



**DIPARTIMENTO AREA CHIRURGICA
S.C. ODONTOSTOMATOLOGIA**

Direttore F.F.: Dr. Lorenzo BASANO

Largo Turati, 62 Torino

Telefono: 011/508.2378

Fax 011/5082387

e-mail: l.basano@mauriziano.it

Prevenzione delle osteoradionecrosi del massiccio facciale: studio e gestione delle complicanze della radioterapia capo-collo nel cavo orale in pazienti in attesa di riabilitazione implantoprotesica.

Dott. Francesco Della Ferrera, collaboratore a progetto, Fondazione Scientifica Mauriziana ONLUS

Nel 2012 in Italia vi sono stati 430.000 nuovi casi di tumori maligni. Essi sono in continuo aumento e costituiscono nel nostro paese la seconda causa di morte dopo le malattie cardiovascolari. Tuttavia i notevoli miglioramenti nel campo della diagnosi precoce e delle terapie anticancro hanno permesso un incremento significativo delle percentuali di sopravvivenza sia negli uomini sia nelle donne con una diminuzione delle differenze tra i due sessi. Circa 250.000 italiani vivono con una diagnosi di tumore maligno e oltre la metà di essi hanno avuto la diagnosi da più di 5 anni. (1)

I tumori del distretto capo-collo rappresentano il 5 % di tutti i tumori maligni e sono al quinto posto come frequenza. L'incidenza italiana è pari a 16 nuovi casi per 100.000 per anno. L'incidenza è superiore oltre i 50 anni, negli uomini e nelle regioni più settentrionali. (2)

La terapia di questi tumori prevede attualmente l'utilizzo di tecniche chirurgiche, chemioterapiche e radioterapiche, in via esclusiva o in varie combinazioni. Tali metodiche benchè sempre più efficaci non sono scevre di effetti collaterali. Viene stimato che una rilevante percentuale dei pazienti trattati per un tumore maligno soffrono di complicanze orali con implicazioni rilevanti per la qualità di vita durante e dopo queste terapie.

In particolare la radioterapia, richiesta in circa il 60% di questi pazienti, è responsabile di svariati effetti collaterali alcuni immediati altri tardivi.

Le tecniche radioterapiche in terapia oncologica si basano su radiazioni ionizzanti e sui loro effetti a carico dei tessuti biologici. Tramite varie metodiche si cerca di somministrare al tessuto bersaglio una precisa dose di radiazione che riesca ad ottenere l'eradicazione o comunque un prolungamento della sopravvivenza o un miglioramento della qualità di vita risparmiando il più possibile i tessuti e organi circostanti. (1-2)

Tramite integrazione con le immagini fornite dalle TC spirali è diventata una realtà la possibilità di conformare (tramite software dedicati alla conformazione e progettazione delle dosi e dei volumi a cui somministrarle) il campo di irradiazione nelle tre dimensioni dello spazio superando dunque i limiti concettuali della radioterapia convenzionale, basata su una anatomia bidimensionale, cioè di superficie, e sul relativo calcolo della dose in un numero limitato di piani. Una tecnica con cui questo è stato ottenuto è stata la radioterapia 3D conformazionale (3D-CRT).

Un'evoluzione di questa tecnica è costituita dalla radioterapia ad intensità modulata (IMRT). Tale innovazione si basa sull'aggiunta di particolari filtri che riescono a modulare l'intensità del fascio di irradiazione durante la stessa fase della sua erogazione. Di conseguenza i fasci di radiazione somministrati sono modulati sia tramite la loro geometria di distribuzione verso il volume bersaglio



sia dall'integrazione tra la stessa distribuzione dei fasci e l'inserimento dei filtri che ne modulano l'intensità. Entrambi i sistemi sono ovviamente gestiti da software molto complessi e raffinati che permettono di creare campi d'irradiazione sempre più irregolari ancorchè conformi al volume da trattare. Tale metodica permette di ridurre gli effetti collaterali ottimizzando il trattamento. (3, 4) La possibilità di contornare in maniera più precisa strutture nobili quali le parotidi risulta in una minore incidenza di xerostomia e in una migliore qualità di vita dei pazienti sottoposti ad IMRT rispetto a quelli sottoposti a 3D-CRT. (4,5,6)

Nonostante queste innovazioni purtroppo le radiazioni ionizzanti non cessano di avere una notevole tossicità nei confronti dei tessuti limitrofi a quelli da trattare. Gli effetti collaterali si possono suddividere in acuti e tardivi. Tra quelli acuti abbiamo xerostomia, mucosite, infezioni batteriche, disgeusia e disfagia. Tra quelli tardivi si possono verificare iposcialia, processi cariosi, fragilità della mucosa, infezioni, trisma, fibrosi muscolare, diminuzione della vascolarizzazione, necrosi dei tessuti molli, osteoradionecrosi e malformazioni dentali e facciali. Tali effetti sono purtroppo legati alla stessa azione terapeutica e la possibilità che si verifichino risulta essere pertanto ineliminabile. (1-7)

In particolare l'osteoradionecrosi dei mascellari è una complicanza molto temibile della radioterapia condotta a livello del distretto capo-collo. Tale evenienza, secondo quanto riporta la letteratura, avviene in circa il 5-15 % dei pazienti soprattutto nei primi tre anni di trattamento e soprattutto in dosi superiori ai 60 Gy e a carico dell'osso mandibolare (probabilmente per le sue particolari caratteristiche strutturali e di vascolarizzazione che lo rendono più suscettibile al danno ipossico da insulto radiante). Molti altri fattori oltre la radioterapia sono stati chiamati in causa come predisponenti a questo evento quali ad esempio: estrazioni dentarie, cattiva igiene orale, malattia parodontale avanzata, fumo. Tuttavia il grado di correlazione è incerto e variabile dal momento che non tutti i pazienti che presentano questi predisponenti sviluppano poi un'osteoradionecrosi. (7-8)

Questa condizione si manifesta con dolore, tumefazione, ulcerazione, mobilità ridotta della mandibola, fistolizzazione cutanea e deiscenza mucosa con esposizione di osso necrotico. L'aspetto radiologico evidenzia invece aree di trasparenza ossea poco definite con zone radiopache. L'eziopatogenesi della patologia si basa probabilmente sulla complessa interazione di fattori scatenanti quali il danno diretto delle radiazioni alle cellule dell'osso e alla rete vascolare dello stesso e alla presenza di trigger infettivi e traumatici locali. (1) La terapia di questa complicanza si avvale di una combinazione di tecniche mediche e chirurgiche. Le terapie mediche prevedono in prima linea l'utilizzo di farmaci antibatterici che possono essere anche adiuvanti la terapia di debridement chirurgico. L'ossigenoterapia iperbarica può contribuire a migliorare il decorso della patologia (sia per l'effetto di ossigenazione tissutale sia per l'effetto antibatterico su alcune specie batteriche). (1-8-9) Tuttavia sono state recentemente proposte alcune nuove terapie mediche. Sono disponibili alcuni studi in merito all'utilizzo di farmaci che combattono i fenomeni fibro-atrofici indotti dal danno ossidativo causato dall'irradiazione. La pentossifillina (una metilxantina agente come inibitore del TNF α) e il tocoferolo (una vitamina che si comporta da radical scavenger) associati anche al clodronato (un bisfosfonato con proprietà antiinfiammatorie che riduce l'attività degli osteoclasti e dei fibroblasti) si sono rivelati in grado di ottenere la totale ricopertura dell'esposizione ossea in un periodo di sei mesi nell'89 % dei casi. (10-11) Nonostante i promettenti risultati il basso numero di pazienti trattati con questi protocolli e la mancanza di studi clinici randomizzati e controllati non giustificano attualmente un utilizzo clinico estensivo di queste metodiche. Un fattore che però viene riconosciuto universalmente come estremamente efficace e fondamentale è quello di prevenzione. L'incidenza di osteoradionecrosi nei pazienti a rischio è minore in quei pazienti che hanno avuto modo di trattare eventuali infezioni dentoparodontali croniche o acute prima della radioterapia. (1-12)



Oltre a questi effetti collaterali come odontostomatologi ci troviamo in prima linea anche nel trovare il modo di ripristinare gli effetti detrimenti delle terapie oncologiche sulla funzione dell'apparato stomatognatico. Infatti le necessità di bonifica preradioterapia e gli effetti distruttivi della chirurgia oncologica determinano alterazioni tali da rendere necessario un complesso piano di trattamento riabilitativo per cercare di recuperare anche solo in parte quelle caratteristiche funzionali ed estetiche perdute.

