
TEZĂ DE DOCTORAT - REZUMAT

Formațiunile tumorale de cap și gât în populația pediatrică

Doctorand **Emil Crasnean**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Mihaela Hedeșiu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	15
1. Tumorile și leziunile osoase pediatrice din teritoriul oro-maxilo-facial	17
1.1. Aspecte generale	17
1.2. Tumori și leziuni osoase benigne	17
1.2.1. Incidență	17
1.2.2. Aspectele clinice	18
1.2.3. Tratamentul chirurgical	18
1.2.4. Prognosticul leziunilor osoase benigne	18
1.2.5. Modificări articulare și ocluzale	19
1.3. Tumorile osoase maligne oro-maxilo-faciale	20
2. Imagistica în diagnosticul tumorilor osoase benigne pediatrice	22
2.1. Aspecte generale	22
2.2. Modalități de investigație imagistică și radiologică	22
2.2.1. Radiografia panoramică	23
2.2.2. Computerul tomograf cu rază conică	24
2.2.3. Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară	24
2.2.4. Examinări imagistice complementare	25
3. Tumorile maligne din sfera ORL	27
3.1. Aspecte generale	27
3.2. Tumorile maligne de nasofaringe în populația pediatrică și adultă	29
3.2.1. Etiologie, incidență și aspecte clinice	29
3.2.2. Tratamentul tumorilor nasofaringiene	31
3.2.3. Prognostic	32
3.3. Imagistica tumorilor nasofaringiene	33
3.3.1. Imagistica prin rezonanță magnetică nucleară	33
3.3.2. Utilitatea PET CT-ului în cancerul nasofaringean	35

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Ipoteza de lucru/obiective	39
2. Studiul 1 – Leziuni benigne pediatrice ale maxilarelor – studiu pilot clinico-radiologic pe 10 ani	41
2.1. Introducere	41
2.2. Ipoteza de lucru/obiective	43
2.3. Material și metodă	43
2.4. Rezultate	44
2.5. Discuții	55
2.6. Concluzii	59
3. Studiul 2 – Impactul tumorilor benigne asupra articulației temporo-mandibulare și ocluziei la copii – un studiu follow- up pe 10 ani	61
3.1. Introducere	61
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	63
3.3. Material și metodă	63
3.4. Rezultate	65
3.5. Discuții	81
3.6. Concluzii	85
4. Studiul 3 – Cancerul de nasofaringe la copii vs. adult în secvențele de difuzie RMN	87
4.1. Introducere	87
4.2. Ipoteza de lucru/obiective	89
4.3. Material și metodă	89
4.4. Rezultate	91
4.5. Discuții	100
4.6. Concluzii	102
5. Concluzii generale (sinteză)	104
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	106
REFERINȚE	109

Cuvinte cheie: copii, tumori odontogene, tumori non-odontogene, chist odontogen, benign, malign, ocluzie dentară, articulație temporo-mandibulară, CBCT, RMN, imagistică.

INTRODUCERE

Tumorile oro-maxilo-faciale pediatrice cuprind o gamă largă de forme histopatologice de etiologie diversă și cu comportamente clinice diferite. Deși multe dintre leziunile benigne sunt asimptomatice și descoperite accidental pe o radiografie dentară de rutină, ele pot fi local agresive, provocând tulburări funcționale și estetice semnificative. Tumorile maligne sunt de obicei mult mai agresive, atât local cât și general, provocând extinderi masive, periclitând viața micului pacient. Diagnosticul leziunilor tumorale reprezintă adesea o provocare, deoarece multe dintre aceste tumori prezintă caracteristici radiologice și imagistice nespecifice, astfel biopsia este adesea necesară pentru un diagnosticul definitiv.

Examinările imagistice precum, radiografia panoramică (OPT), computerul tomograf cu rază conică (CBCT), imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) sunt metode extrem de utile în diagnosticul leziunilor cât și în urmărirea bolii.

Unul din principalele scopuri ale acestei teze a constat în înțelegerea mai bună a caracteristicilor leziunilor și tumorilor din sfera oro-maxilo-facială atât din punct de vedere al prevalenței, a diagnosticului clinic și imagistic, cât și a eficacității tratamentului pediatric. Acestea reprezintă instrumente prețioase pentru orientarea tratamentului corect pentru micul pacient. Am ales această temă, în primul rând, datorită limitărilor semnificative prezente în studiile efectuate pe copii în ceea ce privește formațiunile tumorale și chistice din sfera capului și gâtului. Totodată, populația pediatrică reprezintă poate cel mai important segment din sănătatea generală făcând scop primordial lucrării de față.

Primul pas al acestei lucrări a constat în evidențierea și identificarea leziunilor tumorale și chistice din sfera oro-maxilo-facială în populația pediatrică, studiu efectuat retrospectiv pe zece ani ce aduce informații valoroase, de la prevalența acestor patologii, aspecte clinice și radiologice, până la eficacitatea tratamentelor chirurgicale sau non-chirurgicale. Studiul a inclus toți copiii care s-au prezentat la Clinicile de Chirurgie Cranio-Maxilo-Facială, Cluj-Napoca, și care au beneficiat de un examen histopatologic. Rezultatele studiului aduc informații complementare cât și informații noi, utile pentru identificarea precoce a leziunilor tumorale și chistice, cât și pentru ușurința în efectuarea diagnosticului diferențial.

