

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore Prof. Edoardo Stellini

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO

IN ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA

Presidente Prof.ssa C. Mucignat

TESI DI LAUREA

**Limiti degli attuali sistemi classificativi diagnostico-terapeutici in
pazienti affetti da osteoradionecrosi delle ossa facciali:
risultati dello studio di coorte ORACLE (2010-2024) del Centro
regionale veneto per la diagnosi e terapia delle patologie ossee
radio-farmaco correlate.**

Relatore: Prof.ssa Giorgia Saia

Correlatore: Prof. Alberto Bedogni

Laureando: Levorin Alberto

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

*Ai pazienti che sono rientrati in
questo studio:
che loro malattia sia valsa ad
alleviare la sofferenza altrui.*

Sommario

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT	3
1 INTRODUZIONE	5
2 I TUMORI TESTA-COLLO.....	7
2.1 DEFINIZIONE	7
2.2.1 Incidenza In Italia.....	7
2.2.2 Incidenza nella Regione del Veneto	8
2.2.3 Incidenza per fasce d'età.....	9
2.2.4 Prevalenza	9
2.2.5 Sopravvivenza	10
2.2.6 Sede di insorgenza	10
2.3 FATTORI DI RISCHIO	12
2.4 ISTOTIPO DEI TUMORI TESTA-COLLO	13
2.4.1 Carcinoma Squamo cellulare.....	13
2.4.2 Tumori delle ghiandole salivari.....	14
2.4.3 Stadiazione TNM	14
2.5 TERAPIA	15
2.6 LA RADIOTERAPIA.....	16
2.6.1 Radioterapia a fasci esterni (EBRT)	16
2.6.2 Brachiterapia	17
2.6.3 Adroterapia	17
2.6.4 Frazionamento.....	18
2.6.5 Dose totale	18
2.6.6 Tossicità	19
3 L'OSTEORADIONECROSI	20
3.1 DEFINIZIONE	20
3.1.1 Diagnosi e imaging radiologico	21
3.2 EPIDEMIOLOGIA	23

3.3 MANIFESTAZIONE CLINICA.....	24
3.3.1 Mandibola	24
3.3.2 Mascellare superiore	25
3.3.3 Osso temporale e base del cranio	25
3.3.4 Presentazione clinica alla diagnosi.....	27
3.4 CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DELL'ORN	28
3.5 EZIOPATOGESESI.....	30
3.5.1 Teoria infettiva	30
3.5.2 Teoria ischemico-metabolica	30
3.5.3 Teoria delle alterazioni cellulari precoci	31
3.5.4 Teoria fibro-atrofica	31
3.6 FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI ORN	34
3.6.1 Fattori legati ai trattamenti.....	34
3.6.2 Fattori di rischio legati al paziente	36
3.6.3 Variabili legate al tumore	37
3.7 FATTORI SCATENANTI.....	38
3.8 PREVENZIONE ALL'ORN	39
3.8.1 Estrazioni dentarie pre-RT	39
3.8.2 Protesi dentarie	39
3.8.3 Estrazioni post-RT	39
3.8.4 Ossigenoterapia iperbarica.....	40
3.8.5 Protocollo PENTO	40
3.9 IMAGING RADIOLOGICO	42
3.9.1 Ortopantomografia delle arcate dentarie	42
3.9.2 Tomografia computerizzata	43
3.9.3 Risonanza magnetica.....	45
3.10 LOCALIZZAZIONE ORN MANDIBOLARE	46
3.11 CLASSIFICAZIONE DELL'ORN.....	48
3.11.1 Marx et al, 1983.....	48
3.11.2 Coffin et al, 1983.....	49

3.11.3 Morton ME, Simpson W, 1986.....	50
3.11.4 Epstein et al,1987	50
3.11.5 “Radiation Therapy Oncology Group” (RTOG) e “European organization for research and treatment of cancer” (EORTC), 1995	50
3.11.6 Glanzmann and Gratz, 1995	51
3.11.7 Clayman, 1997.....	52
3.11.8 Late Effects Normal Tissue / Subjective, Objective, Management, and Analytic (LENT SOMA), 1997	52
3.11.9 Støre e Boysen, 2000.....	53
3.11.10 Schwartz e Kagan, 2002.....	53
3.11.11 Notani et al, 2003	54
3.11.12 Tsai et al, 2013.....	55
3.11.13 Karagozoglu et al, 2014	55
3.11.14 Lyons et al, 2014	56
3.11.15 He et al, 2015	57
3.11.16 Caparrotti et al, 2017.....	58
3.11.17 Shaw et al, 2017	59
3.11.18 Clinrad, 2024	61
3.11.19 Classificazione Sipmo/Sicmf (MRONJ), Bedogni Campisi et al., 2024	65
3.12 CLASSIFICAZIONI PER L’ORN DELLA BASE DEL CRANIO E DELL’OSSO TEMPORALE.....	68
3.12.1 Ramsden et al, 1975.....	68
3.12.2 Morrissey and Grigg, 2011.....	68
3.12.3 Kammeijer et al, 2014.....	69
3.13 TERAPIA DELL’ORN.....	70
3.13.1 Terapia farmacologica	70
3.13.2 Terapia non chirurgica	70
3.13.3 Terapia chirurgica	71
3.13.4 Chirurgia resettiva mandibolare.....	72
3.13.5 Chirurgia resettiva del mascellare superiore	73

3.14 APPROCCI TERAPEUTICI PER L'ORN DELLA BASE DEL CRANIO E DELL'OSSO TEMPORALE.....	74
3.14.1 Trattamento farmacologico e trattamento non chirurgico	74
3.14.2 Trattamento chirurgico	74
4 SCOPO DELLO STUDIO.....	75
5 MATERIALI E METODI.....	76
5.1 DISEGNO DELLO STUDIO	76
5.2 SETTING DELLO STUDIO.....	76
5.3 POPOLAZIONE DI STUDIO	77
5.3.1 Criteri di eleggibilità.....	77
5.3.2 Criteri di esclusione	77
5.4 PROTOCOLLO DI STUDIO	78
5.4.1 Valutazione alla diagnosi di ORN.....	78
5.4.2 Trattamenti non chirurgici	79
5.4.3 Valutazione e programmazione pre-operatoria.....	79
5.4.4 Trattamenti chirurgici	79
5.4.5 Valutazione dei follow-up.....	80
5.5 DEFINIZIONE DEGLI OUTCOME DELLO STUDIO.....	81
5.5.1 Outcome primario: valutazione dei criteri diagnostico-classificativi dell'ORN.....	81
5.5.2 Outcome secondario: valutazione dei trattamenti.....	81
5.6 VARIABILI CHE COSTITUISCONO L'OUTCOME PRIMARIO	81
5.6.1 Esame obiettivo del cavo orale e rilevamento di segni/sintomi clinici di ORN.....	81
5.6.2 Raccolta dei segni radiologici di ORN (per ogni TC eseguita)	82
5.6.3 Classificazioni.....	83
5.7 VARIABILI CHE COSTITUISCONO L'OUTCOME SECONDARIO.....	84
5.8 VARIABILI DESCRITTIVE DEL CAMPIONE DI STUDIO.....	85
5.9 ANALISI STATISTICA.....	87

5.10 BIAS	87
6 RISULTATI	88
6.1 SELEZIONE DEL CAMPIONE PER L'OUTCOME PRIMARIO:	88
6.2 DESCRIZIONE DEL CAMPIONE OUTCOME PRIMARIO.....	90
6.2.1 Dati anagrafici e comorbidità	90
6.2.2 Patologia primaria.....	92
6.2.3 Recidiva tumorale	98
6.2.4 Diagnosi di ORN	102
6.3 OUTCOME PRIMARIO: VALUTAZIONE DELLA DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DELL'ORN	112
6.3.1 Confronto tra classificazione secondo Notani et al. e Sipmo/Sicmf	112
6.3.2 Confronto tra classificazione Sipmo/Sicmf e ClinRad	113
6.3.3 Confronto tra classificazione secondo Notani et al. e ClinRad	116
6.4 SELEZIONE DEL CAMPIONE PER L'OUTCOME SECONDARIO.....	119
6.5 ANALISI DEL CAMPIONE OUTCOME SECONDARIO	121
6.5.1 Dati anagrafici e comorbidità	121
6.5.2 Patologia oncologica primaria	121
6.5.3 Recidiva di tumore.....	124
6.5.4 Diagnosi di ORN	125
6.6 OUTCOME SECONDARIO: VALUTAZIONE DELL'ESITO E DELL'ASSEGNAZIONE DEI TRATTAMENTI.....	131
6.6.1 Classificazione secondo Notani et. al.	131
6.6.2 Classificazione Sipmo/Sicmf	135
6.6.3 Classificazione ClinRad.....	139
6.6.4 Confronto degli esiti del trattamento nelle tre classificazioni	143
7 DISCUSSIONE	153
7.1 OUTCOME PRIMARIO.....	153

7.1.1 Classificazione secondo Notani et al.....	153
7.1.2 Classificazione Sipmo/Sicmf	155
7.1.3 Classificazione ClinRad	157
7.2 OUTCOME SECONDARIO.....	159
7.2.1 Assegnazione dei trattamenti	159
7.2.2 Interpretazione dell'esito	161
7.2.3 Esito delle terapie.....	162
7.4 VARIABILI DESCRITTIVE DEL CAMPIONE DI STUDIO....	163
7.4.1 Limiti dello studio	164
7.4.2 Prospettive future	165
8 CONCLUSIONI	166
BIBLIOGRAFIA	168
RINGRAZIAMENTI	178

RIASSUNTO

Introduzione: L'osteoradionecrosi delle ossa facciali (ORN) è una complicanza del trattamento radioterapico che affligge i pazienti irradiati a seguito di una neoplasia della testa e del collo. L'ORN è una patologia insidiosa che si manifesta con sintomi come dolore, suppurazione intra ed extra orale, sequestri ossei spontanei, esposizioni ossee e fratture. Sebbene sia una complicanza conosciuta da più di 100 anni, l'eziopatogenesi, i criteri diagnostici e classificativi sono ancora oggetto di dibattito.

Scopo: lo studio ha l'obiettivo di confrontare tre sistemi diagnostico-classificativi (Notani et al., ClinRad, Sipmo/Sicmf) al fine di valutarne i limiti e i punti di forza, analizzando altresì l'assegnazione della terapia e l'esito a 12 mesi dall'inizio del trattamento.

Materiali e metodi: ORACLE è uno studio di coorte longitudinale condotto su pazienti affetti da ORN e trattati presso il Centro regionale veneto per la diagnosi e terapia delle patologie ossee radiofarmaco correlate tra il 2010 e il 2024. A seguito di una prima visita in cui si è posta la diagnosi di ORN, questi pazienti sono stati sottoposti a un trattamento chirurgico o non chirurgico, venendo rivalutati periodicamente tramite visite ambulatoriali. Per ognuna di queste visite, che includevano anche un riscontro radiologico, l'ORN è stata stadiata tramite le classificazioni di Notani et al., ClinRad e Sipmo/Sicmf. Attraverso questi dati è stato possibile evidenziare l'approccio di queste tre classificazioni alle varie fasi del decorso dell'ORN e valutare l'esito delle terapie in termini di guarigione, remissione, persistenza o progressione della malattia.