In tal senso da molti anni ormai la protesi riabilitativa maxillo-facciale si può avvalere dell'ausilio dell'implantologia osteointegrata. Tale impiego è diventato ormai una realtà di successo significativo. La sopravvivenza implantare globale riportata (solo studi con minimo 5 anni di follow up) risulta essere molto elevata e pari a:

Osso nativo, irradiato: 72–100 %

Osso nativo, non-irradiato: 84–99 %

Osso innestato, irradiato: 54–98 %

Osso innestato, non-irradiato: 90–97 %

La sopravvivenza implantare media relativa al periodo 1990-2013 è riportata essere pari all'83 % (34-100 %). Questo dato crudo però è ulteriormente scomponibile in due periodi in quanto, fino al 2006 era documentata una differenza statisticamente significativa tra osso irradiato e nativo in termini di successo implantare. Dal 2006 in avanti invece tale differenza sembra scomparire probabilmente a causa di molteplici fattori tra i quali: l'uso estensivo di tecniche radioterapiche tridimensionali con ottimizzazione delle dosi, miglioramento delle superfici implantari e utilizzo di tecniche chirurgiche implantoprotesiche sempre più delicate. (13)

Rimane tuttavia (in termini di successo) una differenza significativa a **sfavore** dell'osso innestato irradiato rispetto a quello nativo (sempre irradiato) ancora oggi. (13)

Vi sono tuttavia anche altre condizioni influenzanti il successo.

DOSE

Tutte le review esaminate sono concordi nell'affermare che le percentuali di successo rimangono massime finchè si rimane al di sotto dei 50 (alcuni si spingono a 60) Gy di dose somministrata nel sito implantare. (13-14-15)

SITO ANATOMICO

Benchè la differenza sia meno netta nella letteratura più recente; vi sono indicazioni secondo cui il successo sia inferiore a carico del mascellare superiore rispetto alla mandibola e che il sito implantare più sicuro sia la zona interforaminale. (15)

TIMING

Sono stati proposti protocolli di chirurgia implantare sia pre sia post radioterapia e in associazione o meno alla stessa seduta operatoria di aggressione della neoplasia (*ablative surgery*). La maggiore esperienza pare tuttavia riguardare l'approccio di seduta operatoria di chirurgia implantare successiva a radioterapia e differita rispetto alla chirurgia oncologica e ricostruttiva. (14)

La maggioranza degli autori considera possibile l'inserimento di impianti in osso irradiato già a partire da 6 mesi post radioterapia e tale periodo viene esteso a due anni post radioterapia. (13) Vi sono però due principali considerazioni da porre: fino a 12 mesi post radioterapia è più frequente la possibilità di recidiva locale della patologia oncologica per questo motivo dunque viene da taluni raccomandato di posporre fino ad almeno 12 mesi la chirurgia implantare. (15)



Inoltre dai sei mesi successivi al termine della radioterapia in avanti cominciano una serie di processi di progressiva fibrosi e devascolarizzazione a carico dei tessuti irradiati che sono responsabili dell'alterata capacità di guarigione agli insulti degli stessi. Questi processi sarebbero responsabili da un lato della più ridotta capacità di osteointegrazione implantare e dall'altra anche di una maggiore probabilità di osteoradionecrosi tardiva. Di conseguenza è stato proposto di programmare l'inserimento degli impianti proprio in questo periodo aureo (6-24 mesi post radioterapia) in cui i tessuti sarebbero nelle condizioni più adatte a subire una terapia implantare, in termini di potenziale di guarigione ed osteointegrazione. (15)

Il secondo tempo chirurgico, coerentemente agli articoli visionati, andrebbe effettuato non prima di 6 mesi dopo l'inserimento delle fixture. (13-15) Tuttavia questa raccomandazione a detta degli stessi autori è di carattere cautelativo per ovviare ai "possibili ritardi nell'osteointegrazione" (13-14-15) e necessiterebbe di ulteriori studi in quanto suscettibile di una significativa riduzione. (14)

MORFOLOGIA IMLANTARE

L'indicazione del tipo di impianto utilizzato non è stata effettuata in tutti gli studi presenti e non è stata indagata finora a fondo. I dati disponibili ci indicano che gli impianti più frequentemente usati appartengono ai sistemi Branemark® e Straumann® e che solo in un singolo studio sono stati messi a confronto due diverse morfologie implantari di superficie per l'utilizzo in pazienti radiotrattati senza significative differenze. (16) Un'altra review riporta invece che laddove sono state usate superfici ruvide nel soggetto radiotrattato il successo è stato paragonabile all'inserzione di impianti nel soggetto sano (17)

PROGRAMMAZIONE

Risultano sempre più frequenti le indicazioni a programmare l'intervento utilizzando metodiche radiologiche di ultima generazione:

-analisi del sito implantare scelto e contatto con radioterapista per ottenere gli istogrammi dose volume relativi al sito implantare scelto qualora la tecnica radioterapica impiegata lo permetta (3D-CRT ed IMRT).

In maniera tale si avrà un dato il più oggettivo possibile della dose che un determinato sito ha ricevuto.

Bisogna però considerare che tali istogrammi dose volume non si possono considerare perfettamente aderenti alla realtà.

Un recente articolo che ha analizzato la distribuzione delle dosi somministrate al volume mandibolare in seguito ad IMRT per cancro orofaringeo ha verificato che gli attuali metodi di previsione delle dosi somministrate potrebbero talvolta sottostimarle. In questo studio è stato dimostrato che le aree indagate hanno ricevuto dosi superiori a quelle programmate. Da questo fatto non sono derivati al momento effetti collaterali di sorta, il che sembrerebbe confermare le caratteristiche di minore incidenza di effetti collaterali da radiazione conseguenti ad IMRT. Si è inoltre confermato che in caso di cancro orofaringeo le zone più irradiate e quindi a più alto rischio di complicanze sono quelle più frequentemente associate a ORN ovvero ramo orizzontale e branca ascendente comprendenti la zona molare e retromolare. (19)

FATTORI INTRAOPERATORI

È consigliabile limitare l'uso di anestetici con adrenalina a causa dell'effetto vasocostrittore su tessuti già di per sé ipovascolarizzati ed ipossici.

Riduzione trauma chirurgico. (13-14-15)

ALTRI FATTORI DA CONSIDERARE



Quello che sempre più viene considerato importante anche in letteratura è la misura oggettiva soddisfazione soggettiva del paziente.

Tra i test per questa valutazione soggettiva figurano molti diversi tipi.

Al momento sono disponibili vari test come: l'OHIP, il GOHAI, l'UW-QOL, l'EORTC che sono indici di valutazione soggettiva del paziente in merito alla percezione del proprio stato di salute orale. Al momento non esistono veri e propri questionari validati e dedicati per i pazienti in terapia implantare e molti studi hanno individualmente creato dei questionari ad hoc di volta in volta. Di conseguenza è molto difficile effettuare dei confronti o rifarsi a linee guida universalmente accettate.

Questo tipo di valutazione sta assumendo un ruolo fondamentale negli ultimi anni in quanto può aiutare a completare la valutazione dell'efficacia delle scelte terapeutiche attuate in rapporto ai fattori prognostici sia nell'intervallo libero da malattia sia in presenza di malattia in atto. Inoltre permette di strutturare nuovi modelli decisionali anche di natura economica per valutare il rapporto costo beneficio delle terapie proposte.

Secondo una recente review sono attualmente presenti almeno una decina di diversi indici per la valutazione della qualità di vita nel paziente oncologico capo-collo. Al momento però solo 4 di essi sono validati in Italia.

Naturalmente non esiste un gold standard la scelta sul tipo di test andrà effettuata in funzione delle necessità e caratteristiche specifiche del paziente, dei trattamenti terapeutici scelti e dal tipo di studio che si intende intraprendere.

Questi strumenti si suddividono in 5 categorie (performance, cancro in generale, generico o globale, cancro capo-collo, funzionalità capo-collo).

In Italia risultano attualmente tradotti e validati 4 test: EORTC QLQ- H&N 35 , FACT H&N, UW-QOL, PSS H&N. Sono tutti strumenti autovalutativi a parte il PSS H&N, tutti si basano su domande chiuse a parte il UW-QOL che prevede anche una parte libera da compilare. Infine i primi due sono una versione specifica delle versioni oncologiche generiche: EORTC QLQ-C30 e FACT-G.

In particolare l'EORTC H&N 35 tradotto in 49 lingue è costituito da 7 scale a item multipli relative alla sintomatologia e 11 scale sempre a item multipli relative a sintomi specifici della malattia di base. È uno strumento multimodale molto flessibile e già molto utilizzato. Recentemente è stato riscontrato qualche limite nei confronti di pazienti sottoposti a strategie terapeutiche chirurgiche e chemioterapiche di nuova generazione. Gli effetti collaterali spesso tardivi da esse causati non sarebbero facilmente rilevabili da questo tipo di test. (20)

Dall'analisi della letteratura raccolta emerge chiaramente l'importanza e le grandi possibilità di miglioramento del successo che le attuali tecniche di programmazione e di valutazione dell'impatto (oggettivo ma anche e soprattutto soggettivo) che il nostro intervento può avere possono permettere nell'implantoprotesi dei pazienti radiotrattati. (19-20-21)

Di conseguenza presso la S.C. di Odontostomatologia stiamo rivalutando la nostra esperienza passata e cerchiamo di prepararci al futuro alla luce di queste nuove acquisizioni.



MATERIALI E METODI

Abbiamo avviato presso la S.C. di Odontostomatologia una ricerca in merito a tutti i casi di riabilitazione implantoprotesica in pazienti radiotrattati per patologia oncologica del distretto capo-collo dal 1999 ad oggi.