Un al doilea studiu al acestei lucrări a avut ca scop identificarea impactului tumorilor benigne asupra articulației temporo-mandibulare cât și a ocluziei dentare la copii și adolescenți. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu prospectiv care a evaluat modificările în dezvoltarea scheletului cranio-facial induse de tumorile benigne ale maxilarelor. Rezultatele acestui studiu aduc noi informații în literatura de

specialitate ce vor ajuta clinicienii în a-și institui/să instituie un protocol de diagnostic înainte și după tratamentul leziunilor chistice și tumorale din sfera orală și maxilo-facială.

Un al treilea pas al acestei teze a fost identificarea leziunilor maligne pediatrice din sfera ORL. Am identificat carcinomul de nasofaringe ca fiind unul dintre cele mai complexe și rare forme histopatologice. Am dorit să efectuăm o analiză comparativă pe secvențele de difuzie RMN între populația pediatrică și cea adultă. Deși studiul a inclus doar șapte copii și șaisprezece adulți, rezultatele au fost revoluționare în literatura de specialitate. Deși tumorile de nasofaringe la copii sunt mai agresive comparativ cu cele din populația adultă, prognosticul este superior evidențiat la copii. Valorile ADC mai mici la copii comparativ cu adulții, identificate pe secvențele de difuzie RMN, au confirmat această ipoteză. Este nevoie, bineînțeles, de studii cu număr mai mare de pacienți care vor confirma/să confirme rezultatele noastre. Contribuția/Colaborarea cu experți în difuzia RMN cât și schimbul de bune practici cu universități din Germania au adus valoare acestui studiu.

Aceste studii reprezintă doar prima treaptă de cercetare ce va permite dezvoltarea unor noi studii înclinate spre populația pediatrică. Numărul mare de pacienți, implicarea altor centre naționale și internaționale în cercetare, fac parte din noua strategie de viitor privind patologiile pediatrice din sfera oro-maxilo-facială și ORL.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Cercetarea de față și-a propus să selecteze leziunile tumorale benigne osoase pediatrice situate la nivelul oro-maxilo-facial și să analizeze caracteristicile clinice, paraclinice (radiologice și imagistice), tratamentul chirurgical și non-chirurgical cu evaluarea ratei de recidivă tumorală, cât și să monitorizeze pe termen lung eficacitatea tratamentului leziunilor tumorale benigne osoase pediatrice, prin evaluarea modificărilor asupra dezvoltării cranio-faciale. Analiza comparativă a carcinomului nazofaringean din populația pediatrică versus populația adultă în imaginile de RMN funcțional prin secvențele de difuzie a fost cel de-al doilea obiectiv al acestei teze de doctorat.

Studiu 1. Leziuni benigne pediatrice ale maxilarelor - studiu pilot clinico-radiologic pe 10 ani

Scop: Identificarea tuturor formelor histopatologice diagnosticate de-a lungul ultimilor zeci ani este esențială în înțelegerea patologiilor în unul dintre cele mai importante segmente ale sănătății, copiii. Selectarea și indentificarea leziunilor tumorale benigne osoase de la nivel oro-maxilo-facial, a atras după sine și analiza caracteristicilor clinice,

paraclinice (radiologice și imagistice), a tratamentului chirurgical și non-chirurgical cât și evaluarea ratei de recidivă tumorală. Această analiză va aduce informații noi, specifice pentru anumite forme histopatologice cât și o înțelegere mai bună a diagnosticului diferențial atât clinic cât și imagistic.

Material si Metodă: A fost realizat un studiu longitudinal retrospectiv de tip cohortă. Toți pacienții, copii cu tumori osoase maxilo-faciale care s-au prezentat în Departamentul de Chirurgie Maxilo-Facială din Cluj-Napoca, România, au fost considerați eligibili pentru includerea în studiu. Tuturor subiecților li s-a efectuat un OPT sau CBCT la prezentarea în clinică. Cazurile au fost grupate în conformitate cu clasificarea OMS 2022: tumori odontogene (TO), tumori non-odontogene (TnO) și chisturi odontogene (CO). Pentru toți participanții au fost colectate următoarele date: vârsta la prezentare; tipul de dentiție; simptomele clinice; investigațiile radiologice preoperatorii și postoperatorii; diagnosticul histopatologic; tipul tratamentului; și datele de urmărire a bolii la cel puțin 1 an de la diagnostic.

Rezultate: Din numărul total de 121 de copii și adolescenți, cu șaisprezece forme diferite histopatologice, ce s-au prezentat în Departamentul de Chirurgie Maxilo-Facială, pe o perioadă de zece ani, optzeci și doi (44 de bărbați și 38 de femei) de copii și adolescenți au îndeplinit criteriile de includere pentru studiu. Vârsta medie a participanților a fost de $11,23 \pm 3,78$ ani (intervalul de vârstă a fost cuprins între 1 și 18 ani). Cei mai mulți dintre pacienții pediatrici se aflau în stadiul de dentiție mixtă (51,2%), urmat de stadiul de dentiție permanentă (39%). Au fost identificate 17 TO, 15 TnO și 50 de CO. Cele mai frecvente leziuni osoase au fost chisturile radiculare inflamatorii (31,7%), urmate de keratochistele odontogene (18,2%) și chisturile dentigere (10,9%). TO și TnO au fost mai puțin frecvente, cu o prevalență mai mare a odontomului (9,76%) și a granulomului cu celule gigantice (6,1%), în timp ce celelalte tumori și leziuni au avut o prevalență mai mică de 4%. Includerea tumorilor printre rădăcinile dentare (89,02%) a fost cea mai frecventă modificare dentară, urmată de deplasarea rădăcinii și resorbția radiculară. Rezultate semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) au fost găsite, de asemenea, în ceea ce privește extinderea leziunilor în alte structuri anatomice, cu 86,6% pentru TnO. Cu toate acestea, mai mult de jumătate dintre leziuni au prezentat expansiune corticală și/sau perforație osoasă. Rata generală de recidivă a fost de 7,3%, cu o rată de recidivă de 11,7% pentru TO, 6,6% pentru TnO și, respectiv, 6% pentru OC, fără diferențe semnificative din punct de vedere statistic între aceste grupuri. Dintre toate formele histopatologice, cea mai recidivantă leziune a fost keratochistul odontogen, urmată de fibromul ameloblastic, ameloblastomul și granulomul cu celule gigante.