Risultati: Sono stati reclutati 73 pazienti che hanno sviluppato 95 siti di ORN indipendenti nel distretto testa-collo, mediamente a 39 mesi dalla radioterapia. La patologia tumorale di base nell'83% dei casi è un carcinoma squamocellulare, insorto nel 52% nel cavo orale. Alla diagnosi di ORN, il trigger principale è risultato essere la parodontopatia (36% dei casi) e le estrazioni dentarie (28% dei casi), manifestandosi in uno stadio medio-alto di ORN, principalmente con esposizione ossea (52%). Il 35% di tutte le ORN non è stadiabile tramite la classificazione di Notani et al., nella quale l'85% delle ORN descritte ricade nello stadio più grave; a seguito di una terapia, non è in grado di valutare il 40,6% degli esiti. La classificazione ClinRad descrive il 100% del campione ma, nel valutare l'esito del trattamento, classifica in uno stadio medio-grave il 51% delle remissioni. La classificazione Sipmo/Sicmf, nonostante sia stata ideata per stadiare l'osteonecrosi farmaco-relata (MRONJ), descrive il 100% del campione, considerando la remissione clinica una risposta sempre favorevole alle terapie. Tramite questo sistema classificativo si è registrato il 73,17% di successo nell'approccio chirurgico contro il 30,43% della terapia non chirurgica.

Conclusioni: Questo studio mette in luce che, nel campione analizzato, la classificazione Sipmo/Sicmf non solo può essere applicata all'ORN, ma risulta essere la più specifica nella diagnosi e nella classificazione, dimostrandosi inoltre la più predittiva nella fase di assegnazione del trattamento e nella valutazione degli esiti terapeutici. I dati dello studio indicano che, in termini di guarigioni o remissioni a 12 mesi, il trattamento chirurgico è nettamente più efficace di quello non chirurgico. Ulteriori approfondimenti possono essere condotti per confermare questi risultati, al fine di fornire una chiave di lettura sempre migliore per questa patologia.

ABSTRACT

Background: Osteoradionecrosis of the facial bones (ORN) is a complication of radiotherapy, affecting patients irradiated due to head and neck cancer. ORN is an insidious disease manifested by symptoms such as pain, intra and extra oral suppuration, spontaneous sequestra, bone exposure, and fractures. Although it has been a known complication for over 100 years, its etiopathogenesis, diagnostic, and classification criteria are still subjects of debate.

Objective: This study aims to compare three diagnostic and classification systems (Notani et al., ClinRad, Sipmo/Sicmf) to evaluate their limitations and strengths, as well as to analyze the assignment of therapy and the outcomes of treatments.

Materials and Methods: ORACLE is a longitudinal cohort study conducted on patients with ORN treated at the Veneto Regional Center for the Diagnosis and Treatment of Medication and Radiation-related Bone Diseases, between 2010 and 2024. Following an initial visit at which the diagnosis of ORN was made, these patients underwent surgical or non-surgical treatment and were re-evaluated periodically through outpatient visits. For each of these visits, which also included a radiographic finding, ORN was staged using the classifications of Notani et al., ClinRad and Sipmo/Sicmf. Through these data, it was possible to highlight the approach of these three classifications to the various stages of the course of ORN and to assess the outcome of treatment in terms of cure, remission, persistence or progression of the disease.

Results: Seventy-three patients were recruited who developed 95 independent ORN sites in the head and neck region, on average 39 months after radiotherapy. The underlying tumour pathology in 83% of cases was squamous cell carcinoma, arising in 52% in the oral cavity. At the diagnosis of ORN, the main trigger was found to be periodontal disease (36% of cases) and dental extractions (28% of cases), manifesting at a medium to high stage of ORN, mainly with bone exposure (52%). 35% of ORN cannot be staged using Notani's classification, in which 85% of the described ORN fall into the most severe stage and, following treatment, 40.6% of outcomes cannot be assessed. The ClinRad classification describes 100% of the sample but, when assessing the outcome of treatment, classifies 51% of the remissions in the medium/severe stage. The Sipmo/Sicmf classification, despite being designed to stage medication-related osteonecrosis (MRONJ), describes 100% of the sample, considering clinical remission as a consistently favourable response to treatment. Using this classification system, 73.17% success was recorded for the surgical approach versus 30.43% for non-surgical therapy.

Conclusions: This study highlights that, in the sample analysed, the Sipmo/Sicmf classification not only can be applied to ORN but is also the most specific for diagnosis and classification, it has proven to be the most predictive in treatment assignment and the evaluation of therapeutic outcomes. The study data indicate that, in terms of cures or remissions at 12 months, surgical treatment is significantly more effective than non-surgical treatment. Further research can be conducted to confirm these results, aiming to provide an increasingly better understanding of this pathology.

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

L'osteoradionecrosi rappresenta una delle complicanze più temibili della radioterapia. Essa colpisce soggetti già debilitati a causa di un tumore della testa e del collo, manifestandosi più frequentemente con esposizioni ossee e fistole mucose intraorali. Il decorso può essere infausto a causa di un progressivo peggioramento della patologia che porta a complicanze infettive come ascessi, suppurazioni, trisma, fino a complicanze cliniche rilevanti come la fistola cutanea o la frattura mandibolare.

Nonostante sia una patologia potenzialmente debilitante e pur essendo conosciuta da oltre 100 anni, non esiste un protocollo diagnostico-terapeutico riconosciuto né una classificazione universalmente valida che renda paragonabili le valutazioni e i trattamenti dell'ORN. Questo avviene perché l'eziopatogenesi rimane tutt'oggi oggetto di dibattito.

I sistemi classificativi proposti nel corso degli anni hanno sistematicamente disatteso le aspettative di fornire un sistema di valutazione globale per questa patologia durante tutto il suo decorso, dall'esordio alla terapia. Al contrario, vi sono classificazioni esclusivamente utilizzabili solo per alcune sedi anatomiche di insorgenza di ORN (1).

Questo studio nasce con l'obiettivo di valutare gli attuali sistemi classificativi di ORN: una delle classificazioni più utilizzate è la classificazione secondo Notani et al.(2), che si è deciso di confrontare con una classificazione di comprovata solidità, ossia la classificazione per l'osteonecrosi farmaco-relata (MRONJ) proposta dalla Società

Italiana di Patologia e Medicina Orale e dalla Società Italiana di Chirurgia Maxillo Facciale (Sipmo/Sicmf)(3). Il 1° maggio 2024 è stata pubblicata una nuova classificazione denominata "ClinRad" che si propone di essere la migliore classificazione per l'ORN in quanto riprende i vantaggi delle classificazioni finora proposte, basandosi anche sulla classificazione dell'American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) per la MRONJ.(4)

Si è colta l'occasione quindi per confrontare questi tre sistemi classificativi tramite il campione di dati raccolti in questi anni.

Il presente studio di coorte "ORACLE" (OsteoRAzioneCrosis of the facial bonEs), ha esaminato tutti i pazienti con una diagnosi di ORN afferiti al Centro regionale veneto per la diagnosi e la terapia delle patologie ossee radio-farmaco correlate dal 2010 al 2024, con l'obiettivo di studiare le potenzialità e i punti di debolezza di ognuna delle classificazioni, valutando altresì l'esito dei trattamenti eseguiti.

CAPITOLO 2

I TUMORI TESTA-COLLO

2.1 DEFINIZIONE

I tumori della testa e del collo sono un insieme eterogeneo di patologie neoplastiche maligne che insorgono nelle vie aero-digestive superiori. In questa definizione sono inclusi i tumori che si sviluppano nelle cavità nasali, nei seni paranasali, nella faringe (rinofaringe, orofaringe, ipofaringe), nella cavità orale, nelle ghiandole salivari (maggiori e minori) e nella laringe. Sono esclusi da questa classificazione i tumori della tiroide e della pelle. Nonostante non siano molto frequenti, la particolare sede anatomica di insorgenza determina spesso delle conseguenze dal punto di vista funzionale e sociale.(5)

2.2.1 Incidenza In Italia

L'incidenza del tumore testa-collo varia tra le aree geografiche, riflettendo generalmente la diversa epidemiologia dei fattori di rischio. In Italia nel 2022 si sono registrate circa 9.750 nuove diagnosi con una incidenza di 16 casi ogni 100.000 abitanti, risultando maggiormente colpiti gli uomini rispetto alle donne con un rapporto di circa 3:1 (uomini =7.050, 24,48/100.000; donne = 2.700, 8,9/100.000).(6)

2.2.2 Incidenza nella Regione del Veneto

La Regione del Veneto, assieme a Trentino Alto Adige e Friuli Venezia Giulia, vantano il triste primato delle regioni italiane con maggior incidenza per il tumore testa collo (**Tab. I**), con picchi di oltre 35 casi ogni 100.000 uomini. In Veneto si stimano circa 1237 nuovi casi (25/100.00) ogni anno: 923 uomini (38/100.000) e 314 donne (12/100.000).(7)

Tabella I: confronto tra incidenza dei tumori testa collo in Italia e in Veneto.

	Italia (2022)	Veneto (Stima RTV)
Nuovi casi M+F	9.750	1237
Incidenza (casi M+F /100.00)	16/100.000	25/100.00
Nuovi casi M	7.050	923
Incidenza (casi M /100.00)	24/100.000	38/100.000
Nuovi casi F	2.700	314
Incidenza (casi F /100.00)	8,9/100.000	12/100000

2.2.3 Incidenza per fasce d'età

L'incidenza non si distribuisce uniformemente in base all'età ma registra un picco nella fascia 50-69 anni dove i tumori cervico-facciali rappresentano la quinta patologia tumorale più frequente nella popolazione maschile. (Fig. 1)

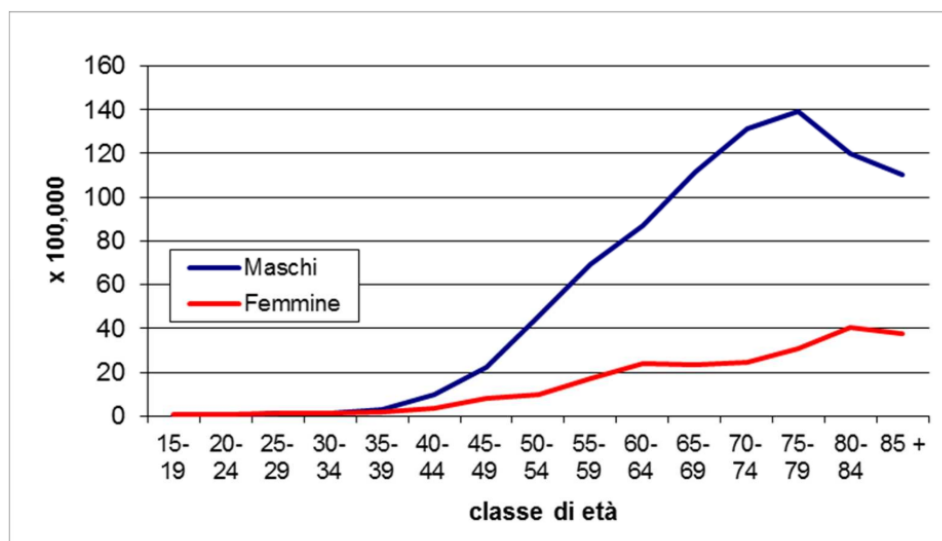


Figura 1: Incidenza per età tumori testa collo. Fonte: Registro Tumori del Veneto (RTV), 2016.