I criteri di inclusione sono stati stabiliti come segue: patologia oncologica del distretto capo-collo, radioterapia del distretto capo-collo, intervento implantoprotesico e riabilitazione protesica avvenuta/consegnata presso la S.C. Odontostomatologia.

Tale ricerca è costituita da una parte retrospettiva in cui i dati e le informazioni relative ai pazienti sono state ricavate solamente attingendo alle banche dati della Struttura (Cartelle G.S.O e Babele WPF). Laddove è stato possibile oltre a questo sono stati ricontattati i pazienti in esame per rivalutarli in maniera prospettica ricavando dati clinici e radiologici aggiuntivi.

La ricerca retrospettiva sulle nostre banche dati è stata eseguita ricercando i casi tramite parole chiave avvalendosi degli strumenti di ricerca già presenti nei programmi informatici utilizzati. Le parole chiave utilizzate sono state: impianti, protesi, implantoprotesi, progetto san paolo, radioterapia capo-collo.

Dati anamnestici e clinici aggiuntivi sono stati ricavati interrogando la banca dati di Babele WPF attingendo alla storia clinica di ogni paziente ricercato per nome e data di nascita sul software. Per ogni paziente sono stati considerati d'interesse i seguenti dati anamnestici : patologia oncologica di base (nome, sede, stadiazione, anno di diagnosi), terapia chirurgica oncologica (tipo di intervento, eventuali terapie chirurgiche ricostruttive, anno), radioterapia (luogo, anno, dose , anno, eventuali istogrammi dose-volume zone interessate dal successivo intervento di chirurgia implantare), chemioterapia (farmaci, anno), fattori di rischio aggiuntivi per implantologia (es. fumo, farmacologici, internistici, etc.), intervento di implantologia (numero, diametro, lunghezza, tipo, sede anatomica di inserimento, osso nativo o innestato, tipo di riabilitazione protesica successiva), sopravvivenza implantare (così come riportati in cartella clinica: stabilità primaria e secondaria, presenza/assenza di un impianto in situ alla rivalutazione, segni e sintomi di perimplantite segnalati e anno di segnalazione, interventi di rimozione fixtures e loro motivazione).

I dati retrospettivi sopra elencati sono stati ricercati e valutati per tutti i pazienti eleggibili.

Per quanto riguarda la rivalutazione prospettica abbiamo richiesto ai pazienti ricontattati di eseguire una nuova ortopantomografia e di portare tutte le precedenti in loro possesso relative al periodo successivo l'inserimento degli impianti dentari. Alla visita di rivalutazione sono stati raccolti i seguenti dati clinici e radiologici per valutare il successo implantare secondo i criteri di Karoussis et al. (22). In particolare sono stati valutati:

- la presenza di mobilità;
- la presenza di dolore, sensazione di corpo estraneo, disestesia;
- il sondaggio perimplantare a sei punti (tre punti vestibolari e orali da mesiale a distale l'emergenza dell'impianto con sonda parodontale tipo PCP 15);
- la presenza di sanguinamento al sondaggio;
- la presenza di placca al sondaggio;
- la distanza radiologica tra il punto più coronale della cresta ossea mesiale e distale all'impianto e la giunzione tra impianto e abutment (quando possibile seriata nel tempo e rilevata con righello trasparente millimetrato sulla lastra stampata a diafanoscopia correggendo le misurazioni empiriche matematicamente in caso di rapporti di ingrandimento dell'immagine diversi da 1:1);
- la presenza di radiotrasparenza perimplantare;



-la presenza di segni e sintomi di perimplantite in fase attiva (tumefazione e drenaggio purulento perimplantare, dolore).

Sono stati considerati dunque il successo e la sopravvivenza implantare intendo come sopravvivenza la permanenza di una fixture in situ a prescindere da ogni altro parametro clinico e radiologico. Il successo è stato definito invece secondo i criteri di Karoussis et al. (22):

- assenza di mobilità;
- assenza di profondità di sondaggio > 5 mm;
- assenza di dolore, disestesia, sensazione di corpo estraneo;
- assenza di radiotrasparenza perimplantare continua;
- perdita ossea verticale inferiore a 0,2 mm dopo il primo anno di funzione.

Abbiamo dunque considerato un successo l'impianto che soddisfa tutti i criteri proposti.

Per ogni paziente rivalutato è stata eseguito anche un controllo della riabilitazione protesica supportata dagli impianti valutando:

- la congruità del manufatto protesico rispetto alle creste ossee (fit checker e necessità o meno di ribasatura);
- l'uniformità e distribuzione dei contatti occlusali (cartine di occlusione);
- la funzionalità dei sistemi di ancoraggio (guaine per cappette, cementazione);
- la presenza di decubiti dovuti al corpo protesico. *[dati non riportati nel presente studio]

Infine al paziente è stato consegnato una copia del questionario EORTC QLQ-H&N 35 in italiano da compilare e restituire (previo consenso) per la valutazione soggettiva della qualità di vita successiva alla terapia oncologica e riabilitativa ripensando alla settimana precedente la consegna del questionario così come stabilito dalle istruzioni allegate al questionario stesso.

Tutte le ricerche e valutazioni cliniche effettuate sono state eseguite dagli stessi operatori (A.P. e D.F.F.). In particolare il sondaggio perimplantare è sempre stato eseguito dallo stesso operatore (D.F.F.).

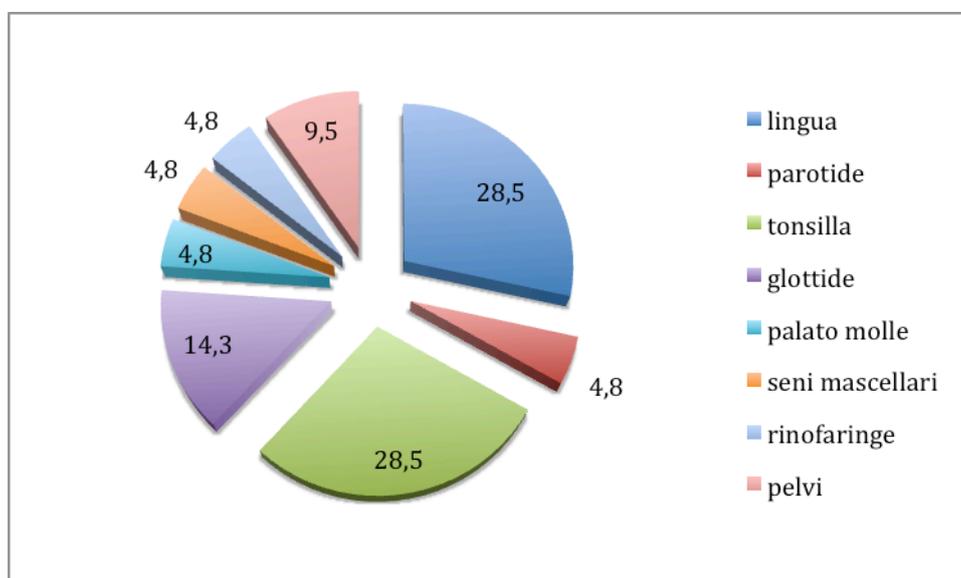


RISULTATI

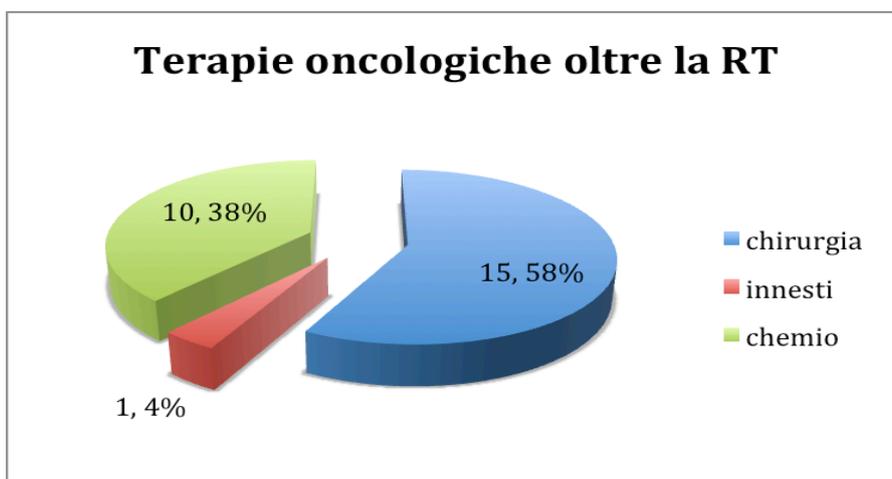
VALUTAZIONI RETROSPETTIVE

Dall'analisi delle nostre banche dati abbiamo ricavato un totale di 21 pazienti dal 1999 ad oggi che soddisfacevano i criteri di inclusione scelti.