Concluzii: Majoritatea pacienților noștri au dezvoltat leziuni inflamatorii ale oaselor maxilare. Tumefacția și durerea sunt semne de alarmă în diagnosticul acestor patologii. Pentru a identifica aceste leziuni în stadiile incipiente, practicienii trebuie să fie conștienți de prezența acestor simptome. Rezultatele acestui studiu contribuie la o mai bună înțelegere a prevalenței, diagnosticului și tratamentului leziunilor benigne ale oaselor maxilare pediatrice prin dezvăluirea/identificarea unor detalii privind

caracteristicile radiologice și clinice ale leziunilor, precum și eficiența tratamentului și probabilitatea de recidivă.

Studiul 2 – Impactul tumorilor benigne asupra articulației temporo-mandibulare și ocluziei la copii – un studiu follow-up pe 10 ani

Scop: Monitorizarea pe termen lung a tratamentului chirurgical sau non-chirurgical, a tratamentului leziunilor tumorale benigne osoase oro-maxilo-faciale este extrem de importantă pentru a pre-întâmpina viitoarele tulburări funcționale ale copilului. Evaluarea modificărilor în dezvoltarea cranio-facială, incluzând analiza complexă a articulației temporo-mandibulare cât și a ocluziei dentare la copii, induse de tratamentul chirurgical, este esențială și trebuie să reprezinte un protocol clinic de urmărire pentru fiecare caz clinic.

Material și Metodă: În cadrul studiului au fost incluși pacienți pediatrici sub vârsta de 18 ani, cu un diagnostic confirmat histopatologic de tumoră, care a cuprins mandibula și/sau maxilarul sau sinusul maxilar. Imagistica prin tomografie computerizată cu fascicol conic (CBCT) de follow-up (T1) a fost efectuată la cel puțin șase luni postoperator. Imaginile obținute CBCT au fost analizate de către doi radiologi cu experiență și anume: anomaliile dentare (malpoziția sau incluziunea dentară), malocluzia (în planurile sagitale, transversale și verticale, distanța inter-canină, inter-premolară și inter-molară), poziția condilului în articulația temporo-mandibulară cât și modificări ale morfologiei osoase de la acest nivel. Poziția condilului (anterioară, posterioară sau centrică) a fost evaluată cu ajutorul reconstrucțiilor sagital oblice și coronare CBCT, respectând metoda lui Pullinger.

Rezultate: Eșantionul a inclus un număr de 53 pacienți pediatrici (29 de băieți și 24 de fete) care au efectuat un CBCT de urmărire post-chirurgie. Follow-up-ul a fost efectuat între 6 și 118 luni post-operator (după excizie radicală, marsupializare, biopsie sau reconstrucție). Doar douăzeci și cinci de pacienți au efectuat o examinare CBCT pre-operatorie (T0). Celelalte cazuri (28 de pacienți) au efectuat alte investigații radiologice care au evaluat starea lor pre-operatorie. Timpul mediu pentru examinarea CBCT de follow-up a fost de $49,8 \pm 29,2$ luni post-operator. În timpul perioadei de urmărire, recidiva a fost observată doar într-un singur caz, acela de keratocist odontogen. În general, rezultatele au arătat că un număr de 26 de pacienți pediatrici au avut cel puțin o anomalie de dezvoltare dento-alveolară. Anomaliile dentare au fost identificate în 26 de cazuri (49%, malpoziții dentare în 21 de cazuri, dinți incluși în 5 cazuri); modificările în overjet au fost găsite la 33 pacienți; 49 de cazuri au prezentat ocluzie lateral încrucișată, deplasarea liniei mediane, ocluzia cap la cap și ocluzia adâncă sau deschisă a fost identificată la 23 pacienți. Tulburările temporo-mandibulare au fost observate la 51 (96,2%) pacienți; modificări unilaterale ale ATM-ului au fost identificate în 7 cazuri; iar modificarea bilaterală a fost prezentă la 44 de pacienți. Cea mai frecventă patologie a ATM-ului a fost aplatizarea de condil (57,5%). Modificările

degenerative în articulația temporo-mandibulară au fost, de asemenea, diagnosticate la 22 (20,7%) pacienți. Măsurătorile dentare CBCT între T0 și T1 nu au evidențiat nicio semnificație statistică.

Concluzii: Studiul nostru a evidențiat o prevalență ridicată a malpozițiilor dentare și a dinților incluși în rândul pacienților pediatrici cu tumori și leziuni ale maxilarelor. De asemenea, s-a observat că majoritatea copiilor prezentau malocluzie în stadiul pre-operator. Studiul nostru a arătat că leziunile sau tumorile osului maxilar ar putea induce sau agrava malocluzia dentară. Am concluzionat, de asemenea, că procedurile chirurgicale ar putea duce la malocluzie, în special la pacienții tineri care nu au beneficiat de un tratament ortodontic. Apariția unei tumori maxilo-faciale sau tratamentul chirurgical al acesteia pot fi asociate cu modificări ale relațiilor ocluzale sau cu apariția unei tulburări temporo-mandibulare. Cercetările noastre au demonstrat o corelație semnificativă între malocluzia dentară și modificările degenerative ale ATM-ului.