2.2.4 Prevalenza

I dati sulla prevalenza indicano che nel 2023 le persone viventi in Italia con una diagnosi di tumore della testa e del collo erano circa 57.900, ossia circa il 2% della popolazione (uomini = 36.100; donne = 21.800), rappresentando il 4,8% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Ciò conferma la tendenza a colpire maggiormente gli uomini rispetto alle donne (3,5 volte più alta nei maschi). In Veneto si registra una prevalenza di poco superiore (2,3%) con oltre 11.000 casi previsti con pregressa diagnosi di tumore.(6)

2.2.5 Sopravvivenza

Questa categoria di tumori rappresenta ancora una sfida sul versante della terapia e della guarigione, infatti nel 2022 sono stati stimati 3.800 decessi (2700 uomini; 1.100 donne). La sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi si attesta circa al 59% per gli uomini e al 62% nelle donne (Incidenza 2010-2014, follow-up 2018), mentre la probabilità di vivere ulteriori 4 anni dopo aver superato il primo anno dopo la diagnosi è del 72% negli uomini e del 76% nelle donne.

2.2.6 Sede di insorgenza

La frequenza di insorgenza di una patologia tumorale nel distretto cervico-facciale non è uniforme per tutte le sedi anatomiche (**Tab. II**): circa 3 neoplasie su 4 originano da laringe, cavità orale e orofaringe; il restante 25% insorge nelle altre sedi (labbra, ghiandole salivari, ipofaringe, cavità e seni paranasali, faringe e rinofaringe).

Tabella II: Nuovi casi all'anno per 100,000 abitanti e distribuzione % dei casi registrati dal RTV nel triennio 2007-2009.

Sede	Casi per 100,000 abitanti	%
Laringe	7.7	33%
Cavità orale	5.8	24%
Orofaringe	3.2	14%
(Base Lingua)	0.5	2%
Labbro	1.5	6%
Ghiandole salivari	1.4	6%
Ipofaringe	1.3	5%
Cavità e seni paranasali	1.2	5%
Faringe NAS	1.1	5%
Rinofaringe	0.4	2%
Testa collo	23.6	100%

2.3 FATTORI DI RISCHIO

Sin dalla metà del secolo scorso, si è individuata una correlazione tra fumo, alcol e l'insorgenza di tumori alle vie aero-digestive superiori. In particolare, il fumo di tabacco è correlato all'insorgenza di patologie oncologiche nella zona del labbro, della lingua, dell'ipofaringe e della laringe sovraglottica, in quanto sono aree che entrano in contatto con l'aria e con il fumo. Anche il consumo di tabacco tramite l'inalazione di polvere o la masticazione (smokeless tobacco) è un fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie. Attualmente non vi sono sufficienti evidenze se l'utilizzo di sigarette elettroniche possa rappresentare un fattore di rischio per i tumori testa-collo, in particolare per le neoplasie della cavità orale(8), tuttavia l'uso non può essere consigliato, in quanto espongono la mucosa orale e le vie respiratorie a sostanze potenzialmente cancerogene quali formaldeide e acetaldeide.(9)

L'alcol aumenta esponenzialmente con effetto moltiplicativo il rischio di insorgenza di una neoplasia se associato al consumo di tabacco. In particolare, l'alcol è maggiormente correlato con neoplasie nelle zone che entrano in contatto con il bolo, quali l'ipofaringe e l'epiglottide. Il rischio aumenta proporzionalmente alla quantità di alcol e al numero di sigarette consumate in un giorno(10)

L'infezione da Human Papilloma Virus (HPV), rappresenta un importante fattore eziologico, in particolare per l'insorgenza di tumori all'orofaringe e, in misura minore, anche alla cavità orale. Una recente metanalisi ha calcolato che in Europa, il 41,1% dei carcinomi squamocellulari dell'orofaringe potenzialmente non sarebbe insorto se non fosse stata presente l'infezione da HPV.(11)

Ulteriori fattori di rischio possono essere individuati nella prolungata esposizione solare (in particolare per le labbra), nella masticazione di foglie di Betel e di noci di areca. Attualmente, non ci sono chiare evidenze se l'inquinamento ambientale, le esposizioni professionali a solventi o polveri sottili (legno, cemento, ecc.) e i traumatismi della mucosa orale possano essere annoverati tra i fattori di rischio rilevanti per l'insorgenza di tumori della testa e del collo.

2.4 ISTOTIPO DEI TUMORI TESTA-COLLO

2.4.1 Carcinoma Squamo cellulare

Circa il 90% dei tumori delle vie aero-digestive superiori si formano a partire da una degenerazione in senso neoplastico dei cheratinociti della mucosa. Inizialmente, questa neoplasia si manifesta con lesioni precancerose quali: leucoplachia, leucoplachia proliferativa verrucosa (LPV), eritroplachia e cheilite solare attinica. Queste lesioni possono presentare un grado più o meno alto di displasia, fino a progredire in un carcinoma in situ. Il carcinoma squamocellulare tende a infiltrare i tessuti sottostanti e a dare metastasi linfonodali (specialmente nei linfonodi laterocervicali) o a distanza.(12)

2.4.2 Tumori delle ghiandole salivari

Le neoplasie maligne delle ghiandole salivari rappresentano il 5% di tutte le patologie oncologiche della testa e del collo, colpendo maggiormente la parotide nel 40-60% dei casi, la ghiandola mandibolare nel 10% dei casi e il restante 30-50% le ghiandole salivari minori(a), sviluppando tumori maligni quali: carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoido-cistico, adenocarcinoma a cellule aciniche o adenocarcinoma pleomorfo a baso grado.

2.4.3 Stadiazione TNM

La stadiazione dei tumori testa-collo si basa sul sistema di stadiazione TNM dove T (Tumor) indica la dimensione del tumore e l'invasione dei tessuti circostanti, N (linfoNodi) identifica se vi è stato un interessamento linfonodale e M (Metastasi) per le eventuali localizzazioni a distanza.

La diagnosi e il trattamento di queste neoplasie, oltre a eliminare la malattia primaria, è volto anche a scongiurare lo sviluppo di recidive o localizzazioni metacrone, esse rappresentano un concreto rischio considerando che i tumori della testa collo tendono a recidivare con percentuali variabili tra il 17 % e il 30%.(13)

2.5 TERAPIA

La terapia dei tumori della testa e del collo ha l'obiettivo di eradicare tutte le cellule tumorali che possano sviluppare recidive o metastasi. Le strategie per raggiungere questo obiettivo non sono univoche, ma dipendono dalla sede e dallo stadio della malattia. Può essere considerato l'approccio chirurgico, chemioterapico, radioterapico o una combinazione di tutti questi.

Negli stadi di malattia precoce (T1 o T2 N0), la terapia chirurgica radicale risulta generalmente sovrapponibile in termini di successo alla terapia chemio-radioterapica. In stadio avanzato, invece, la resezione chirurgica risulterebbe troppo aggressiva per la funzione dell'organo coinvolto; ne consegue che sia preferibile una terapia chemio-radioterapica o la combinazione di chemio-radioterapia e chirurgia. Fanno eccezione, ad esempio, i tumori della rinofaringe per i quali la radioterapia spesso rappresenta l'unica scelta terapeutica percorribile, oppure le neoplasie del cavo orale nelle quali è preferibile l'approccio chirurgico.

Il trattamento chirurgico può essere associato anche a svuotamenti laterocervicali mono o bilaterali a seconda dello stadio e dell'aggressività del tumore, al fine di scongiurare le possibili localizzazioni di malattia nei linfonodi regionali.(14)

2.6 LA RADIOTERAPIA

La radioterapia viene utilizzata nelle patologie tumorali della testa collo con l'intento di eradicare interamente tutte le cellule tumorali del distretto irradiato preservando il più possibile le strutture non affette dalla malattia. La radioterapia può essere radicale, adiuvante o neoadiuvante.

L'associazione tra trattamento chemioterapico e radioterapico è stata ampiamente studiata negli ultimi decenni dimostrando che la sopravvivenza a 5 e a 10 anni dei pazienti trattati con chemio-radioterapia è più alta rispettivamente del 6,5% a 5 anni e 3,6% a 10 anni, rispetto ai pazienti trattati con radioterapia esclusiva(15).

2.6.1 Radioterapia a fasci esterni (EBRT)

La radioterapia convenzionale consiste nell'irradiare il volume bersaglio dall'esterno tramite raggi di fotoni (raggi X). Il fascio di raggi X è ottenuto grazie ad un acceleratore lineare di particelle che, facendo collidere un fascio di elettroni su una barra di tungsteno, emette fotoni ad una specifica lunghezza d'onda. Il fascio prodotto viene fatto passare attraverso dei collimatori multilamellari che permettono la modulazione del fascio al fine di renderlo morfologicamente simile al target da colpire, preservando i tessuti sani. La medesima apparecchiatura è in grado di emettere direttamente un fascio di elettroni, utili soprattutto nel trattamento di alcune neoplasie superficiali.

2.6.2 Brachiterapia

La brachiterapia è una tecnica di radioterapia che consiste nell'inserire la sorgente di radiazione direttamente all'interno del tumore o nelle sue vicinanze attraverso tubi, semi, fili o aghi. Può essere temporanea o permanente. Nei tumori della testa e del collo, la brachiterapia viene utilizzata per neoplasie selezionate. Essa viene eseguita tramite l'inserimento di tubi plastici all'interno del tumore, che serviranno da 'scaffold'. All'interno di questi tubi, inizialmente, si inseriscono dei reperi radiopachi per eseguire una TC e programmare la dose da erogare, per poi porre delle sorgenti di Iridio 192 direttamente nella massa tumorale.

2.6.3 Adroterapia

L'adroterapia è una tecnica di radioterapia nella quale si impiegano delle particelle chiamate adroni, ossia particelle subatomiche formate da quark che accelerate e direzionate verso una sede di patologia neoplastica portano alla morte delle cellule target per ionizzazione delle molecole presenti al loro interno.