Il nostro campione è risultato essere composto da 19 maschi (90,5% del campione) e due femmine (9,5%). L'età media dei pazienti al momento dell'intervento implantoprotetico è risultata di 60,4 anni di età (con deviazione standard SD di 11,01). L'età media dei pazienti alla diagnosi oncologica invece è risultata essere di 54,8 anni (10,72 SD). Le frequenze relative di sede della malattia oncologica sono illustrate nel seguente grafico (in percentuale):

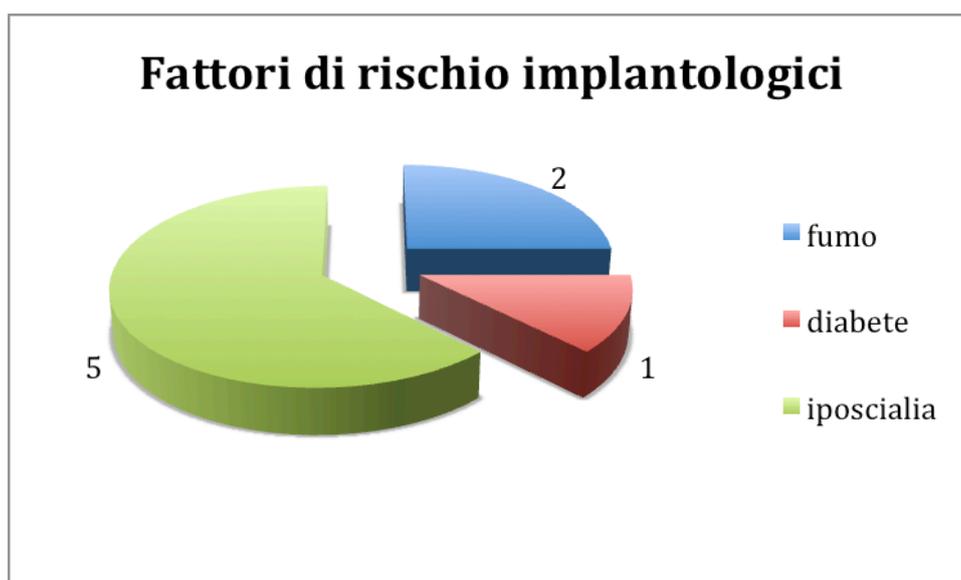


La terapia delle neoplasie che hanno colpito i pazienti in esame oltre la radioterapia ha richiesto un intervento chirurgico nel 71,4 % dei casi (15 pazienti). In un caso (4,8%) oltre all'intervento di exeresi della neoplasia è stato effettuato un innesto osseo con lembo libero rivascolarizzato. In quasi la metà dei pazienti è stata impostato anche un trattamento chemioterapico (10 pazienti: 47,4% dei casi). I chemioterapici più frequentemente utilizzati sono stati il cisplatino, il carboplatino e i protocolli CDDP e CCCP.



La dose media erogata ai pazienti del nostro campione è risultata essere di 61 Gy (SD 5,21). Tale dato così riportato non tiene conto né del tipo di tecnica radioterapica impiegata né della possibile sovra/sottostima di irradiazione della zona interessata dal successivo intervento implantologico. Per molti dei pazienti che non abbiamo potuto richiamare non è conosciuta la tecnica radioterapica impiegata tuttavia è conosciuta la dose totale somministrata reperita nelle nostre banche dati (G.S.O. e Babele WPF)

In merito a fattori di rischio aggiuntivi per la buona riuscita di riabilitazione implantare segnaliamo che 2 pazienti risultavano fumatori, un paziente era affetto da diabete insulinodipendente. Tutti i nostri pazienti inoltre lamentavano una xerostomia che si associava clinicamente ad una iposcialia di gravità variabile da lieve a severa. I casi in cui essa era obiettivamente media o severa sono risultati essere 5 (24%).

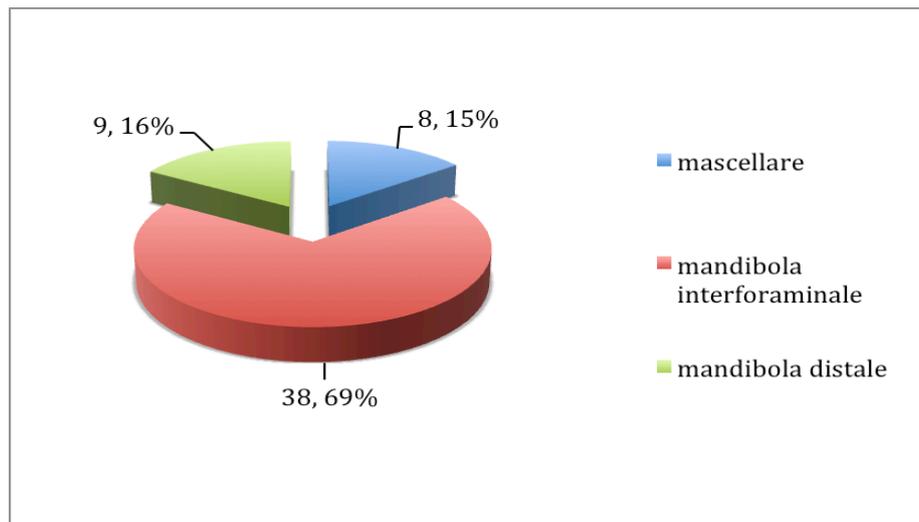


Il tempo di attesa medio tra la fine della terapia radiante e l'intervento di chirurgia implantare è risultato essere di 43,3 mesi (SD 32,4).



Nel nostro campione sono stati inseriti un totale di 55 impianti Straumann Bone-Level con diametri variabili tra 4,1 e 4,8 e lunghezze tra gli 8 e 12 mm. Di questi: 47 ovvero l'85% sono stati inseriti in mandibola. Otto impianti sono stati invece inseriti al mascellare superiore.

Di seguito il grafico illustra la distribuzione degli impianti in base alla sede anatomica di inserimento.



Distribuzione impianti

Il tipo di riabilitazione protesica successiva è stata una protesi rimovibile ritenuta da impianti (OVD) in 19 pazienti (90% del campione). In due casi (10%) invece si è optato per una riabilitazione odontoprotesica fissa.

Il tempo medio di follow up dei pazienti trattati una volta consegnata la protesi dentaria definitiva è stato calcolato in 38 mesi con un range variabile da un massimo di 244 ad un minimo 6 mesi. In questo periodo si è dovuto rimuovere chirurgicamente due impianti a causa di grave perimplantite (3,6% del campione) in due diversi pazienti (9,5% del campione). In entrambi i casi la localizzazione anatomica della fixture estratta era a livello mandibolare. Riportiamo nella tabella sottostante i dati riassuntivi del nostro campione di studio.



PARAMETRO DI STUDIO	VALORI DI RIFERIMENTO
Sesso - n(%)	♂ 19 (90,5) ♀ 2 (9,5)
Età media a diagnosi - anni (SD)	54,80 (10,72)
Età media ad intervento chirurgico	60,40 (11,01)
Implantare - anni (SD)	
Chirurgia/ innesti – n (%)	15 (71,4) / 1 (4,8)
Chemioterapia – n (%)	10 (47,4)
Dose media (Gy) – n (SD)	61 (5,21)
Periodo latenza medio RT e intervento chirurgia implantare – mesi (SD)	43,3 (32,4)
N° impianti dentali/N° pazienti	2,6 (55 / 21)
Sede implantare Mascellare superiore/Mandibola – n(%)	8(15) / 47(85)
Tipo di riabilitazione protesica OVD/ Protesi fissa – n (%)	19(90) / 2(10)
Tempo medio Follow-up – mesi (max-min)	38 (244-6)
Rimozione chirurgica fixture n°paz(%) / n°impl(%)	2(3,6) / 2(9,5)



VALUTAZIONI PROSPETTICHE

In questa fase come precedentemente spiegato abbiamo ricontattato durante il 2015 tutti i pazienti eleggibili per effettuare una visita di controllo con lo scopo di effettuare delle misurazioni cliniche e radiologiche aggiuntive e di distribuire una copia in lingua italiana del questionario EORTC QLQ-H&N 35.

Le analisi prospettiche previste hanno infine riguardato 9 pazienti dei 21 eleggibili (43%) da noi individuati e contattati. La principale causa di mancato richiamo è stata purtroppo il decesso del paziente (11 pazienti ovvero il 57 % dei casi) solo in un caso non è stato possibile rivedere il paziente a causa di trasferimento presso altra regione italiana.

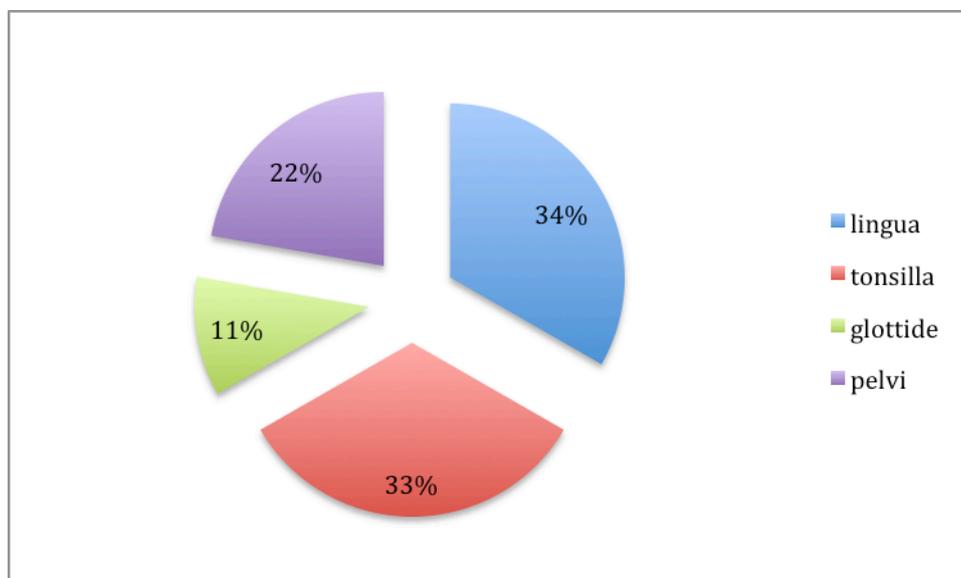
Di seguito riportiamo le principali caratteristiche demografiche di questo sottocampione.

