zatvaranje defekta nakon ekscizije oralnog ili orofaringealnog karcinoma na žalost je rijetko moguće. Kod pacijenata u ovom istraživanju samo je 21,5 % njih imalo primarno sašiven poslijeoperacijski defekt. Molina navodi da je defekt primarno zatvoren kod 45,5 % pacijenata s oralnim karcinomom, no njihovo istraživanje nije uključivalo i orofaringealnu regiju¹⁶. Penel i sur. navode da je primarno zatvaranje rane bilo moguće kod 55 % pacijenata, ali treba uzeti u obzir da je uzorak sastavljen od 51 % pacijenata s oralnim karcinomom, ostalo su karcinomi larinksa ili hipofarinksa, gdje je rekonstrukcija rijetko potrebna. Polovini pacijenata u tom istraživanju rekonstrukcija je učinjena s pektoralis major režnjem (PMR)²⁰. Najčešće mjesto rekonstrukcije mikrovaskularnim režnjem u istraživanju Clokea i sur. bilo je dno usne šupljine (trećina pacijenata), drugu je trećinu činio jezik³⁸.

O'Brien je istraživao komplikacije kod rekonstrukcije mikrovaskularnim režnjem nakon ekscizije karcinoma u usnoj šupljini (42 %) i u orofarinksu (32 %), te utvrdio da je najčešće korišten mikrovaskularni režanj na tim lokalizacijama bio radijalni slobodni režanj, a komplikacije su bile češće ako se koristila kost³⁹. Liu i sur. navode da je jedna trećina pacijenata imala primarno zatvaranja defekta, PMR 23,4 % pacijenata, a 7,6 % pacijenata imalo je slobodni mikrovaskularni režanj²⁵.

Do unazad 10 godina PMR bio je najčešće korišten režanj za rekonstrukciju usne šupljine. Danas se sve više koriste mikrovaskularni režnjevi, ali se PMR i danas puno koristi u nekim centrima⁴⁰. Isto navode i Liu i sur. koji su istraživali komplikacije nakon rekonstrukcije PMR-om u usnoj šupljini²⁵. Penel u 77 % slučajeva koristi PMR za rekonstrukciju defekta. Najčešće korišten režanj u našem je istraživanju također PMR, koji je korišten u 58 % rekonstrukcija, odnosno kod 45 % svih pacijenata uključenih u istraživanje. U našem je istraživanju

kod gotovo 10 % pacijenata s rekonstrukcijom ona učinjena mikrovaskularnim režnjem.

Molina navodi da je traheostomu imalo 87,3 % pacijenata¹⁶. Penel navodi traheostomu kod 67 % pacijenata, a Cloke kod 98 % pacijenata^{26,38}. Pacijenti u našem istraživanju imali su traheotomiju u 71 % slučajeva.

Liu i sur. navode da je 55,6 % pacijenata dobilo transfuziju krvi, dok je u ovom istraživanju transfuzija krvi bila potrebna samo kod 16,9 % pacijenata²⁵.

ZAKLJUČAK

Istraživanje pokazuje da pacijenti s oralnim i orofaringealnim karcinomom rijetko dolaze u bolnicu u ranoj fazi bolesti, iako je većina karcinoma u usnoj šupljini vrlo vidljiva i dostupna pregledu. Rano otkrivanje karcinoma usne šupljine i orofarinksa smanjuje morbiditet, smanjuje mortalitet i povećava kvalitetu života takvih pacijenata, dok liječenje uznapredovanog karcinoma iziskuje veći kirurški zahvat, predstavlja veću mutilaciju uz lošiju kvalitetu života i lošiju prognozu bolesti. Bolja edukacija liječnika i veća informiranost javnosti o oralnom karcinomu pridonijela bi ranijem prepoznavanju karcinoma usne šupljine i orofarinksa.