Le principali tipologie di adroterapia sono:

- **protoni:** hanno caratteristiche diverse rispetto i fotoni in quanto permettono una preservazione maggiore dei tessuti superficiali irradiati e un totale risparmio dei tessuti situati più profondamente;
- **neutroni:** hanno una deposizione esponenziale dell'energia simile agli elettroni ma posseggono un effetto biologico sulle cellule tumorali 3 volte maggiore, che può essere utilizzato nel trattamento dei tumori radioresistenti, tuttavia questo tipo di

radioterapia è caratterizzato dall'importante aggressività verso i tessuti sani che, a parità di dose radiante, ricevono il triplo della dose rispetto alla radioterapia con fotoni;

- **ioni:** possiedono una distribuzione dei raggi simile a quella dei protoni ma a seconda della molecola impiegata (elio, neon, carbonio) sono caratterizzati da una diversa efficacia biologica relativa.(16)

2.6.4 Frazionamento

La dose totale di radioterapia deve essere erogata in modo da essere la più efficace possibile ma con il minor rischio di complicanze e tossicità per il paziente, pertanto si definisce il frazionamento come dose radiante totale misurata in Gray (Gy) su numero di sedute di radioterapia. Attualmente il frazionamento convenzionale è pari a 1.8–2 Gy al giorno per 5 giorni a settimana(14).

2.6.5 Dose totale

La dose totale nei trattamenti radioterapici con intento radicale è 66–72 Gy con frazionamento convenzionale. Per quanto riguarda le stazioni linfonodali invece si distinguono:

- volumi a basso rischio, generalmente più ampi, che vengono irradiati con una dose non inferiore a 50–54 Gy;
- volumi ad alto rischio, più limitati, verso cui viene direzionata una dose di 60–66 Gy, sempre a frazionamento standard.

Se la radioterapia viene eseguita come trattamento adiuvante, il tempo tra chirurgia e trattamento radiante non deve essere inferiore a 6 settimane, salvo complicanze post-operatorie.

2.6.6 Tossicità

La radioterapia può dare degli effetti avversi nella sede di irradiazione acuti o cronici.

Tra i fenomeni di tossicità acuta si annoverano:

- radiodermite;
- mucosite;
- ulcerazioni del cavo orale;
- perdita del gusto (ageusia) che portano la conseguente odinofagia (o nei casi più gravi disfagia) e raucedine.

Tossicità cronica da radioterapia porta a conseguenze come:

- xerostomia dovuta all'alterazione delle ghiandole salivari che rende difficoltosa l'alimentazione e l'eloquio. Inoltre l'iposcialia rappresenta un fattore prognostico negativo per l'insorgenza di malattie infettive del cavo orale quali lesioni cariose e parodontopatia;
- fibrosi loco-regionale progressiva che si estende a cute, sottocute e muscoli andando ulteriormente ad alterare l'anatomia del distretto interessato e rendendo difficoltoso intervenire chirurgicamente, rendono necessario il ricorso in tal caso a lembi di ricostruzione;
- alterazione della struttura ossea, condizione predisponente per l'osteoradionecrosi.

CAPITOLO 3

L'OSTEORADIONECSI

3.1 DEFINIZIONE

L'osteoradionecri delle ossa facciali (ORN) è una complicanza relativa alla radioterapia descritta per la prima volta nel 1922 da Ragaud. Dopo più di un secolo, la definizione della malattia e i criteri diagnostici sono ancora oggetto di dibattito.

Agli albori dei trattamenti radioterapici per l'oncologia della testa e del collo, ci si accorse che il danno da raggi X poteva portare alla necrosi delle ossa facciali. Il primo a dare una definizione fu Ewing, che nel 1926 la descrisse come "osteite radiante", indicando con questo termine le alterazioni ossee osservate a seguito della radioterapia. Nel 1974, Guttenberg la definì "septic ORN", ossia osteoradionecri settica, in virtù del fatto che la malattia conclamata si manifesta con sintomi infettivi(17). inoltre, istologicamente si rinvenivano infiltrati batterici sulla superficie della necrosi che poi si estendevano alle porzioni più basali. Tuttavia, ci si accorse che questa definizione non comprendeva tutti quegli stadi di malattia privi di un'infezione attiva. Pertanto, Marx et al.(18) nel 1983 proposero la definizione di ORN intesa come un'esposizione ossea maggiore di un centimetro, che persiste per più di 6 mesi in un paziente che ha subito radioterapia. Formulando questa definizione, Marx osservava che la necrosi poteva avvenire anche in assenza di segni di infezione superficiale e interstiziale.

Nel 1987, uno studio di Epstein et al.(19) suggerì che l'ORN, oltre all'esposizione ossea, potesse manifestarsi anche con una fistola della mucosa orale e circostanzì il tempo minimo per la diagnosi a 3 mesi. Questa definizione fu confermata anche nel 1989 da Widmark et al. (20).

Nel 1997 Wong et al. (21) aggiunse alle definizioni precedentemente proposte il criterio di esclusione della malattia tumorale, definendo l'ORN come una necrosi ischemica radio-indotta, a lenta guarigione, di entità variabile che si verifica in assenza di necrosi locale dovuta al tumore primario, recidiva o malattia metastatica.

Attualmente la letteratura degli ultimi anni definisce l'osteoradionecrosi in presenza di questi fattori:

- esposizione di osso necrotico;
- ritardo di guarigione o una interruzione della copertura mucosa che persiste per un tempo di 3-6 mesi;
- pregressa radioterapia nella zona interessata da malattia;
- assenza di recidiva del tumore primario e/o secondarismi.(1,17)

Una diagnosi differenziale deve essere fatta con l'osteonecrosi dei mascellari farmaco-relata (MRONJ)(17).

3.1.1 Diagnosi e imaging radiologico

Il ruolo degli esami radiologici nella definizione e nella diagnosi di osteoradionecrosi è ancora oggetto di dibattito nella comunità scientifica. Alcuni autori come Sotre e Boysend(22) el 2000 definirono l'osteoradionecrosi esclusivamente in base a criteri radiologici. Tuttavia, la letteratura degli ultimi 20 anni ha propeso per una

definizione esclusivamente clinica(17). Nel maggio 2024 il ruolo dei segni radiologici di osteoradionecrosi è stato nuovamente preso in considerazione da Watson et al.(4) come criterio sufficiente alla diagnosi.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza di nuovi casi di osteoradionecrosi nei pazienti che hanno effettuato una radioterapia nel distretto testa-collo varia notevolmente, oscillando tra lo 0,4% e il 56%(17), tuttavia, grazie alla prevenzione e all'avvento delle nuove tecniche di radioterapia conformazionale, i nuovi casi sono progressivamente diminuiti. Gli ultimi studi pubblicati riportano infatti un tasso sempre più basso di ORN, con una media che si aggira intorno al 5%.(1)

L'ORN insorge più frequentemente in mandibola rispetto al mascellare superiore rappresentando circa l'80% dei casi(23), questo è dovuto sia a ragioni fisiopatologiche (il mascellare superiore è più riccamente vascolarizzata rispetto alla mandibola che è irrorata da un unico tronco vascolare) sia per il fatto che la mandibola è più frequentemente inclusa nei campi di irradiazione dei tumori testa-collo. Altre localizzazioni meno frequenti di osteoradionecrosi possono essere l'osso temporale (con il condotto uditivo esterno), l'osso zigomatico(24), la base del cranio(25) e l'osso ioide che può essere accompagnato da severe complicanze come la fistola faringocutanea.(26)

L'esordio di ORN avviene mediamente 55 a anni(17) mentre tempo medio di insorgenza della patologia varia tra i 2 e i 127 mesi dalla radioterapia con una media di 27 mesi(27). Una metanalisi di aprile 2024 calcola che la comparsa di osteoradionecrosi a seguito di una radioterapia per un carcinoma del cavo orale si attesta su una media di 31 mesi, con la maggior parte dei casi di necrosi che si manifestano a seguito di una radioterapia superiore a 50 Gy. (23)

3.3 MANIFESTAZIONE CLINICA

3.3.1 Mandibola

- fistola mucosa sondante osso;
- esposizione ossea in cavo orale (**Fig.4**);
- infezione associata o meno a suppurazione;
- alitosi;
- dolore.

Con il progredire della patologia e il coinvolgimento a tutto spessore dell'osso mandibolare si può verificare:

- sequestro osseo;
- fistola cutanea (**Fig. 2**);
- trisma, ascesso, flemmone;
- orostoma;
- frattura patologica;
- coinvolgimento del canale alveolare inferiore con conseguente sintomatologia neurologica come il segno di Vincent(17).



Fig. 2: *fistola cutanea per ORN mandibolare. (Immagine da Archivio centro regionale veneto per le patologie radio-farmaco indotte).*

3.3.2 Mascellare superiore

- esposizione ossea/ fistola sondante osso;
- infezione associata o meno a suppurazione;
- ascesso;
- sequestri ossei;
- fistola oro-sinusale, fistola oronasale;
- sinusite localizzata;
- coinvolgimento osso zigomatico(28).

3.3.3 Osso temporale e base del cranio

- otorragia, otorrea purulenta;
- fistola cutanea (**Fig. 3**)
- perdita dell'udito (può essere secondaria a otite dovuta a osteradionecrosi o una sequela della radioterapia);
- otalgia;
- acufene;
- mal di testa;
- paralisi dei nervi cranici;(25)
- infezioni cerebrali;
- liquorrea.



Figura 3 *fistola cutanea e otorrea per ORN della base del cranio. (Immagine da Archivio centro regionale veneto per le patologie radiofarmaco indotte).*



Figura 4 *esposizione ossea intraorale per ORN all'emimandibola sinistra con suppurazione. (Immagine da Archivio centro regionale veneto per le patologie radiofarmaco indotte).*

3.3.4 Presentazione clinica alla diagnosi

Al suo esordio, l'ORN si presenta con un quadro sintomatologico molto variabile in quanto strettamente legato ai fattori di rischio. Questo dato non è ampiamente descritto in letteratura non essendo molto rilevante al fine della diagnosi e terapia.

Uno studio retrospettivo decennale pubblicato nel 2021 riporta che l'ORN si manifesta più frequentemente con un'esposizione ossea all'interno del cavo orale, nel 26,3% dei casi.

Il 14,5% dei soggetti manifesta l'ORN tramite sintomi infettivi acuti come ascesso o cellulite. Nel 21% dei casi, invece, l'infezione cronicizza dando origine a tramiti fistolosi come fistola mucosa, fistola cutanea o orostoma.

I sequestri ossei sono presenti nel 13,2% dei casi, il dolore al il mascellare superiore nel 7,9%, le fratture patologiche nel 6,6%, il trisma nel 6,6 e l'avulsione dentale spontanea nel 3,9% dei pazienti.(29)

3.4 CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DELL'ORN

All'esame istopatologico, il sito irradiato presenta delle alterazioni rilevabili già nei primi sei mesi dalla radioterapia, in particolare sono rilevabili segni di arterite e infiammazione.