Studiul 3 – Cancerul de nazofaringe la copii vs. adulți în secvențele de difuzie RMN

Scop: Analiza comparativă a carcinomului nazofaringean din populația pediatrică versus populația adultă, în imaginile de RMN funcțional, prin secvențele de difuzie. Stabilirea prognosticului și a ratei de supraviețuire a carcinomului nasofaringean la copii comparativ cu populația adultă sunt extrem de importante pentru a înțelege mai bine caracteristicile tisulare, care ne vor indica factorii decisivi în alegerea corectă a tratamentului și a perioadei de follow-up.

Material și Metoda: S-a efectuat un studiu imagistic, multicentric, retrospectiv, din trei centre medicale. Pacienții au fost incluși pe baza următoarelor criterii: carcinom de nazofaringe confirmat histopatologic, cu toate fișele medicale disponibile (DWI-RMN-ul inițial și rezultatul histopatologic) ale pacienților cu vârsta mai mică de optsprezece ani pentru populația pediatrică și ale pacienților cu vârsta peste 18 ani pentru populația adultă. O analiză calitativă a hărților ADC a fost realizată de doi radiologi specialiști (M.H. și R.R.) în imagistica cap/gât, cu o experiență de 15 ani, fără acces la datele clinice ale pacienților. Regiunea de interes (ROI) a fost trasată manual pe hărțile ADC de către acești doi radiologi cu ajutorul unui cursor electronic care a acoperit întreaga tumoră în toate secvențele RMN, evitând pe cât posibil părțile chistice/necrotice.

Rezultate: A existat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între valorile ADC medii ale pacienților pediatrici și ale pacienților adulți, $p = 0,006$, valorile ADC medii ale pacienților pediatrici ($M = 712,22$, $SD = 57,03$) fiind mai mici, în medie, decât valorile ADC medii ale pacienților adulți ($M = 877,34$, $SD = 175,25$).

Concluzii: Rezultatele noastre au arătat diferențe considerabile între valorile inițiale ADC, demonstrând valori mai mici în cazul copiilor comparativ cu cele din populația adultă. Aceste rezultate demonstrează/evidențiază un prognostic mult mai bun al

copiilor față de adulți, fapt demonstrat în multe studii din literatură privind ADC-ul inițial. În concluzie, valoarea ADC-ului inițial, pre-tratament al tumorii primare este un indicator independent de prognostic al eșecului local la pacienții cu carcinom nazofaringean, astfel că acest ADC poate oferi informații utile pentru a prezice rezultatul și pentru a identifica pacienții cu risc ridicat, calificați pentru o terapie mai agresivă.

CONCLUZII GENERALE

1. Leziunile și tumorile oro-maxilo-faciale în populația pediatrică sunt rare și de obicei asimptomatice, fiind descoperite întâmplător pe o radiografie dentară de rutină.
2. Majoritatea pacienților noștri au dezvoltat leziuni inflamatorii ale oaselor maxilare, iar tumefacția și durerea au fost semne de alarmă în diagnosticul acestor patologii.
3. Rezultatele primului studiu contribuie la o mai bună înțelegere a prevalenței, diagnosticului și tratamentului leziunilor benigne ale oaselor maxilare pediatrice prin dezvăluirea unor detalii privind caracteristicile radiologice și clinice ale leziunilor, precum și eficiența tratamentului și probabilitatea de recidivă.
4. Studiile noastre au evidențiat o prevalență ridicată a malpozițiilor dentare și a dinților incluși în rândul pacienților pediatrici cu tumori benigne ale oaselor maxilarelor.
5. De asemenea, s-a observat că majoritatea copiilor prezentau modificări de ocluzie în stadiul de pre-tratament. S-a concluzionat că leziunile sau tumorile oro-maxilo-faciale ar putea induce sau chiar agrava malocluzia dentară.
6. Am concluzionat, de asemenea, că procedurile chirurgicale aplicate la copii ar putea duce la o malocluzie dentară, în special la pacienții tineri care nu au beneficiat de un tratament ortodontic post-chirurgie.
7. Cercetările noastre au demonstrat o corelație strânsă între malocluzie și modificările degenerative ale articulației temporo-mandibulare.
8. Rezultatele noastre au fost aproape din punct de vedere statistic de a demonstra corelația dintre tratamentul aplicat și apariția deficitului transversal osos bimaxilar. În continuare, sunt necesare investigații care să implice un eșantion de dimensiuni mai mari pentru a stabili dacă tratamentul sau prezența unei tumori maxilare pot cauza producerea unui deficit scheletic.
9. Rezultatele noastre au arătat diferențe considerabile între valorile inițiale ADC pe DWI-RMN, demonstrând valori mai mici în cazul copiilor comparativ cu cele din populația adultă.
10. Rezultatele ADC-ului mai mic în rândul copiilor demonstrează un prognostic mult mai bun față de adulți, corelând cu datele din literatură.
11. Valoarea ADC-ului inițial, pre-tratament al tumorii primare este un indicator independent de prognostic al eșecului local la pacienții cu NC, astfel că acest ADC