PARAMETRO DI STUDIO	VALORI DI RIFERIMENTO
Sesso - n(%)	♂ 9 (100) ♀ 0 (0)
Età media a follow up-anni (SD)	60,33 (14,25)
Età media a diagnosi - anni (SD)	53,11 (13,18)
Età media ad intervento chirurgico	
Implantare - anni (SD)	55,66 (13,20)
Chirurgia/ innesti – n (%)	7 (77)/ 0 (0)
Chemioterapia – n (%)	5 (55)
Dose media (Gy) – n (SD)	62,28 (4,64)
Periodo latenza medio RT e intervento chirurgia implantare – mesi (SD)	30,6 (6,24)
N° impianti dentali/N° pazienti	2 (18 / 9)
Sede implantare Mascellare superiore/Mandibola – n(%)	18 (100) / 0 (0)
Tipo di riabilitazione protesica OVD/ Protesi fissa – n (%)	8 (88) / 1 (12)
Tempo medio follow-up – mesi (max-min)	51 (244-12)
Rimozione chirurgica fixture n°paz(%) / n°impl(%)	0 (0) / 0 (0)

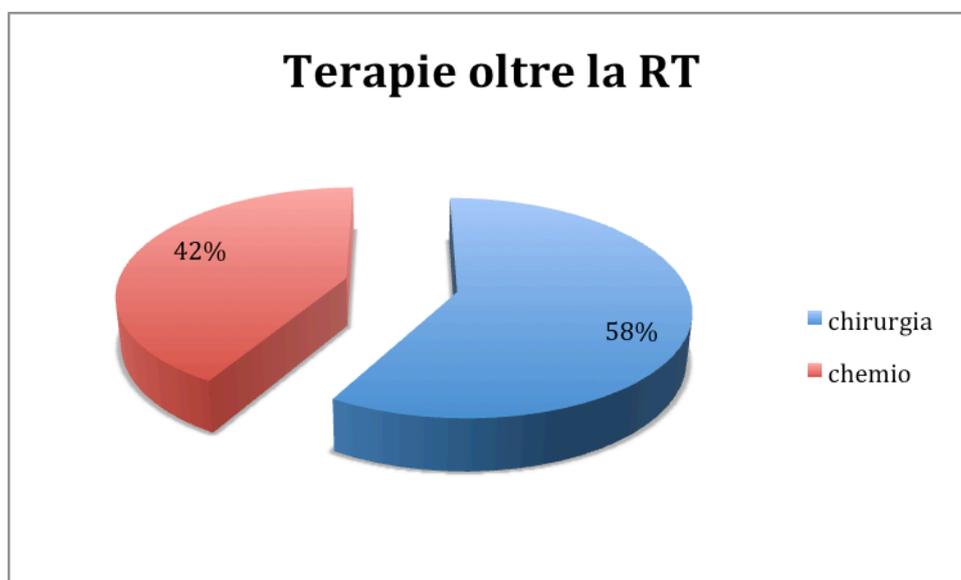
Come si può notare dall'esame della soprastante tabella questo nostro sottocampione è composto da 9 soggetti maschi caucasici con un'età media al momento del richiamo di circa 60 anni. L'età media al momento dell'intervento di chirurgia implantare è risultata essere di 55 anni. Nel grafico a torta sottostante possiamo invece osservare la distribuzione delle sedi della malattia oncologica.



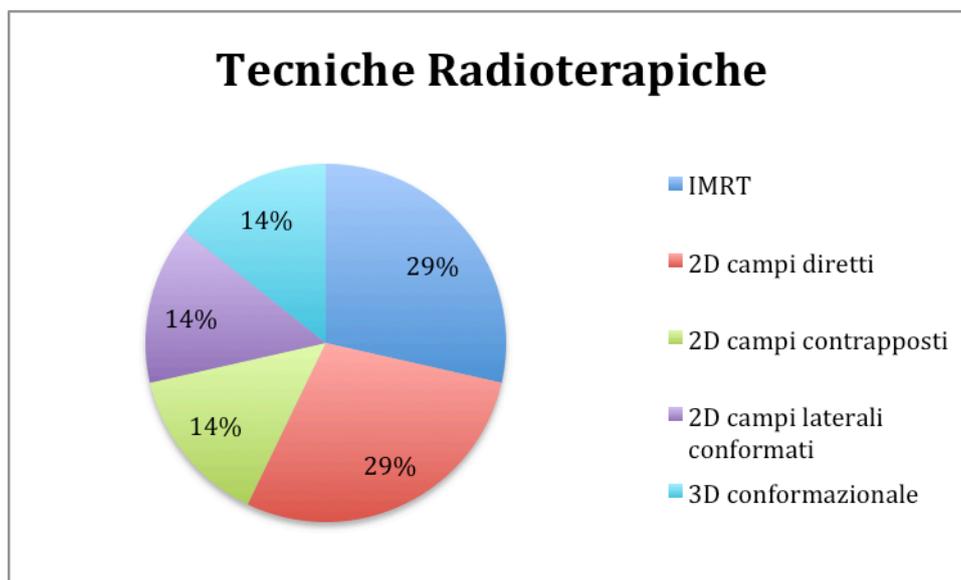
Sedi di malattia oncologica



In questo sottocampione l'iter terapeutico per la patologia oncologica ha sempre richiesto l'utilizzo di altre terapie oltre la radioterapia. Nel grafico sottostante sono riportate le frequenze relative di utilizzo di terapie mediche e chirurgiche. Le chemioterapie utilizzate sono state: tre: CDDP (60%), CCCP (20%) e Cisplatino (40%). (vedi grafico a torta sottostante)



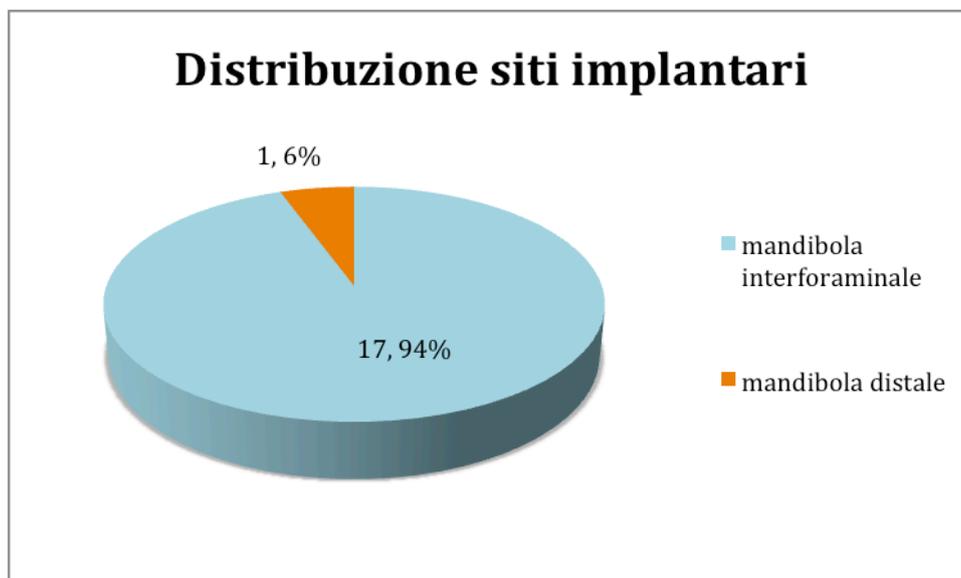
Per quanto riguarda il trattamento radiante abbiamo osservato che la dose media somministrata in questo sottocampione è risultata essere di 62,28 Gy (SD 4,64). Le tecniche radioterapiche utilizzate sono state: IMRT, campi diretti, campi contrapposti, campi laterali conformati, 3D conformazionale. (vedi frequenze relative nel grafico sottostante)



Abbiamo inoltre verificato la presenza di altri fattori di rischio per implantologia tra cui: fumo (1 caso) ed iposcialia (1 caso).

L'intervallo di tempo medio tra la fine della radioterapia e l'intervento di chirurgia implantare è risultato essere di 30,6 mesi (SD 6,24).

In questi 9 pazienti sono stati inseriti 18 impianti osteointegrati del tipo Straumann Bone Level con diametri variabili tra 4,1 e 4,8 e lunghezze tra gli 8 e 12 mm. Tutti gli impianti di questo sottocampione sono stati inseriti in osso mandibolare nativo. La distribuzione per sede delle fixture è osservabile nel grafico sottostante.