Le radiazioni tendono a danneggiare tutte le popolazioni cellulari esistenti; ciononostante, i campioni di tessuto osseo irradiato presentano una perdita cellulare maggiore rispetto ai tessuti molli: si rileva infatti l'assenza di normali cellule del midollo osseo come osteoblasti, osteociti, osteoclasti e cellule staminali con evidenza di spazi midollari vuoti e fibrosi diffusa (**Fig.5**).

Anche le strutture vascolari appaiono contenenti materiale fibroso, con conseguente obliterazione e necrosi vascolare anche anni dall'esposizione radiante. Il danno indotto dalle radiazioni inoltre rende evidente una generalizzata fibrosi tissutale (**Fig. 6**). (30,31)

Uno studio che paragona i reperti istopatologici tra l'osteonecrosi dei mascellari farmaco-relata (MRONJ), osteoradionecrosi (ORN) e osteomielite di origine infettiva (OM) rivela che a differenza delle altre condizioni, nell'ORN sono totalmente assenti gli osteoclasti; tuttavia, è impossibile distinguere e diagnosticare le tre malattie tramite l'esame istologico.(32)

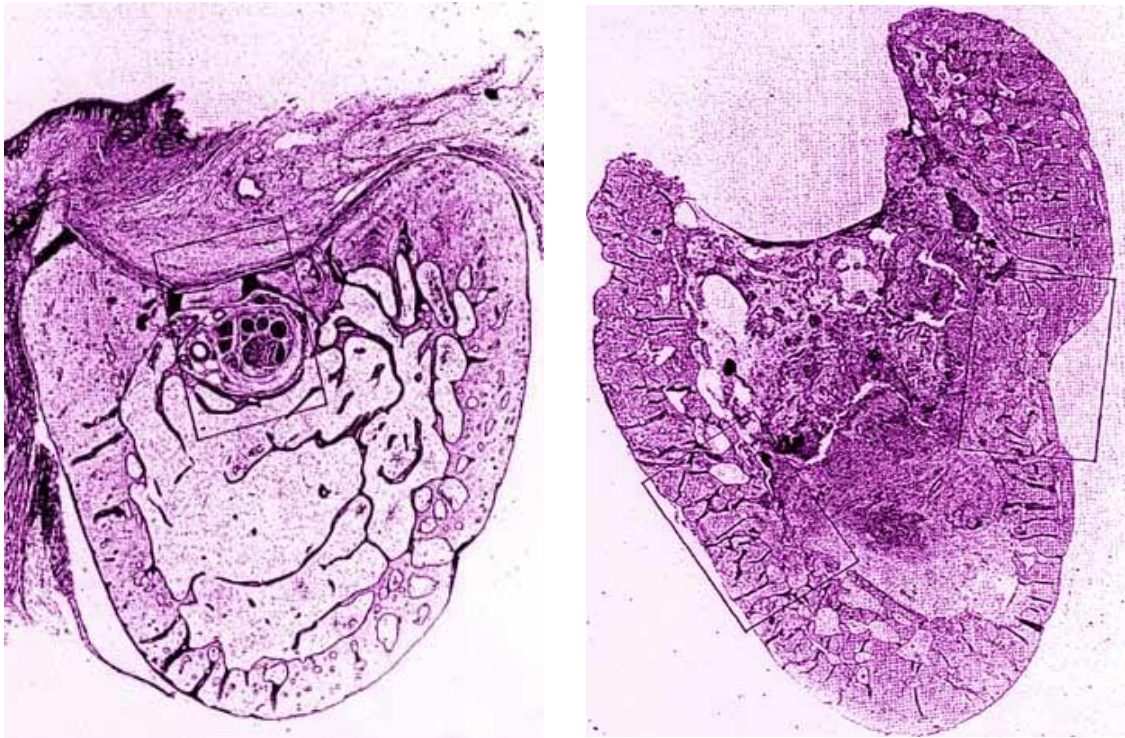


Figura 5: *sezione di osso mandibolare sano (SN) e affetto da ORN (DX).*

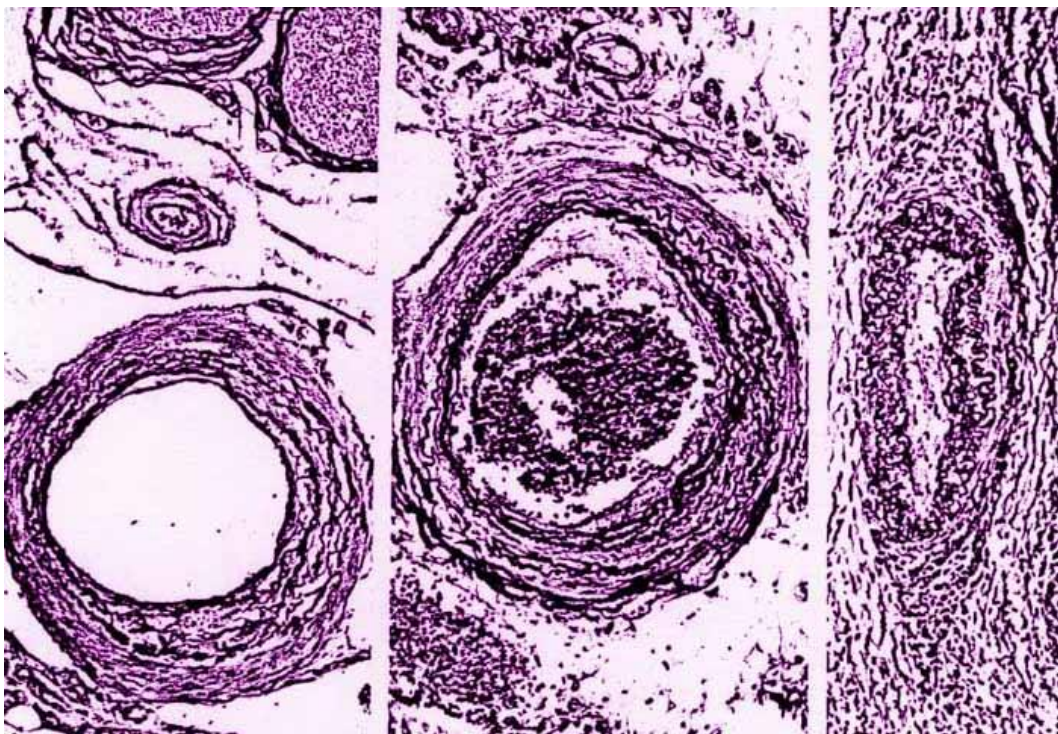


Figura 6. *Da sinistra: arteria alveolare inferiore sana, irradiata, affetta da ORN.*

3.5 EZIOPATOGESESI

L'eziopatogenesi dell'osteoradionecrosi è stata a lungo dibattuta negli ultimi 70 anni.

3.5.1 Teoria infettiva

La prima teoria sulla causa dell'osteoradionecrosi, proposta da Meyer nel 1958, il fattore eziologico per lo sviluppo della malattia risiedeva nei batteri della cavità orale che, a seguito di un trauma, andavano a invadere il tessuto osseo sottostante, il concetto si riassume nella triade: radiazioni-trauma-infezione.

3.5.2 Teoria ischemico-metabolica

Nel 1983 Marx osservò che la tipologia di infezione e le popolazioni batteriche che erano presenti nell'osteoradionecrosi erano molto diverse rispetto a quelle che si rinvenivano nell'osteomielite, pertanto suggerì che la causa principale per l'ORN non fosse un'infezione batterica, ma da ricercare piuttosto nel danno ipossico risultante da un insufficiente apporto sanguigno da parte del sistema vascolare (Fig. 7). Secondo questa teoria, la radioterapia provoca un'arterite che oblitera le arterie afferenti causando ipossia tissutale, ipocellularità e ipovascolarizzazione. Il tessuto interessato va incontro ad una necrosi spontanea a causa della struttura istologica compromessa o, a seguito di un trauma, non è più in grado di guarire adeguatamente.(33)

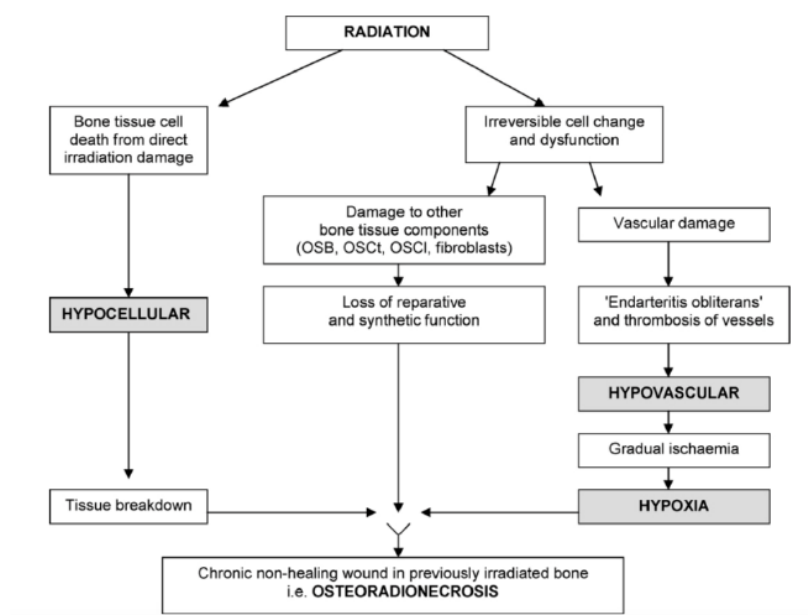


Figura 7.: *Schema riassuntivo della teoria ischemico-metabolica secondo Marx.*

3.5.3 Teoria delle alterazioni cellulari precoci

Nel 2004, Al-Nabas et al. hanno evidenziato un deterioramento dell'attività cellulare e del numero degli osteoblasti presenti nel tessuto osseo attraverso osservazioni condotte tramite scansioni con microscopia confocale a scansione laser, microscopia a campo oscuro e microscopia a campo oscuro con luce trasmessa. Secondo la teoria delle alterazioni cellulari precoci, l'eziopatogenesi dell'ORN risiede nel danno cellulare agli osteociti, ben prima che si verifichi il danno vascolare ipotizzato da Marx.(34)

3.5.4 Teoria fibro-atrofica

Nel 2004, grazie ai progressi della biologia cellulare, Delanian ha proposto la teoria fibro-atrofica, secondo la quale il fattore eziologico dell'osteoradionecrosi non è l'ipossia, bensì la proliferazione incontrollata di tessuto fibroso. Questo processo è descritto in 3 fasi:

1. Fase prefibrotica iniziale: la radioterapia danneggia direttamente e indirettamente le cellule endoteliali tramite i radicali liberi dell'ossigeno (ROS). Queste cellule danneggiate producono citochine chemotattiche che innescano una risposta infiammatoria acuta con un ulteriore rilascio di ROS da parte dei polimorfonucleati e di altri fagociti. Questo circolo vizioso porta alla distruzione delle cellule endoteliali e alla conseguente ischemia locale.
2. Fase produttiva: i radicali liberi dell'ossigeno favoriscono il rilascio di fattori pro-infiammatori come il fattore di necrosi tumorale (TNF- α), il fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF), le interleuchine 1, 4 e 6 (IL-1, IL-4 e IL-6) e il fattore di crescita tissutale (TGF-1) assieme con il fattore di crescita del tessuto connettivale. Tutti questi fattori inducono ad una incontrollata proliferazione fibroblastica con predominanza del fenotipo miofibroblastico (**Fig.8**). Queste cellule mostrano un alto tasso di replicazione e producono una matrice extracellulare disorganizzata, similmente a quanto si verifica in malattie come la fibrosi cistica e nella cirrosi epatica.