poate oferi informații utile pentru a prezice rezultatul și pentru a identifica pacienții cu risc ridicat, calificați pentru o terapie mai agresivă.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Teza de doctorat cuprinde două studii privind tumorile benigne ale oaselor maxilare în populația pediatrică. Primul studiu se concentrează asupra datelor generale de prevalență, incidență, caracteristici clinice, radiologice, de tratament chirurgical sau non-chirurgical cât și de rata recidivelor. Cel de-al doilea studiu vine în completarea primului, cu scopul de a evalua posibilele complicații post-tratament prin urmărirea imagisticii de follow-up al acestor leziuni și tumori. Rezultatele primului studiu contribuie la o mai bună înțelegere a prevalenței, diagnosticului și tratamentului leziunilor benigne ale oaselor maxilare pediatrice prin dezvoltarea unor detalii privind caracteristicile radiologice și clinice ale leziunilor, precum și eficiența tratamentului și probabilitatea de recidivă. Un element important îi atribuim chistului radicular, formă histopatologică extrem de frecventă în populația pediatrică studiată, deoarece am identificat, contrar datelor din literatură, că în populația pediatrică acesta deține un caracter mai agresiv și mai extensiv, provocând atât deplasări radiculare și/sau rezorbții radiculare importante.

Cel de-al doilea studiu deschide noi oportunități de cercetare/poarta în literatura de specialitate pentru necesitatea urmării leziunilor tumorale după tratament. Acesta este primul studiu din literatură ce evaluează articulația temporo-mandibulară și ocluzia dentară după aplicarea tratamentului pentru o tumoră osoasă benignă la copii. Astfel, concluzionăm că leziunile sau tumorile oro-maxilo-faciale ar putea induce sau chiar agrava malocluzia dentară. Evident, rezultatele sunt noi și pun în lumină necesitatea efectuării follow-up-ului imagistic și clinic, atât a ATM-ului cât și a ocluziei dentare după tratament.

Cel de-al treilea studiu se axează pe tumorile maligne în rândul populației pediatrice versus adulte. De-aseamenea, trebuie evidențiat că și acest studiu este singurul din literatură ce aduce informații noi legate de imagistica prin rezonanță magnetică nucleară, mai exact pe secvențele de difuzie. Am demonstrat că valorile inițiale (pre-tratament) ADC în rândul copiilor sunt mult mai mici comparativ cu valorile observate la adulți. Corelând cu datele din literatură, ce sugerează că valoarea ADC mai mică în stadiul de pre-tratament atrage după sine un prognostic mult mai bun, rezultatele noastre sunt revoluționare, demonstrând că populația pediatrică deține un prognostic mult mai ridicat în ceea ce privește cancerul de nazofaringe, comparativ cu populația adultă.

Este evident acum că o serie de caracteristici biologice, cum ar fi hipoxia, inflamația, densitatea celulară și integritatea membranei celulare, sunt mult mai intense în cazul copiilor, acestea afectând difuzia apei în țesuturi și, prin urmare, valoarea ADC-ului.

PhD THESIS - SUMMARY

Pediatric Head and Neck Tumors

PhD Student Emil **Crasnean**

PhD Thesis Coordinator Prof.dr. **Mihaela Hedeşiu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CONTENTS

INTRODUCTION	13
STATE OF THE ART	15
1. Pediatric bone tumors and lesions of the oro-maxillo-facial area	17
1.1. General Aspects	17
1.2. Benign bone tumors and lesions	17
1.2.1. Incidence	17
1.2.2. Clinical aspects	18
1.2.3. Surgical treatment	18
1.2.4. Prognosis of the benign bone lesions	18
1.2.5. Articular and occlusal changes	19
1.3. Malignant maxillo-facial bone tumors	20
2. Imaging in the diagnosis of pediatric benign bone tumors	22
2.1. General Aspects	22
2.2. Imaging and radiological investigation modalities	22
2.2.1. Panoramic x-ray	23
2.2.2. Cone Beam Computed Tomography	24
2.2.3. Nuclear magnetic resonance imaging	24
2.2.4. Complementary imaging examinations	25
3. ENT malignancies	27
3.1. General Aspects	27
3.2. Nasopharyngeal malignancies in the pediatric and adult population	29
3.2.1. Etiology, incidence and clinical aspects	29
3.2.2. Treatment of nasopharyngeal tumors	31
3.2.3. Prognosis	32
3.3. Imaging of nasopharyngeal tumors	33
3.3.1. Nuclear magnetic resonance imaging	33
3.3.2. Usefulness of PET CT in nasopharyngeal cancer	35

PERSONAL CONTRIBUTION	
1. General research aim	39
2. Benign Pediatric Jawbone Lesions: A 10-Year Clinical and Radiological Pilot Study	41
2.1. Introduction	41
2.2. Aim	43
2.3. Materials and methods	43
2.4. Results	44
2.5. Discussion	55
2.6. Conclusion	59
3. The Impact of Benign Jawbone Tumors on Temporomandibular Joint and Occlusion in Children: A Ten-Year Follow-Up Study	61
3.1. Introduction	61
3.2. Aims	63
3.3. Materials and methods	63
3.4. Results	65
3.5. Discussion	81
3.6. Conclusion	85
4. Pediatric vs. Adult Nasopharyngeal Cancer in Diffusion-weighted MR-imaging	87
4.1. Introduction	87
4.2. Aims	89
4.3. Materials and methods	89
4.4. Results	91
4.5. Discussion	100
4.6. Conclusion	102
5. General conclusions	104
6. Originality and innovative contributions of the Thesis	106
REFERENCES	109

Keywords: children, odontogenic tumors, non-odontogenic tumors, odontogenic cyst, benign, malignant, dental occlusion, temporomandibular joint, CBCT, MRI, imaging.