La distribuzione dei siti implantari ricalca il tipo di riabilitazione protesica poi effettuata; infatti in tutti i casi di localizzazione interforaminale la riabilitazione protesica ha



previsto una OVD (94% dei casi), nel singolo caso di localizzazione distale è stata prevista una corona protesica fissa.

Il tempo medio di follow up dei pazienti di questo sottocampione al momento del richiamo è risultato essere di 51 mesi (SD 49).

Durante la visita di controllo il sondaggio perimplantare a sei punti ha permesso di registrare i seguenti dati clinici.

La media profondità di sondaggio perimplantare è risultata essere di 3,83 mm (SD 1,67). Il valore medio di recessione perimplantare è stato di 1,02 mm (SD 1,74). La perdita di attacco clinico media (ovvero la somma della profondità di sondaggio e della recessione perimplantare) verificata è stata di 4,35 mm (SD 2,42).

Gli indici di placca e sanguinamento medi del nostro campione sono stati rispettivamente del 95,13% (SD 11,66) e dell' 82,63% (SD 19,34).

Alla valutazione radiologica eseguita su ortopantomografia recente è stato misurato il riassorbimento osseo crestale perimplantare il cui valore medio è risultato essere di 3,18 mm (SD 3,23).

Non sono stati osservati casi di aumentata mobilità implantare.

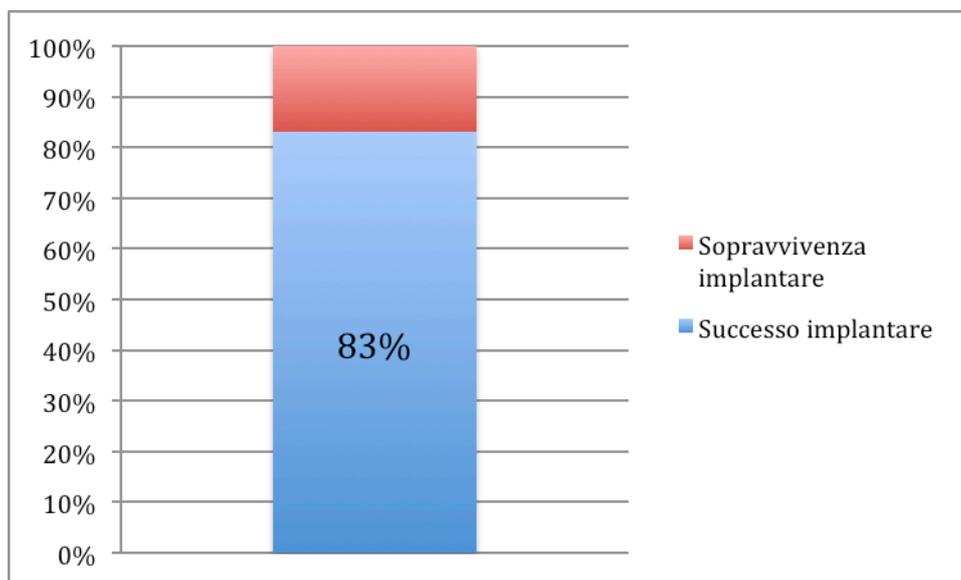
Nessun paziente ha riportato dolore sensazione di corpo estraneo o sensazioni parestesiche a carico di sedi anatomiche limitrofe alle sedi implantari.

In due pazienti (22% del totale) e su tre impianti (17 % del totale) si sono avuti sondaggi perimplantari superiori a 5 mm con segni clinici (essudato sieropurulento, leggera tumefazione) e radiologici (radiotrasparenza perimplantare continua) di perimplantite in questi casi comunque asintomatica.

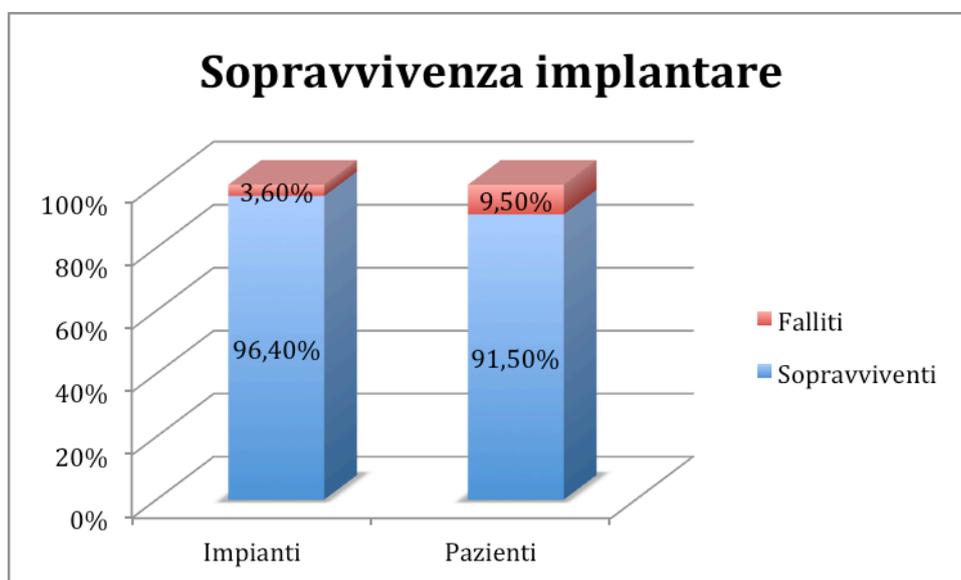
In nessun caso nei pazienti visitati era riportata né è stata necessaria la rimozione di una fixture per qualsivoglia motivo. In particolare anche nei due casi (3 impianti) colpiti da perimplantite non si è resa necessaria per il momento l'eliminazione delle fixture interessate in quanto la mancanza di mobilità e di sintomatologia acuta ha permesso di considerare stabili gli impianti colpiti.

La raccolta di tutti questi indici clinici e radiologici ci permette di trarre il seguente giudizio in merito al successo implantare.

In questo sottocampione si è registrato il 100% di sopravvivenza implantare mentre applicando i parametri di Karoussis et al. (22) possiamo considerare come un successo l'83 % degli impianti inseriti in quanto solo il 17 % di essi non soddisfaceva i criteri proposti. Rapportando il successo implantare ai pazienti vediamo come esso si sia ottenuto nel 78% dei casi trattati.



Infine dal momento che la valutazione della sopravvivenza implantare necessita solamente della verifica della permanenza della fixture in situ è possibile valutare la sopravvivenza implantare considerando tutti i 21 pazienti eleggibili da noi selezionati. In questo modo otteniamo una sopravvivenza implantare globale del nostro campione pari al 96,4%. Tale risultato è stato ottenuto nel 91,5 % dei pazienti trattati.



Tutti i risultati finora discussi vengono riportati nella seguente tabella riassuntiva.



Risultati clinici e radiologici osservati al richiamo

Profondità di sondaggio	3,83 mm (SD 1,67)
Recessione	1,02 mm (SD 1,74)
Perdita di attacco clinico	4,35 mm (SD 2,42)
Indice di placca	95,13 % (SD 11,66)
Indice di sanguinamento	82,63 % (SD 19,34)
Riassorbimento osseo crestale perimplantare	3,18 mm (SD 3,23)
Sopravvivenza implantare	100 %
Successo implantare	83 %

Di seguito riportiamo i risultati della valutazione soggettiva della qualità di vita e soddisfazione valutata sul test EORTC QLQ-H&N 35. Per la comprensione dei risultati ricordiamo che il test EORTC QLQ-H&N 35 è composto da 35 quesiti suddivisi in sette scale a quesiti multipli e undici elementi singoli. Le sette grandi aree tematiche a quesito multiplo che formano il cuore del test vengono di seguito elencate: dolore, deglutizione, sensi (olfatto e gusto), eloquio, mangiare in pubblico, relazioni sociali, sessualità. Per valutare i risultati abbiamo selezionato ed ordinato nella tabella sottostante in ordine decrescente le frequenze di risposte con grado Abbastanza e Molto calcolate sul totale di tali risposte date dai pazienti.

Vengono comprese nella tabella anche le frequenze delle risposte ai quesiti singoli a cui i pazienti hanno risposto positivamente.

Scala dei principali disturbi lamentati (da EORTC H&N 35)

Distribuzione di frequenza dei principali disturbi lamentati dai pazienti risposte Abbastanza e Moltissimo per le domande a risposta graduabile e risposta positiva per le domande a risposta (si /no)

Variazioni Ponderali	13%
Deglutizione	12%
Eloquio	12%
Saliva spessa	9%
Dolore	8%
Xerostomia/Iposcialia	8%
Mangiare in pubblico	8%
Sensi (gusto e olfatto)	8%
Sessualità	5%
Relazioni sociali	4%
Tosse	4%
Antidolorifici	4%
Integratori	4%
Apertura Bocca	2%
Sondino	2%

Come si può notare dalla lettura della soprastante tabella i principali disturbi lamentati dai nostri pazienti riguardano la deglutizione l'eloquio le alterazioni salivari e gustative, il dolore ed il mangiare in pubblico. Sono altresì riportate con alta frequenza le alterazioni ponderali.