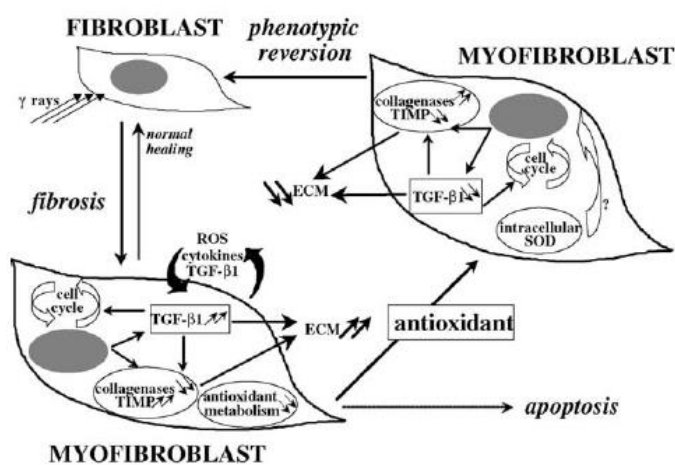


Figura 8: la fase produttiva

3. Fase fibroatrofica tardiva: il continuo rimodellamento tissutale e l'apoptosi dei miofibroblasti, anche dopo decenni dalla radioterapia, determinano un tessuto osseo ipocellularizzato, fibrotico e scarsamente vascolarizzato, quindi suscettibile a necrosi e infezioni (Fig.9).(35)

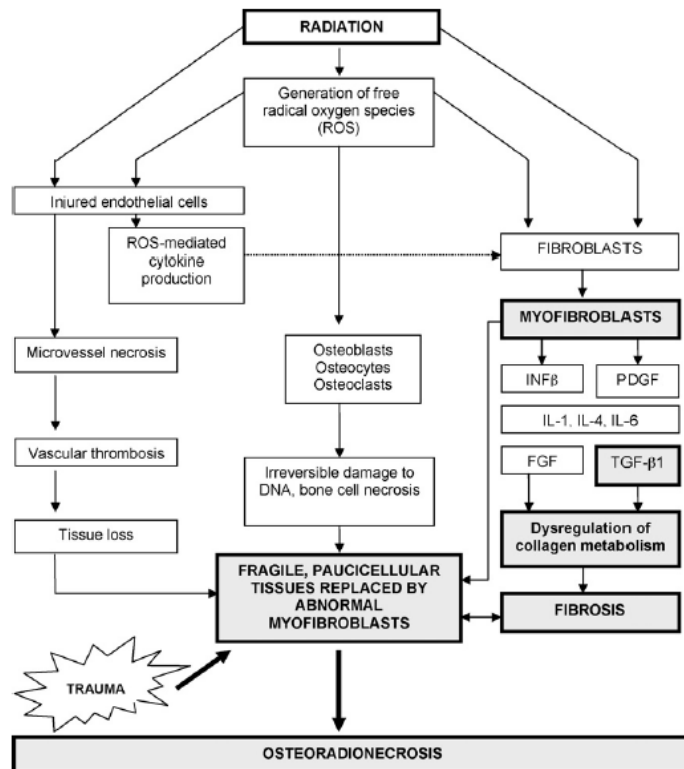


Figura 9.: *schema riassuntivo della terapia fibro-atrofica di Delanian*

3.6 FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI ORN

3.6.1 Fattori legati ai trattamenti

Radioterapia

Il trattamento radioterapico influisce primariamente sul rischio di ORN in quanto rappresenta la noxa patogena primitiva. Per quanto riguarda la tipologia di radioterapia i miglioramenti nella tecnica di somministrazione della terapia con 3DCRT (radioterapia conformazionale tridimensionale) e IMRT (radioterapia ad intensità modulata), hanno significativamente ridotto l'incidenza di ORN. La radioterapia con Adroni (protoni, ioni carbonio etc) offre speranze per ulteriori riduzioni dell'incidenza di ORN grazie all'efficacia e alla specificità sul volume da trattare. Attualmente non sono disponibili dati sufficienti per confrontare l'efficacia della radioterapia con adroni con quella dell'IMRT.(31)

Diversi studi hanno cercato di stabilire una dose radiante di riferimento da considerare come cutoff per lo sviluppo di ORN. Gli ultimi studi in letteratura che fanno riferimento ai tumori della testa e del collo riportano:

- Kubota et al. (2021): la dose radiante somministrata in un'area ad alto rischio > 60 Gy, è più del 14% del totale volume irradiato ($V_{60} \geq 14\%$)(27)
- De Felice et al.(2016): la media di dose somministrata nei diversi campi è superiore a 57,6 Gy e la dose massima somministrata è maggiore di 65 Gy ($D_{mean} > 57.6$ Gy, $D_{2\%} > 65$) (36)

- Van Dijk et al (2021): più del 30% della mandibola riceve una dose ≥ 35 Gy ($D_{30\%} > 35$ Gy), per un rischio di ORN superiore al 95% (37)
- Aarup-Kristensen et al. (2021): metà del volume irradiato riceve una dose >37 Gy ($D_{\text{mean}} > 37$ Gy) (38)
- DeLuke et al. (2022): il rischio di sviluppare osteonecrosi è proporzionale al volume (in cm^3) che riceve una dose di 50 Gy (V_{50}) e di 65 Gy (V_{65}) (39).

Tutti gli studi riportano parametri dosimetrici diversi rendendo i dati poco paragonabili, inoltre non tengono in considerazione la dose erogata per frazione e il tempo intercorso tra una frazione e l'altra.(40) Nuovi studi dovranno essere condotti per determinare una specifica dose soglia predittiva per lo sviluppo di radionecrosi.(31)

Chirurgia:

Anche le procedure di chirurgia orale sono da considerare come dei fattori di rischio:

- Operazione sulla patologia tumorale prima della radioterapia: è fondamentale che il sito chirurgico della patologia primaria non presenti complicanze prima di iniziare la radioterapia.(14)
- Chirurgia dento-alveolare dopo la radioterapia: non vi è consenso sul miglior intervallo di tempo tra la fine della radioterapia e la chirurgia orale (estrazioni, manipolazione dell'osso alveolare) per ridurre il rischio di ORN. Ad esempio, nel 1987, Marx e Johnson ipotizzavano un periodo di sicurezza da uno a sei mesi dopo la radioterapia poiché l'effetto ipossico è ancora trascurabile, evitando così il rischio di ORN. Altri autori come Nabil e Samman nel 2011 in una revisione

sistematica hanno riportato tassi di incidenza di ORN a seguito di interventi di chirurgia orale post radioterapia del 7,5% entro il primo anno, 22,6% tra i due e i cinque anni e 17% oltre i cinque anni. Le manovre di chirurgia orale rappresentano per tutta la vita del paziente un fattore di rischio per lo sviluppo di ORN, tuttavia le estrazioni eseguite in campi non irradiati non sono a rischio per lo sviluppo della patologia.

- Chirurgia implantare: il posizionamento degli impianti dovrebbe essere riservato solo a casi accuratamente selezionati, con un consenso informato specifico per il paziente, dopo consultazione con un oncologo radioterapista. (41)

3.6.2 Fattori di rischio legati al paziente

Locali:

- il fumo di sigaretta, a causa dell'imponente quantità di sostanze nocive che contiene, aumenta la vasocostrizione, crea un insulto alle mucose e ne rallenta la guarigione;
- consumo di alcol;
- infezioni nella cavità orale e scarsa igiene;
- malattia parodontale (42);
- protesi incongrue che creano un trauma sulla mucosa;
- condizioni anatomiche come torus palatino, esostosi, cresta miloioidea.

Sistemici:

- età superiore ai 55 anni(17);
- il diabete mellito di tipo 2 (DM2) ha un effetto negativo sul sistema cardiovascolare e immunitario. È stato dimostrato che

il DM2 predispone i pazienti a malattie vascolari periferiche e microangiopatie, causando un apporto sanguigno compromesso che è dannoso per la guarigione delle ferite. Gli effetti del DM2 sono ulteriormente amplificati dalla chirurgia e dalla radioterapia;(43)

- malattie autoimmuni del tessuto connettivo (vascular collagen disease).

3.6.3 Variabili legate al tumore

- dimensione della neoplasia;
- sede anatomica;
- coinvolgimento tumorale dell'osso.

3.7 FATTORI SCATENANTI

Uno studio del 2020 effettuato sulla popolazione Taiwanese affetta da ORN tra il 2000 e il 2013 (52 pazienti), ha osservato che l'incidenza di ORN aumenta gradualmente dopo il primo anno post-RT, raggiungendo il picco quattro anni post-RT (44). Tuttavia vi sono casi riportati anche casi ORN anche a 30 anni dopo la conclusione della radioterapia, indicando che il rischio di sviluppare l'ORN persiste per tutta la vita del paziente irradiato (32). Le principali cause scatenanti sono:

- estrazioni dentarie;
- malattia parodontale, con conseguente mobilità dentaria e avulsione spontanea di un elemento dentario;
- perimplantite;
- decubito protesico;
- fattori non noti: già nel 1983 Marx ipotizzava che l'osteoradionecrosi poteva insorgere spontaneamente senza un apparente fattore scatenante.(33)

3.8 PREVENZIONE ALL'ORN

3.8.1 Estrazioni dentarie pre-RT

Eeguire le estrazioni dei denti compromessi prima della radioterapia evita che queste rappresentino un fattore di rischio dopo aver eseguito il trattamento, pertanto una valutazione della salute del cavo orale prima della RT è cruciale per scongiurare l'insorgenza dell'ORN. Le linee guida attuali raccomandano un controllo dentale completo prima della RT, con estrazioni dentali effettuate almeno 7-14 giorni prima della RT per ridurre il rischio di ORN.(45)

3.8.2 Protesi dentarie

Dopo la RT, le protesi rimovibili tradizionali dovrebbero essere la prima scelta, mentre si consiglia grande cautela nel posizionamento degli impianti dentali a causa delle complessità anatomiche e del rischio di ORN che persiste per tutta la vita.

3.8.3 Estrazioni post-RT

Come esposto in precedenza, le manovre di chirurgia dento-alveolare post-RT costituiscono un fattore di rischio per lo sviluppo di ORN. Eeguire estrazioni favorendo la guarigione di prima intenzione allestendo un lembo mucoperiostale di scorrimento non migliora l'incidenza di ORN dopo un'estrazione dentaria in un paziente irradiato. Lo stiramento dei tessuti infatti danneggia ulteriormente la rete vascolare già compromessa non portando un significativo miglioramento nella guarigione(46).