INTRODUCTION

Pediatric jaw tumors are rare and although they are generally benign, many lesions can exhibit local aggressiveness, leading to functional impairments, cosmetic deformities, and disruption in tooth eruption. The majority of pediatric bone tumors are asymptomatic, and are often detected incidentally through radiological imaging. However, when symptoms do arise, they tend to be non-specific, including swelling, facial asymmetry, functional impairments, pain, and dental mobility. The presence of any anomalies in maxillary bone development or asymmetrical tooth eruption in children should raise suspicion for possible jaw lesions, necessitating further radiological examination. Imaging examinations such as panoramic radiography (OPG), cone beam computed tomography (CBCT), and nuclear magnetic resonance imaging (MRI) are useful methods in the diagnosis of lesions as well as in monitoring disease progression during follow-up.

The main aims of this thesis are to contribute to a better understanding of the prevalence, diagnosis, and treatment of benign pediatric jawbone lesions, by providing comprehensive insights into the radiological and clinical characteristics of the lesions, as well as an evaluation of the effectiveness of treatment approaches and likelihood of recurrence. The epidemiological, clinical, and imagistic characteristics are valuable resources in guiding the treatment of jawbone lesions in children and adolescents. The selection of this topic was primarily driven by the existing limitations in studies concerning tumor and cystic formations in the head and neck area. At the same time, recognizing the pediatric population as one of the most important segments of general health, also constitutes the central focus of this research.

The initial stage of this research consisted in the identification of tumoral and cystic lesions in the oro-maxillo-facial region within the pediatric population. Conducted retrospectively over ten-year period, this study provides valuable information, mainly concerning the prevalence of these pathologies, the clinical and radiological characteristics and the effectiveness of surgical or non-surgical treatment approaches. This study included all children who presented at the Cranio-Maxillo-Facial Surgery Hospital, Cluj-Napoca, and underwent histopathological examination. The results of the study provide both complementary and new information, contributing significantly to the early identification of tumoral and cystic lesions, as well as facilitating the process of differential diagnosis.

A second study conducted as part of this research aimed to identify the impact of benign tumors on the temporomandibular joint and dental occlusion in children and adolescents. To our knowledge, this is the first prospective study to evaluate changes in craniofacial skeletal development induced by benign jaw tumors. The results of this

study add valuable new information to the literature, and are expected to enable clinicians to establish a diagnostic protocol for the management of cystic and tumor lesions, both before and after treatment.

A third stage of this research involved the identification of pediatric malignant lesions in the ENT area. Among these, nasopharyngeal carcinoma emerged as one of the most complex and rare histopathological forms. A comparative analysis was conducted on MRI diffusion sequences between pediatric and adult populations. Although the study included a relatively small cohort of seven children and sixteen adults, the results yielded groundbreaking insights. Notably, nasopharyngeal tumors in children exhibited a higher degree of aggressiveness compared to the adult population, yet they were associated with a superior prognosis in children. This hypothesis was also confirmed by the lower ADC values in children compared to adults, as identified on MRI diffusion sequences. However, it is important to acknowledge that studies with larger numbers of patients are required to confirm our results. The invaluable contribution of experts in MRI diffusion as well as the collaboration with universities in Germany have also added substantial value to this study.

This research also needs to be regarded as part of a larger endeavor targeting the pediatric population. The inclusion of a larger number of patients, the collaboration with other national and international research centers are integral components of the new future strategy on pediatric pathologies in the oro-maxillo-facial and ENT areas.

PERSONAL CONTRIBUTIONS

The primary objective of the present research was to identify benign pediatric bone tumors and lesions located in the oro-maxillo-facial area and to analyze the clinical, paraclinical (radiological and imaging) characteristics, as well as the surgical and non-surgical treatment modalities, while assessing tumor recurrence rate. Additionally, the research aimed to monitor the long-term treatment outcomes of pediatric benign bone tumors by evaluating changes in craniofacial development. The second objective of this PhD thesis was to conduct a comparative analysis of nasopharyngeal carcinoma in pediatric patients and the adult population. This analysis involved performing functional MRI images using diffusion sequences.

Study 1. Benign Pediatric Jawbone Lesions: A Ten-Year Clinical and Radiological Pilot Study

Aim: The systematic identification of all histopathological forms diagnosed in recent decades is essential for understanding the pathologies affecting children, which constitute one of the most important segments of healthcare. By focusing on the selection and identification of benign oro-maxillo-facial bone tumor lesions, this study has facilitated a comprehensive analysis of the clinical, paraclinical (radiological and imaging), surgical and non-surgical treatment characteristics, along with an evaluation

of tumor recurrence rates. The outcomes of this analysis are expected to provide new insights into specific histopathological forms as well as enhance our understanding of differential diagnosis, from a clinical and an imaging perspective.

Material and Methods: A retrospective longitudinal cohort study was performed. All pediatric patients with jaw tumors attending the Department of Maxillofacial Surgery of Cluj-Napoca, Romania, were considered eligible. All subjects underwent an OPG or a CBCT examination upon their initial presentation. Cases were grouped based on the 2022 WHO classification into the following type of pathologies: odontogenic tumors (OTs), nonodontogenic tumors (non-OTs), and odontogenic cysts (OCs). For all participants, the following data were collected: age at presentation; dentition type; clinical symptoms; preoperative and postoperative radiological investigations; histopathological diagnosis; therapy; and follow-up data at least 1 year after diagnosis.