LITERATURA

1. Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EYN. Cancer of the head and neck. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2003; 279-428.
2. Krajina Z, Badžek S. Tumori glave i vrata. Medix 2002; 41-42:102-5.
3. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncology 2009;45:309-16.
4. Fonseca R. Oral and Maxillofacial Surgery. Philadelphia: Saunders, 2000.
5. Robbins KT, Favrot S, Hanna D, Cole R. Risk of wound infection in patients with head and neck cancer. Head & Neck 1990;12:143-8.
6. Shah JP. Cancer of the Head and Neck. Atlas of clinical oncology. Hamilton-London: BC Decker Inc, 2001;1-146.
7. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer surgery. Oral Oncology 2009;45:394-401.
8. Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP, Rodrigo JP, Suárez C, Strojan P et al. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncology 2010;46:577-85.
9. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. Oral Oncology 2009;45:301-8.
10. Virag M. Disekcija vrata: logika i klasifikacija. Medicinar – nastavni tekstovi 1999;40:45-9.
11. Padovan I. Otorinolaringologija. Zagreb: Školska knjiga, 1991.
12. Križan Z. Pregled građe glave, vrata i leđa. Zagreb: Školska knjiga, 1978.
13. Cerović R. Značenje prisutnosti antigena krvnih grupa u slini bolesnika kao mogućeg čimbenika u patogenezi karcinoma usne šupljine. Rijeka: Medicinski fakultet, 2006. Doktorska disertacija.
14. Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. Oral Cancer: Clinical features. Oral Oncology 2010;46:414-7.
15. Ma'aita J. Oral cancer in Jordan: a retrospective study of 118 patients. Croatian Medical Journal 2000;41:64-9.
16. de Melo GM, Braga RK, Kowalski L, Deheinzlin D. Risk factors for postoperative complications in oral cancer and their prognostic implications. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:828-33.
17. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Handbook. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998;1-267.
18. Deschler D, Day T. TNM staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification. Alexandria: American Head and Neck Society, American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2008.
19. Girod DA, McCulloch TM, Sue TT, Weymuller EA. Risk factors for complications in clean contaminated head and neck surgical procedures. Head Neck 1995;17:7-13.
20. Penel N, Fournier C, Lefebvre D, Lefebvre JL. Multivariate analysis of risk factors for wound infection in head and neck squamous cell carcinoma surgery with opening of mucosa. Study of 260 surgical procedures. Oral Oncology 2005;41:294-303.
21. Ambrosch P, Kron M, Freudenberg L. Clinical staging of oropharyngeal carcinoma. Cancer 1998;82:1613-20.
22. Weijers M, Leemans CR, Aartman IH, Karagozoglu KH, Van-der-Waal I. Oral cancer trends in a single head and neck cancer center in the Netherlands; decline in T stage at the time of admission. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16:914-8.
23. Belušić GM, Car M, Juretić M, Cerović R, Gobić D, Golubović V. Risk factors for wound infection after oral cancer surgery. Oral Oncology 2007;43:77-81.
24. Charabi B. Oral Cancer – Results of treatment in the Copenhagen University Hospital. Acta Oto-laryngologica 2000;543:246-7.
25. Liu SA, Wong YK, Wang C, Wang CC, Jiang RS, Ho HC et al. Surgical site infection after preoperative neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced oral squamous cell carcinoma. Head Neck 2011;33:954-8.
26. Penel N, Fournier C, Roussel DM, Lefebvre D, Kara A, Mallet Y et al. Prognostic significance of wound infections following major head and neck cancer surgery: an open non comparative prospective study. Support Care Cancer 2004;12:634-9.
27. Skitarelić N. Infekcije nakon operacije malignih tumora glave i vrata. Rijeka: Medicinski fakultet, 2001. Doktorska disertacija.
28. Markkanen ML, Makitie AA, Haapanen ML, Suominen E, Asko-Seljavaara S. Quality of life after free flap reconstruction in patients with oral and pharyngeal cancer. Head and Neck 2006;28:210-6.

29. Fraioli R, Johnson J. Prevention and treatment of postsurgical head and neck infections. *Current Infectious Disease Reports* 2004;6:172-80.
30. Lotfi CJ, Cavalcanti Rde C, Costa e Silva AM, Latorre Mdo R, Ribeiro Kde C, Carvalho AL et al. Risk factors for surgical-site infection in head and neck cancer surgery. *Otolaryngol head Neck Surg* 2008;138:74-80.
31. Boruk M, Chernobilsky B, Rosenfeld RM, Har EG. Age as a prognostic factor for complications of major head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:505-9.
32. Ferrier MB, Spuesens EB, LeCessie B, Baatenburg JRJ. Comorbidity as a major risk factor for mortality and complications in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:27-32.
33. Valentini V, Cassoni A, Marianetti TM, Mitro V, Gennaro P, Ialongo C et al. Diabetes as main risk factor in head and neck reconstructive surgery with free flaps. *J Craniofac Surg* 2008;19:1080-4.
34. Bozikov K, Arnez ZM. Factors predicting free flap complications in head and neck reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2006;59:737-42.
35. Bello IO, Soini Y, Salo T. Prognostic evaluation of oral tongue cancer. Means, markers and perspectives. *Oral oncology* 2010;46:630-5.
36. Mehta S, Sarkar S, Kavarana N, Bhatena H, Mehta A. Complications of pectoralis major myocutaneous flap in oral cavity: A prospective evaluation of 220 cases. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1996;98:31-7.
37. Hogan LC, Hall GM, Chambers IG. Oral cancer at a Tasmanian tertiary referral clinic, the Royal Hobart Hospital 1996-2001. *Aust Dent J* 2005;50:31-6.
38. Cloke DJ, Green JE, Khan AL, Hodgkinson PD, McLean NR. Factors influencing the development of wound infection following free-flap reconstruction for intra-oral cancer. *Br J Plast Surg* 2004;57:556-60.
39. O'Brien CJ, Lee KK, Stern HS, Traynor SJ, Bron L, Tew PJ et al. Evaluation of 250 free flap reconstructions after resection of tumours of the head and neck. *ANZ Journal of Surgery* 1998;68:698-701.
40. Vartanian JG, Carvalho AL, Carvalho SM, Mizobe L, Magrin J, Kowalski LP. Pectoralis major and other myofascial/myocutaneous flaps in head and neck cancer reconstruction: experience with 437 cases at a single institution. *Head & Neck* 2004;26:1018-23.