Al fine di scongiurare l'ORN dopo un'estrazione dentaria sono state proposte alcune strategie preventive che includono l'uso di antibiotici, l'ossigenoterapia iperbarica (HBO) e la combinazione di

pentossifillina e tocoferolo (protocollo PENTO), ma ad oggi manca uno standard di cura stabilito.

3.8.4 Ossigenoterapia iperbarica

L'ossigenoterapia iperbarica (HBO) promuove l'angiogenesi, favorisce la proliferazione di osteoblasti e fibroblasti e aumenta la produzione di collagene. È stata utilizzata sia come strategia preventiva nella chirurgia orale dei pazienti irradiati, sia come terapia per l'osteoradionecrosi (ORN). Tuttavia, recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato che l'HBO risulta irrilevante nella prevenzione e nella terapia dell'ORN. Inoltre, le difficoltà per il paziente ad accedere a tale terapia (costi, controindicazioni, elevato numero di sessioni da effettuare) rendono questo approccio poco raccomandato.

3.8.5 Protocollo PENTO

Il protocollo PENTO è una strategia preventiva di tipo farmacologico che prevede la somministrazione di pentossifillina (un derivato xantinico che migliora la vasodilatazione periferica (47)) e tocoferolo (un composto metilato fenolico appartenente al gruppo della vitamina E, che funge da antiossidante). Il razionale di questa terapia trova fondamento nella teoria fibro-atrofica dell'osteoradionecrosi (ORN). Pertanto, migliorando la circolazione sanguigna e diminuendo i fattori dell'infiammazione locali, si dovrebbe prevenire la complicità dell'ORN. Il protocollo PENTO è utilizzato anche come prevenzione secondaria nell'ORN conclamata per favorire la formazione del sequestro osseo o facilitare le manovre chirurgiche di sequestrectomia.

Sebbene gli studi finora condotti abbiano prodotto risultati interessanti, non costituiscono un'evidenza che il protocollo PENTO

possa essere una misura efficace per prevenire e controllare l'ORN a causa del setting disomogeneo degli studi.(45)

Attualmente, sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio i fattori di rischio per l'insorgenza di ORN e per valutare l'efficacia delle strategie preventive(45).

3.9 IMAGING RADIOLOGICO

3.9.1 Ortopantomografia delle arcate dentarie

L'ortopantomografia delle arcate dentarie (OPT) è un esame tomografico bidimensionale, che rappresenta l'esame di primo livello per le cure odontoiatriche. In un paziente con sintomi di osteoradionecrosi (ORN), all'OPT possono essere osservate (Fig.10):

- alterazioni litiche dell'osso;
- persistenza di un alveolo post-estrattivo;
- sequestri ossei;
- frattura patologica.

In presenza di sintomi clinici è necessaria l'esecuzione di un imaging radiologico tridimensionale



Figura 10: *OPT di un paziente affetto da ORN mandibolare bilaterale, è visibile: osteolisi, osteosclerosi e frattura mandibolare.*

3.9.2 Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC), a differenza dell'OPT, permette di valutare meglio l'estensione della perdita ossea e il coinvolgimento delle strutture adiacenti. Inoltre, tramite la TC è possibile visualizzare con più chiarezza le modificazioni architetturali delle trabecole ossee e il periostio. Nell'analisi di una TC, è possibile anche, identificare la sede della patologia confrontandola immediatamente con una porzione di tessuto osseo sano visibile (molto spesso il controlaterale) sfruttando altresì ricostruzioni tridimensionali (Fig. 11).

Le TC possono essere eseguite tramite due modalità di acquisizione: la TC multislice (detta "tradizionale") e la TC a fascio conico (CBCT). Entrambe sono valide nella visualizzazione del tessuto osseo; tuttavia, la CBCT fornisce immagini di minor qualità dei tessuti molli. Se il paziente dovrà affrontare un trattamento chirurgico ricostruttivo per trattare l'ORN, è conveniente optare per una TC multislice.



Figura 11: *ricostruzione tridimensionale ottenuta tramite una TC multislice in un paziente affetto da ORN nella zona del ramo mandibolare.*

Alla TC si possono evidenziare alterazioni come (Fig.12):

- persistenza di un alveolo post-estrattivo;
- osteolisi;
- interruzione corticale;
- inspessimento trabecolare con aspetto a “vetro smerigliato”;
- osteosclerosi;
- reazione periostale;
- frattura patologica.



Figura 12: Sezione assiale ottenuta attraverso una TC multislice, alla quale si evidenziano i segni di *ORN mandibolare bilaterale* (si noti al terzo quadrante interruzione corticale, osteolisi e la formazione di sequestri; al quarto quadrante inspessimento trabecolare e osteosclerosi).

3.9.3 Risonanza magnetica

L'imaging con risonanza magnetica (RM) può mostrare precocemente i cambiamenti indotti dall'ORN nel midollo osseo, prima della sua manifestazione clinica. Questo viene rilevato come una riduzione dell'intensità del segnale del midollo osseo nelle immagini pesate in T1 e come un aumento dell'intensità del segnale midollare nelle immagini pesate in T2. L'imaging RM evidenzia anche erosioni corticali e cambiamenti nei tessuti molli adiacenti, soprattutto di natura infiammatoria (apparendo iperintensi). Tuttavia, poiché la maggior parte degli obiettivi diagnostici vengono raggiunti con l'imaging CBCT o MDCT, l'applicazione dell'imaging RM nella routine diagnostica dell'ORN è limitata.(48)

Sebbene gli esami radiologici sopra menzionati siano proposti per l'approfondimento dell'osteoradionecrosi (ORN) rilevata clinicamente, ci sono poche evidenze che suggeriscano che sulla base dell'imaging si possa formulare una diagnosi radiografica definitiva dell'ORN senza alterazioni dei tessuti duri e molli rilevati all'esame clinico.

Owosho et al. nel 2017, descrissero che solo 8 su 44 casi di ORN sviluppatasi dopo la radioterapia eseguita per un tumore della testa e del collo, sono stati rilevati con imaging in assenza di osso esposto.(6) Una revisione sistematica del 2017 riporta altresì che nelle fasi iniziali dell'ORN non sarebbero evidenti alterazioni radiologiche.(17)

3.10 LOCALIZZAZIONE ORN MANDIBOLARE

In uno studio di Dumoulin (2021) si evidenzia che circa 2 casi su 3 di ORN mandibolare si manifestano nel corpo mandibolare. In un caso su 3 si manifesta invece o nella zona del ramo o della sinfisi(29)

Al fine di classificare la localizzazione e il coinvolgimento in particolare della mandibola, è possibile utilizzare la classificazione di Jewer del 1989:(49)

- H: "head of the condyle", difetto del segmento laterale, a partire dal condilo di qualsiasi lunghezza;
- L: "lateral defect", difetto di ramo e corpo mandibolare ad esclusione del condilo;
- C: "central defect", difetto che coinvolge la porzione anteriore della mandibola ovvero la zona intercanina.

Combinando i vari difetti si definiscono in tutto 8 classi (**fig.13**). Le classi H e L possono avere un'estensione variabile del ramo e del corpo e non sono presenti sottoclassi. Le classi H e L possono anche superare la linea mediana, tuttavia qualora non raggiungessero il canino controlaterale, non sono considerabili come difetto combinato HC o LC.

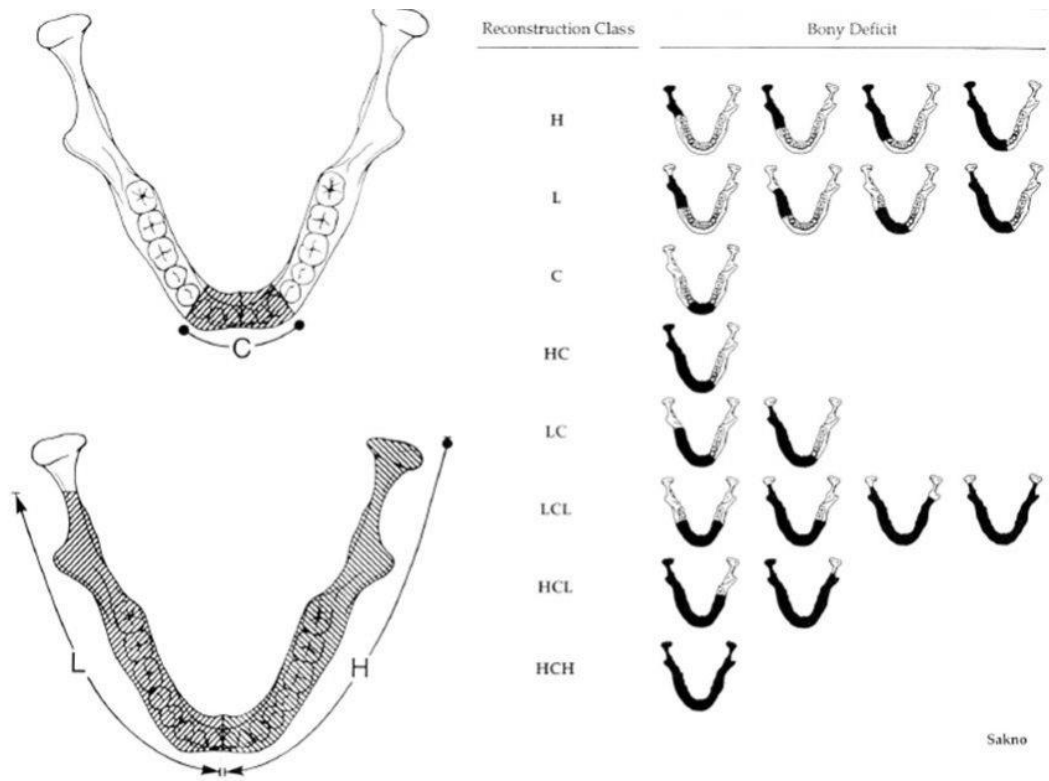


Figura 13: la classificazione del coinvolgimento mandibolare secondo Jewer.

3.11 CLASSIFICAZIONE DELL'ORN

Numerosi autori hanno tentato nel corso degli anni di creare una classificazione che permettesse di descrivere e stadiare l'ORN tuttavia il limite principale nella definizione di una classificazione efficace e riconosciuta è la patogenesi della malattia ancora oggi non del tutto chiara. Inoltre essendo l'ORN mandibolare maggiormente frequente, molte classificazioni proposte considerano esclusivamente l'ORN della mandibola.

3.11.1 Marx et al, 1983

Nel 1983 a Marx propose una classificazione basata sulla responsività della patologia ad un protocollo di terapia basato sull'ossigenoterapia iperbarica (HBO) (100% di ossigeno respirato da una face mask; compressione della camera a 2.4 atmosfere (atm); erogazione di ossigeno per 90 minuti, una volta al giorno, cinque giorni alla settimana).