Results: From a total number of 121 children and adolescents with sixteen different types of bone lesions who attended the Department of Maxillofacial Surgery during the selected timeframe, eighty-two (44 males and 38 females) children and adolescents who fulfilled the inclusion criteria were selected. There was no statistically significant difference between pediatric males and females in terms of age ($p = 0.16$). The mean age of the participants was 11.23 ± 3.78 years (the age range was from 1 to 18 year). Most of the pediatric patients were in the mixed dentition stage (51.2%) followed by the permanent dentition stage (39%). Seventeen OTs, fifteen non-OTs, and fifty OCs were identified. The most common osseous lesions were inflammatory radicular cysts (31.7%), followed by odontogenic keratocysts (18.2%) and dentigerous cysts (10.9%). OTs and non-OTs were less common, with a higher prevalence of odontoma (9.76%) and giant cell granulomas (6.1%), while the other jaw tumors had a prevalence of less than 4%. Root inclusion in the tumor (89.02%) was the most frequent dental change, followed by root displacement and root resorption. Statistically significant results ($p < 0.05$) were also found regarding the extension of the lesions in other anatomical structures, with 86.6% of those in the non-OTs being extensive. However, more than half of the jaw lesions showed cortical expansion and/or perforation. The overall recurrence rate was 7.3%, with an 11.7% recurrence rate for OTs, 6.6% for non-OTs, and 6% for OCs, respectively, with no statistically significant differences between the groups. Of all the histopathological forms, the most recurrent lesion was the odontogenic keratocyst, followed by ameloblastic fibroma, ameloblastoma, and giant cell granuloma.

Conclusions: The majority of our patients developed jawbone inflammation lesions. Swelling and pain are warning signs in the diagnosis of this pathology. To identify this pathology in its earliest stages, practitioners need to be aware of these symptoms. The results of this study contribute to a better understanding of the prevalence, diagnosis, and treatment of benign pediatric jawbone lesions by revealing details on the lesions' radiological and clinical characteristics, as well as on the effectiveness of treatment and likelihood of recurrence.

Study 2. The Impact of Benign Jawbone Tumors on the Temporomandibular Joint and Occlusion in Children: A Ten-Year Follow-Up Study

Aim: Long-term monitoring of the surgical or non-surgical treatment of benign oromaxillo-facial bone tumor is extremely important to pre-empt future functional disorders in children. The assessment of changes in craniofacial development, including a comprehensive analysis of the temporomandibular joint and of the dental occlusion in children induced by surgical treatment, is essential and should be implemented as a clinical protocol for each clinical case during the follow-up.

Materials and Methods: The study enrolled pediatric patients under the age of 18 with a histologically confirmed diagnosis of a jawbone tumor, affecting the mandible and/or the maxilla and maxillary sinus. Accessible follow-up cone beam computed tomography (CBCT) imaging (T1) was performed at least six months postoperatively. The following CBCT scan parameters were analyzed by two experienced radiologists: dental anomalies (tooth malposition or impaction), malocclusion (jaw relationship in the sagittal, transversal and vertical planes, inter-canine, inter-first premolar, and inter-first molar distances), temporomandibular joint condyle position, and bone morphology changes. The condylar position (anterior, posterior, or centric) was assessed using oblique sagittal and coronal reformatted CBCT images, using the Pullinger et al. method.

Results: The total sample included 53 pediatric patients (29 males and 24 females) who underwent CBCT imagistic follow-up. Imaging follow-up was carried out between 6 and 118 months postoperatively (radical excision, marsupialization, biopsy, or reconstruction). Twenty-five patients underwent a preoperative CBCT examination (T0). Other cases (28 patients) underwent different radiological investigations assessing their preoperative status. The median time for the CBCT follow-up examination was 49.8 ± 29.2 months postoperatively. During the follow-up period, recurrence was observed only in one case of odontogenic keratocysts (1.8% of all pediatric jaw tumors). Overall, the results showed that a total of 26 pediatric patients exhibited at least one dentoalveolar developmental anomaly. Dental anomalies were identified in 26 cases (49%, tooth malposition in 21 cases, impacted teeth in 5 cases); overjet changes were found in 33 patients; a total of 49 cases exhibited lateral crossbite, midline shift, and edge-to-edge bite; deep or open bite was found in 23 patients. The centric position of the condyle was found in 65 temporomandibular joints (61.3%). Temporomandibular disorders were noted in 51 (96.2%) patients; unilateral TMJ changes were identified in 7 cases; and bilateral modification was found in 44 patients. The most frequent TMJ pathology was condyle flattening (57.5%). Degenerative changes in the temporomandibular joint were also diagnosed in 22 (20.7%) pediatric patients. Comparison of CBCT dental measurements between T0 and T1 revealed no statistical significance.

Conclusions: Our study revealed a significant prevalence of dental malposition and impacted teeth among pediatric patients with jawbone tumors and lesions. It was

observed that the majority of children exhibited malocclusion at the preoperative stage. Our study has revealed that jawbone lesions or tumors could induce or aggravate dental malocclusion. We also concluded that surgical procedures might result in dental malocclusion, particularly in young patients who have not received orthodontic treatment. The occurrence of a jaw tumor or its surgical treatment may be associated to alterations of the occlusal relationships or the onset of a temporomandibular disorder. Our research demonstrated a significant correlation between malocclusions and TMJ degenerative changes in our patient cohort.

Study 3. Pediatric vs. Adult Nasopharyngeal Cancer in Diffusion - weighted MR-imaging

Aim: Comparative analysis of nasopharyngeal carcinoma in pediatric versus adult populations in functional MRI images using diffusion sequences. Determining the prognosis and survival rate of nasopharyngeal carcinoma in children compared to the adult population holds significant importance in enhancing our understanding of the tissue characteristics. This type of information aids in identifying decisive factors associated with appropriate treatment and follow-up period.