DISCUSSIONI

Dall'analisi della letteratura precedentemente riportata la principale informazione utile per chi come noi si occupa di implantoprotesi nel paziente radiotrattato è che la sopravvivenza implantare media può essere molto elevata e nella recente letteratura è riportato essere intorno all'83%. (13) Questo dato merita però alcune considerazioni. Nella maggior parte degli studi da noi analizzati vengono riportati i dati in merito alla sola **sopravvivenza implantare** (13-15) mentre in alcuni i concetti di successo e sopravvivenza implantare vengono utilizzati quasi come sinonimi al momento di riportare i risultati. (23) I due concetti sono in realtà molto differenti. La *sopravvivenza implantare*, ricordiamo, misura la percentuale di impianti ancora in situ dopo un determinato periodo di tempo (il periodo più spesso impiegato è attualmente di 5 anni) a prescindere da ogni altro parametro clinico e strumentale. Il *successo implantare* segue invece dei requisiti clinico-strumentali molto più stringenti (benchè variabili). Di conseguenza si crea spesso una certa discrepanza tra i risultati pubblicati. Un impianto che "sopravvive" può non essere (e spesso *non è* in questo tipo di popolazione) un impianto "di successo". La seconda difficoltà nel riportare i risultati e nel riuscire a confrontarli con altri sta nella scelta dei criteri secondo i quali valutare il successo implantare. La nostra scelta è caduta su un'evoluzione dei criteri di Albrektsson molto utilizzata e diffusa, completa ma anche semplice ed applicabile agevolmente nel setting ambulatoriale ospedaliero (22). Nel nostro campione dunque abbiamo verificato che la *sopravvivenza implantare globale* al momento della nostra valutazione è risultata essere del **96,4%**. Tale dato è estremamente positivo e superiore alla media riportata in letteratura. Il merito del nostro studio inoltre è di aver chiaramente differenziato la sopravvivenza dal successo implantare. Gli impianti sopravvissuti che sono davvero "in salute" e "di successo" sono l'83%. Tale dato benchè inferiore è comunque positivo in quanto è pari alla *sopravvivenza implantare media* riportata in letteratura in questo tipo di pazienti. Un altro punto di forza del nostro studio è quello di aver registrato alcuni indici relativi ai **tessuti molli perimplantari** (sondaggio, recessione, perdita di attacco clinico, indice di sanguinamento e di placca) che ci possono dare un'idea della salute oggettiva della mucosa perimplantare. Tali indici inoltre possono guidarci molto nel modulare le nostre strategie di igiene e prevenzione. Nel nostro campione in particolare un indice di placca e di sanguinamento medi rispettivamente del 95 % e dell'82 % ci indicano che dobbiamo riprendere in mano la situazione dal punto di vista della motivazione all'igiene per mantenere nel tempo i risultati ottenuti. In merito ad altri fattori di rischio implantologici e oncologici il **fumo di tabacco** è stato quello più rappresentato nel nostro campione. Due pazienti hanno continuato a fumare (9,52% del totale) tale dato è inferiore rispetto alla popolazione generale dove i fumatori risultano avere una prevalenza superiore (24% in Italia e 25 % in Piemonte) (24); ciò è certamente dovuto al successo della sensibilizzazione del paziente colpito da una patologia oncologica che riconosce al fumo di tabacco un ruolo eziologico molto importante.

Accanto al successo oggettivo un'altra novità è costituita dalla distribuzione del **questionario EORTC QLQ-H&N 35** che permette una valutazione relativa al grado di soddisfazione e qualità di vita del paziente. (19-21) Anche in questo caso la scelta è caduta su un test molto diffuso benchè sempre di semplice utilizzo proposto da un'associazione di grande autorevolezza. Dall'esame dei risultati abbiamo verificato che nel nostro campione i disturbi più importanti sono relativi all'ambito dell'eloquio e della deglutizione. Al terzo posto a parimerito vi sono stati i disturbi relativi alle alterazioni qualitative e quantitative salivari, dolore, mangiare in pubblico e alterazione dei sensi gusto e olfatto. Le variazioni ponderali benchè molto frequentemente riportate le abbiamo considerate estremamente aspecifiche dopo il raffronto con altri quesiti relativi alla funzionalità dell'apparato stomatognatico. Da quanto riferitoci tramite il questionario sembrerebbe confermato il



successo della nostra riabilitazione impianto protesica anche da questo punto di vista tanto che più che la vera e propria funzione masticatoria da noi corretta e implementata a deficitare sembrerebbero le altre funzione accessorie (deglutizione, saliva, sensibilità). Tale risultato è pienamente compatibile con quei danni dovuti alla terapia radiante per cui purtroppo non si è ancora trovato il modo di rimediare (1-7).

Il **raffronto della sopravvivenza implantare relativa alla sede anatomica** di inserzione della fixture nel nostro caso si è rivelato poco coerente con i dati disponibili in letteratura dove viene riportato che i risultati migliori sono stati ottenuti a livello sinfisario mandibolare. (15) Nella nostra casistica tutti i casi di fallimento e di perimplantite si sono avuti proprio a livello mandibolare. Tuttavia bisogna considerare la relativa scarsità di impianti mascellari del nostro campione (15% del totale). Parimenti nel nostro caso non abbiamo osservato una superiore morbilità a carico di impianti inseriti in **osso innestato**. Tuttavia nel nostro campione solo un paziente ha subito questo tipo di intervento.

In merito al **timing di intervento** i nostri pazienti hanno atteso in media 3,6 anni dalla fine della radioterapia all'intervento di chirurgia implantare. Questo tempo di attesa risulta superiore ai 12-24 mesi di attesa minima necessaria riportata in letteratura (13-15). Benchè in molti studi il tempo medio di attesa sia simile a quello registrato con il nostro campione (13). Il nostro risultato non è solo dovuto ad un diverso orientamento clinico ma anche e soprattutto al fatto che nella grande maggioranza dei casi i pazienti da noi trattati non si è potuto seguire l'iter clinico previsto dai protocolli nei tempi previsti. Questo è imputabile a diversi motivi tra cui in primis quelli di ordine economico e psicologico.

L'utilizzo di **sistemi implantari Branemark e Straumann** risulta coerente con la letteratura visionata (16,17).

Come già anticipato nell'introduzione tutti gli articoli visionati sono concordi nel riportare maggiori probabilità di successo nell'osteointegrazione implantare quando la **dose ricevuta** è stata inferiore ai 50 Gy (taluni propongono anche 60 Gy). La dose media da noi valutata in base al reperto anamnestico è risultata essere superiore a 60 Gy (62,28 Gy per esattezza). Tale dose risulta compatibile a quella dei pazienti trattati in altri studi. (13-15) Tuttavia come già precedentemente discusso la dose erogata non è uniformemente distribuita a carico delle strutture anatomiche del distretto capo-collo. Grazie soprattutto alle nuove metodiche radioterapiche di tipo 3D-conformazionale ed IMRT le strutture anatomiche di interesse possono essere contornate in maniera sempre più precisa salvaguardando tutte quelle non di interesse oncologico (4-6). Purtroppo nel nostro campione solo 2 pazienti su 9 hanno subito un trattamento IMRT o 3D-CRT e di questi siamo riusciti ad avere i campi dosimetrici solo di uno. Benchè non possiamo attualmente esprimere alcun giudizio definitivo in merito, in quel singolo caso e in un altro ancora non presentato (dunque non compreso in questo studio) abbiamo potuto verificare che la dose riferita a livello anamnestico era significativamente superiore a quella che da programmazione è stata poi effettivamente erogata a carico dei siti anatomici di nostro interesse. In particolare nel caso del paziente attualmente non compreso nel nostro studio, che è il primo in cui è stato possibile effettuare questa valutazione prima dell'intervento di chirurgia implantare, la dose anamnestica risultava essere di 63 Gy mentre la dose media effettivamente programmata visualizzata dalle curve di isodose sulla TC (Tomografia assiale Computerizzata) di centratura a livello sinfisario mandibolare (sito implantare scelto) è risultata essere di 43 Gy. Dati gli ottimi risultati ottenuti dal nostro campione in termini di successo e sopravvivenza implantare; sembrerebbe lecito supporre che le effettive dosi ricevute nei siti implantari siano state minori di quelle reperite con l'anamnesi, purtroppo però questa affermazione non è attualmente supportabile da dati oggettivi incontrovertibili. Ci ripromettiamo di verificare questa ipotesi studiando i prossimi pazienti radiotrattati che verranno sottoposti a chirurgia implantare in futuro presso il nostro reparto.



Per ogni paziente il protocollo da noi studiato e attualmente impiegato prevede infatti:

- ridurre al minimo il tempo di attesa tra la fine della radioterapia e l'intervento di chirurgia implantare (12-18 mesi);
- verifica della dose ricevuta dal sito implantare prescelto tramite analisi sitospecifica degli istogrammi dose volume in collaborazione con il servizio di Radioterapia;
- intervento guidato dalla sovrapposizione dell'esame TC preoperatorio con la TC di centratura pretrattamento radiante con curve di isodose sovrainpresse;
- follow up del paziente con applicazione di tutte le procedure cliniche, radiologiche previste nel protocollo di ricerca qui applicato nella valutazione prospettica;
- somministrazione del questionario EORTC QLQ-H&N 35 prima e dopo consegna della protesi.