Materials and Methods: A retrospective multicentric imaging study was conducted in three medical centers. Patients were included based on following criteria: histologically confirmed carcinoma of the nasopharynx, complete medical records (pre-treatment DW MRI and histopathological exams) and age categorization. For the pediatric population, patients younger than eighteen years old were included, while for the adult population patients over 18 years were included. A qualitative analysis of the ADC map was performed by two expert radiologists specialized in head and neck imaging with over 15 years of experience, blinded to clinical data. The region of interest (ROI) was manually drawn on ADC maps by the two radiologists using an electronic cursor covering the whole tumor in all MR slices, avoiding the cystic parts to minimize the possibility of inaccurate ADC values.

Results: A statistically significant difference was observed between the mean ADC values of pediatric patients and adult patients ($p = 0.006$). Specifically, the mean ADC values of pediatric patients ($M = 712.22$, $SD = 57.03$) were found to be lower, on average, compared to the mean ADC values of adult patients ($M = 877.34$, $SD = 162.175.25$).

Conclusions: To the best of our knowledge, this study represents the first in the literature to compare the baseline ADC values in pre-treatment, for pediatric and adult patients in MRI investigations. Our results showed considerable differences in ADC values, with lower values observed in pediatric patients compared to the adult population. These results revealed a superior prognosis found in children compared to adults, which has been reported in numerous studies. The limitations of the study include the small sample size and the absence of follow-up MRIs. Our study concludes that the value of the initial, pre-treatment ADC of the primary tumor serves as an independent prognostic indicator of local failure in patients with nasopharyngeal

cancer. Moreover, the ADC values provide valuable insights for predicting treatment outcomes and for identifying high-risk patients who should be considered for more aggressive therapy.

GENERAL CONCLUSIONS

1. Oro-maxillofacial lesions and tumors in the pediatric population are rare and often asymptomatic, frequently discovered incidentally during routine dental radiographs.
2. The majority of our patients developed inflammatory lesions of the maxillary bones, with manifestations of swelling and pain serving as warning signs in the diagnosis of these pathologies.
3. The results of the first study contribute to a better understanding of the prevalence, diagnosis and treatment of benign pediatric jawbone lesions. The study provides comprehensive insights into the radiological and clinical features of the lesions, and offers an evaluation of the efficacy of treatment approaches along with the likelihood of recurrence.
4. Our studies revealed a high prevalence of dental malposition and impacted teeth among pediatric patients with benign jawbone tumors.
5. The presence of occlusal changes at the pre-treatment stage was also observed in the majority of pediatric patients. This finding led to the conclusion that oro-maxillofacial lesions or tumors could induce or even aggravate dental malocclusion.
6. We also concluded that surgical procedures performed on pediatric patients could lead to dental malocclusion, especially in young patients who did not undergo post-surgical orthodontic treatment.
7. Our research revealed a strong correlation between malocclusion and degenerative changes in the temporomandibular joint.
8. Our results provided evidence of a statistically significant correlation between the applied treatment and the occurrence of bimaxillary transverse bone deficiency. Further investigations involving a larger sample size are needed to determine whether the treatment or the presence of a maxillary tumor can induce skeletal deficit.
9. Our results showed considerable differences between baseline ADC values on DWI-RMN, indicating lower values in children compared to the adult population.
10. Lower ADC results in children demonstrate a much better prognosis than adults, correlating with literature data.
11. The initial, pre-treatment ADC value of the primary tumor is an independent prognostic indicator of local failure in patients with CKD, therefore the ADC value can provide useful information for predicting outcome and identifying high-risk patients qualified for more aggressive therapy.

Originality and innovative contributions of the thesis

The thesis comprises two studies on benign tumors of the jawbone in the pediatric population. The first study provides general data on the prevalence, incidence, clinical and radiological features, as well as surgical and non-surgical treatment and recurrence rates. The second study complements the findings of the first study by focusing on possible post-treatment complications through an assessment of follow-up imaging of these lesions and tumors.

The results of the first study significantly contribute to a better understanding of the prevalence, diagnosis and treatment of benign lesions of the pediatric jawbone by revealing insights into the radiological and clinical features of the lesions, as well as on the efficacy of treatment and the likelihood of recurrence. Our study made a significant contribution to the understanding of radicular cysts, which represents a highly prevalent histopathological form in the studied pediatric population. Contrary to existing literature data, we observed that radicular cysts in the pediatric population exhibit a more aggressive and extensive character, causing both root displacements and/or important root resorptions.

The second study addresses a significant knowledge gap in the literature by emplacing the importance of post-treatment follow-up of tumor lesions. This is the first study in the literature to evaluate the impact of benign bone tumor treatment on temporomandibular joint and dental occlusion in pediatric patients. Based on our results, we conclude that oro-maxillofacial lesions or tumors could induce or even aggravate dental malocclusion. Evidently, the results of this study represent a novel perspective and highlight the importance of conducting both imaging and clinical follow-up of both TMJ and dental occlusion after treatment.

The third study focuses on the comparison between malignant tumors in the pediatric and adult population. It is worth noting that this study is the only one in the literature to provide new insights related to nuclear magnetic resonance imaging, particularly on diffusion sequences. We have shown that baseline (pre-treatment) ADC values among children are much lower compared to adult values. Consistent with literature data which suggests that lower ADC values in the pre-treatment stage entail a much better prognosis, our findings are groundbreaking and demonstrate that the pediatric population has a much higher prognosis for nasopharyngeal cancer compared to the adult population.

The present study, therefore, presents compelling evidence indicating that a number of biological features, such as hypoxia, inflammation, cell density and cell membrane integrity, exhibit heightened intensity in children. These factors play a significant role in influencing water diffusion within tissues, consequently impacting ADC values.