Da quanto sin qui esposto risulta chiaro come nella gestione implantoprotesica di questi pazienti sia centrale il RAPPORTO: ONCOLOGO/RADIOTERAPISTA/ODONTOSTOMATOLOGO.

Questo confronto è fondamentale per decidere il più corretto piano di trattamento e quindi ottenere il massimo grado di successo e di riproducibilità dei risultati. Questo è tanto più vero da quando il giudizio clinico dei vari specialisti coinvolti è implementato da dati diagnostici e terapeutici sempre più oggettivabili (es. curve dose-volume derivate da programmazione IMRT). Nel nostro caso il fatto che le tre figure professionali si trovino vicine nella stessa struttura fisica ha sicuramente avuto un impatto positivo nel raggiungimento dei risultati sopraesposti nonostante i limiti di documentazione riportati.

Vi sono d'altronde molti altri possibili ambiti di collaborazione tra queste figure. In particolare come abbiamo visto dall'analisi delle risposte al questionario EORTC QLQ-H&N35 sulla soddisfazione e qualità di vita rimangono insoluti nei nostri pazienti alcuni problemi tra cui spiccano le alterazioni qualitative e quantitative della saliva e le mucositi gravi che sono anche tra le complicanze biologiche da radioterapia più difficili da eliminare.

Tuttavia sono descritti in letteratura dei **Device posizionali personalizzati intraorali** che si sono dimostrati in grado di ridurre il danno radiante non necessario a carico dei tessuti orali limitrofi. La foggia di questi dispositivi risulta essere molto variabile in base alla sede della patologia oncologica da trattare e alla situazione anatomica presente. (25,26) Il dispositivo possiede più di una funzione in quanto oltre a determinare (insieme alle maschere stereotassiche) una ripetibilità della posizione assunta dal paziente durante il trattamento; allontana dal volume bersaglio determinate strutture anatomiche in virtù della posizione raggiunta dalle stesse rispetto alla sorgente di radiazioni (mascellare, mandibola e ghiandole sottomandibolari, lingua, arcate dentarie, ghiandole parotidi). In più di uno studio si è visto che in pazienti sottoposti ad IMRT (che ricordiamo essere già di per sé una tecnica che permette di ridurre l'insulto radiante a carico del tessuto limitrofo a quello da trattare) per tumori della lingua e del pavimento orale l'utilizzo di questo tipo di dispositivi si è dimostrato efficace nel ridurre in maniera significativa l'incidenza di mucosite orale severa e le alterazioni salivari nei pazienti che lo hanno indossato durante il trattamento radioterapico. Tale risultato è stato dimostrato anche dai dati dosimetrici che documentano una riduzione significativa della dose a carico della ghiandola parotide controlaterale al volume bersaglio in caso di utilizzo di

questi dispositivi. (27-29) Nella nostra esperienza abbiamo testato l'utilizzo di un dispositivo di questo tipo in un paziente affetto da adenocarcinoma della fossa nasale sinistra in cui il trattamento radiante prevedeva la somministrazione di una dose di 64 Gy. In questo caso dal confronto delle



dosi programmate con metodica IMRT a livello del cavo orale con l'utilizzo o meno di questo device si è verificata una riduzione della dose di radiazioni da 52 a 11 Gy.

Anche in questo ambito ci ripromettiamo dunque di proseguire la ricerca nell'applicazione di questi dispositivi cercando di verificarne l'efficienza su un maggior numero di pazienti alla luce dei brillanti risultati clinici finora osservati.

Torino, lì 20 Gennaio 2016

Dott. Lorenzo Basano
Direttore F.F. della S.C. Odontostomatologia

Dott. Francesco Della Ferrera
Collaboratore a progetto
Fondazione Mauriziana Onlus

Collaboratori del progetto:
Dott. Appendino Paolo
Dott. Chiarelli Alessandro
Dott. Scatà Ernesto
Dott. Buttiglieri Simone
Dott. Luciani Matteo
Dott. Gilardino Marco della S.C. Odontostomatologia

Prof.ssa Ruo Redda Maria Grazia
Dr.ssa Nassisi Daniela della S.C.D.U Radioterapia



Bibliografia

1. “Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Ministero della Salute”. Gennaio 2014.
2. Linee Guida AIOM “Tumori della Testa e del Collo”. Edizione 2014.
3. Linee Guida AIRO, “La radioterapia dei Tumori della Testa e del Collo, Indicazioni e Criteri Guida”, VI, Giugno 2007.
4. Merlotti A. et al., “Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group” Radiation Oncology (2014) 9:264 DOI 10.1186/s13014-014-0264-9
5. Gupta T. et al. “Three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) versus intensity modulated radiation therapy (IMRT) in squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized controlled trial”. Radiother Oncol. 2012 Sep;104(3):343-8. doi: 10.1016/j.radonc.2012.07.001
6. Ben David M. A. et al., “Lack of Osteoradionecrosis of the mandible after Intensity-Modulated Radiotherapy for head and neck cancer: likely contributions of both dental care and improved dose distributions”, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 68, No. 2, pp. 396–402, 2007
7. Elyias S. et al., “Effects of Radiotherapy to the Jaws 1: The Scale of the Problem”, Eur. J. Prosthodont. Rest. Dent., Vol.21, No. 4, pp 161-169
8. Rice N. et al., “The management of osteoradionecrosis of the jaws: a review”, The Surgeon XXX (2014) 1-9.
9. Rahman S., “Radiotherapy and the Oral Environment – The Effects of Radiotherapy on the Hard and Soft Tissues of the Mouth and its Management”, Eur. J. Prosthodont. Rest. Dent., Vol.21, No. 2, pp 80-87
10. Delanian S et al. “Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial”. Head Neck 2005;27:114–23.
11. Delanian S. et al. “Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline–tocopherol–clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial”. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010, doi:10.1016/j.ijrobp.2010.03.029
12. Elyias S. et. al. “Effects of Radiotherapy to the Jaws 2: Potential Solutions”. Eur. J. Prosthodont. Rest. Dent., Vol.21, No. 4, pp 170-181
13. E. Schiegnitz et al. “Oral rehabilitation with dental implants in irradiated patients: a meta-analysis on implant survival” Clin Oral Invest (2014) 18:687–698



14. Chrcanovic B.R. et al. “Dental implants in irradiated versus non-irradiated patients: A meta-analysis.” *Head Neck*. 2014 Sep 20. doi: 10.1002/hed.23875.
15. Anderson L. et al. “The Influence of Radiation Therapy on Dental Implantology” *IMPL. DENT. VOL. 22, NUM. 1. 2013*
16. Zhe Filho E.V. et al. “Viability of dental implants in head and neck irradiated patients: A systematic review”. *Head Neck*. 2015 Apr 29. doi: 10.1002/hed.24098. [Epub ahead of print]
17. Chambrone L. et al. “Dental Implants Installed in Irradiated Jaws: A Systematic Review” *JDR Clin. Res. Suppl.*, vol. 92 suppl. no. 2.
18. Jereczek-Fossa B.A. et al., “Analysis of mandibular dose distribution in radiotherapy for oropharyngeal cancer: dosimetric and clinical results in 18 patients”, *Radiotherapy and Oncology* 66 (2003) 49–56
19. V. Bressan. “L’importanza dei questionari per misurare la qualità di vita dei pazienti affetti da tumore capo-collo. Quali sono gli strumenti migliori presenti in Italia?” *Infermieristica-Mente*, Num.2/2012 Anno XX
20. Allen.M. Chen. Et al., “Quality of Life Among Long-Term Survivors of Head and Neck Cancer Treated by Intensity-Modulated Radiotherapy” *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* February 2014 Volume 140, Number 2
21. Verdonck-de Leeuw I. M., et. al., “The value of quality-of-life questionnaires in head and neck cancer”, *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 20 (2012), pp. 1-6.
22. Karoussis IK, et al. “Long- term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System”. *Clin Oral Implants Res* 2003;14:329–39.
23. Tanaka IT et al. “Updated Clinical Considerations for Dental Implant Therapy in Irradiated Head and Neck Cancer Patients” *Journal of Prosthodontics* 22 (2013) 432–438
24. Osservatorio Epidemiologico delle Dipendenze. Regione Piemonte. Assessorato Tutela Salute e Sanità. Bollettino 2013 “Fatti e Cifre sul Fumo di Tabacco in Piemonte”
25. Mantri SS et al. “Preventive Prosthodontics for Head and Neck Radiotherapy” *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2010 August ;(4):2958-2962
26. Kaanders JH “Devices valuable in head and neck radiotherapy”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(3):639-45.
27. Verrone JR, “Benefits of an intraoral stent in decreasing the irradiation dose to oral healthy tissue: dosimetric and clinical features” *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118:573-578)
28. Goel, A. et al. Use of positioning stents in lingual carcinoma patients subjected to radiotherapy. *Int J Prosthodont*. 2010;23:450–452.



29. Johnson B et al. "Fabrication of customized tongue-displacing stents: considerations for use in patients receiving head and neck radiotherapy". J Am Dent Assoc. 2013 Jun;144(6):594-600.