- stadio I il paziente è responsivo a 30 sedute di HBO, al termine delle quali, il paziente conclude la terapia con altre 30 sedute. Se non viene riscontrato alcun miglioramento clinico, si identifica il paziente come non responsivo (stadio II);
- stadio II: a malattia non risponde all'HBO e richiede sequestrectomia e curettage del processo alveolare affetto, con chiusura della mucosa per prima intenzione, seguita da 60 sedute di ossigeno-terapia iperbarica. Se non si verifica una guarigione del sito, il paziente entra in stadio III;

- stadio III: paziente che tra i sintomi iniziali presenta frattura patologica, fistola oro-cutanea o evidenza radiografica di riassorbimento osseo a tutto spessore: vengono subito effettuate 30 sedute di HBO, successivamente viene effettuata una resezione dell'osso, i cui margini di resezione sono stabiliti in sede di intervento e viene effettuata una chiusura mucosa per prima intenzione con l'ausilio di lembi liberi. Le sedute di ossigeno-terapia iperbarica vengono continuate fino all'ottenimento di una completa guarigione mucosa o fino alle 60 sedute (19).

3.11.2 Coffin et al, 1983

Quasi contemporaneamente Coffin distinse due gruppi per classificare l'ORN:

- minore: una serie di piccoli sequestri ossei che si separano spontaneamente dopo periodi variabili di settimane o mesi. Queste aree non possono essere rilevate radiologicamente;
- maggiore: la necrosi coinvolge l'intero spessore della mandibola o è presente una frattura mandibolare. L'ORN è chiaramente visibile radiologicamente.

Questa classificazione seppur semplice, descrive la malattia in due gradi di severità prendendo in considerazione rilievi clinici e radiologici. È applicabile solo sull'ORN mandibolare.(50)

3.11.3 Morton ME, Simpson W, 1986

- minore: ulcerazione, esposizione ossea e storia di sequestri spontanei di piccole spicole ossee;
- media: esposizione ossea e piccoli sequestri limitati che guariscono spontaneamente con trattamento conservativo entro 6-12 mesi;
- maggiore: aree estese di osso esposto, con formazione di grandi sequestri, possibile frattura mandibolare. Questi casi spesso richiedono un trattamento resettivo.

Questa classificazione unisce riscontri clinici, mettendoli in relazione con un possibile trattamento, pone diagnosi di ORN anche con esposizioni che permangono meno di 6 mesi e che vanno incontro ad auto risoluzione. È utilizzabile solo per l'ORN mandibolare.(51)

3.11.4 Epstein et al,1987

Nel 1987 Epstein et. al proposero una classificazione in tre stadi distinti in base alla prognosi dell'ORN:

- stadio I: malattia in guarigione;
- stadio II: malattia cronica non aggressiva;
- stadio III: malattia in progressione.

Questi tre stadi possono presentarsi con o senza frattura patologica.(52)

3.11.5 "Radiation Therapy Oncology Group" (RTOG) e "European organization for research and treatment of cancer" (EORTC), 1995

Questa classificazione è stata proposta da un gruppo di oncologi radioterapisti per classificare le alterazioni radiografiche e cliniche

dopo aver eseguito una radioterapia, tuttavia classifica la presenza di ORN solo allo stadio IV. È valida per sia per il mascellare inferiore che per il superiore:

- stadio 0: nessuna alterazione rispetto il processo basale;
- stadio I: asintomatico; nessun ritardo della crescita; densità ossea ridotta;
- stadio II: dolore moderato o sensibilità; ritardo della crescita; sclerosi ossea irregolare;
- stadio III: dolore o sensibilità grave; arresto completo della crescita ossea; sclerosi ossea densa;
- stadio IV: necrosi/frattura spontanea.(53)

3.11.6 Glanzmann and Gratz, 1995

Glanzmann e Gratz classificano l'ORN in 5 stadi, validi solo per l'ORN mandibolare, si basa su criteri clinici e per gli stadi III e IV sulla risposta alla terapia chirurgica.

- stadio I: esposizione ossea che persiste per più di 3 mesi, senza segni di infezione;
- stadio II: esposizione ossea con segni di infezione o sequestri ossei;
- stadio III: necrosi ossea trattata con successo tramite una resezione mandibolare;
- stadio IV: necrosi ossea trattata senza successo tramite una resezione mandibolare;
- stadio V: decesso per ORN.(54)

3.11.7 Clayman, 1997

Clayman classifica l'ORN in due gruppi:

- tipo 1: osteolisi presente sotto una mucosa intatta;
- tipo 2: esposizione ossea, contaminazione dell'osso tramite la saliva.

Questa classificazione può essere valida anche per il mascellare superiore, prende in considerazione come primo stadio di ORN anche laddove ci siano esclusivamente segni radiologici di patologia, Non classifica tuttavia gli stadi più gravi con sintomi come la frattura.(55)

3.11.8 Late Effects Normal Tissue / Subjective, Objective, Management, and Analytic (LENT SOMA), 1997

Le tabelle LENT SOMA sono utilizzate per classificare e valutare gli effetti tardivi delle radiazioni sui tessuti. Per quanto riguarda le alterazioni ossee e la necrosi individuano 4 classi:

- tipo 1: ORN non rilevabile clinicamente, alterazioni radiografiche dubbie o assenti;
- tipo2: esposizione ossea ≤ 2 cm, ispessimento trabecolare rilevabile all'esame radiologico, trattamento con antibioticoterapia;
- tipo 3: esposizione ossea > 2 cm o sequestro osseo, trattamento con osteoplastica o HBO;
- tipo4: frattura mandibolare, trattamento con intervento chirurgico o resezione.

Questa classificazione, applicabile solo per l'ORN mandibolare, prende in considerazione criteri clinici e radiologici, consigliando contestualmente dei trattamenti, tuttavia, considera i rilievi radiologici solo nello stadio I e II e pone la diagnosi di ORN di grado I in assenza di manifestazione clinica e con segni radiologici dubbi.(56)

3.11.9 Støre e Boysen, 2000

La classificazione di Støre e Boysen Descrive L'ORN in 4 stadi:

- stadio 0: solo difetti della mucosa (senza evidenza radiografica);
- stadio I: evidenza radiologica di ORN con mucosa intatta;
- stadio II: esposizione ossea e riscontro di segni radiologici di ORN;
- stadio III: osso esposto, evidenza radiologica di ORN, fistola extra orale e infezione.

Questa classificazione valida per tutte entrambi i mascellari, pone il criterio radiologico come sufficiente per la diagnosi di ORN, indicando lo stadio I di malattia in base solo ad alterazioni radiografiche.(22)

3.11.10 Schwartz e Kagan, 2002

Questa classificazione descrive L'ORN mandibolare in 3 stadi esclusivamente con criteri clinici senza prendere in considerazione i criteri radiologici:

- stadio I: coinvolgimento superficiale della mandibola, l'ulcerazione dei tessuti molli è minima, solo l'osso corticale esposto è necrotico;

- stadio II: coinvolgimento localizzato della corticale mandibolare e della midollare sottostante;
 - IIa: minima ulcerazione dei tessuti molli;
 - IIb: necrosi dei tessuti molli, inclusa la formazione di fistola oro-cutanea;
- stadio III: è coinvolto un segmento osseo a tutto spessore, fino al processo basale. Può verificarsi una frattura patologica;
 - IIIa: minima ulcerazione dei tessuti molli;
 - IIIb: necrosi dei tessuti molli, inclusa la formazione di fistola oro-cutanea.(57)

3.11.11 Notani et al, 2003

La classificazione di Notani et al. classifica l'ORN mandibolare in 3 gradi:

- grado I: segni radiologici di ORN confinati al processo alveolare;
- grado II: presenza di segni radiologici di ORN al di sopra del canale alveolare;
- grado III: segni radiologici di ORN a tutto spessore o frattura mandibolare o fistola cutanea.

Notani et al, propongono una diagnosi di ORN effettuata su criteri clinici e radiologici, classificandola in base all'estensione radiologica della necrosi, prendendo come riferimento il canale alveolare inferiore. Nel grado terzo compaiono classificati anche due segni clinici gravi: la frattura mandibolare e la fistola cutanea. (2)

3.11.12 Tsai et al, 2013

L'ORN è stata classificata in 4 gradi sulla base del trattamento richiesto, senza fare riferimento a criteri clinici e radiologici:

- grado 1: minima esposizione ossea, necessità di un trattamento conservativo;
- grado 2: necessità di un debridement minore;
- grado 3: necessità di ossigenoterapia iperbarica;
- grado 4: necessità di chirurgia maggiore.(58)

3.11.13 Karagozoglu et al, 2014

Questa classificazione descrive l'ORN in 4 stadi:

- stadio 0: Esposizione ossea mandibolare per meno di un mese, nessuna alterazione rilevabile all'RX OPT e endorale periapicale;
- stadio I: Esposizione ossea mandibolare per almeno un mese; nessuna alterazione rilevabile all'RX OPT o endorale periapicale;
 - I A asintomatico: ad esempio senza dolore o presenza di fistole cutanee;
 - I B sintomatico: ad esempio con dolore o presenza di fistole cutanee;
- stadio II: Esposizione ossea mandibolare per almeno un mese; alterazioni evidenti all'RX OPT o endorale periapicale ma senza coinvolgimento del bordo inferiore della mandibola;
 - II A asintomatico: ad esempio senza dolore o presenza di fistole cutanee);
 - II B sintomatico: ad esempio con dolore o presenza di fistole cutanee;

- stadio III: Esposizione ossea mandibolare per almeno un mese, alterazioni evidenti all’RX OPT o endorale periapicale con coinvolgimento del bordo inferiore della mandibola, indipendentemente da altri segni e sintomi.

Nota: In caso di dubbio sulla presenza e/o l'estensione del coinvolgimento osseo radiologico, dovrebbe essere assegnato lo stadio inferiore.

Questa classificazione si basa su criteri clinici e radiologici per descrivere l’ORN mandibolare. Per quanto riguarda i segni radiologici fa riferimento solo a radiografie bidimensionali (RX OPT o RX endorale periapicale), anche nello stadio 3 dove diventa difficile visualizzare il processo basale della mandibola tramite un’RX endorale.(59)

3.11.14 Lyons et al, 2014

La classificazione di Lyons et al., permette di descrivere l’ORN mandibolare in quattro stadi attraverso sintomatologia del paziente e l’esame clinico. L’esame radiologico viene utilizzato esclusivamente per misurare l’estensione dell’ORN:

- stadio 1: <2,5 cm di osso interessato (danneggiato o esposto); assenza di sintomi; è indicato esclusivamente il trattamento medico;
- stadio 2: >2,5 cm di osso interessato, inclusa frattura patologica o coinvolgimento del nervo dentale inferiore, o entrambi, in assenza di sintomi; è indicato esclusivamente il trattamento medico, a meno che non vi sia un ascesso odontogeno o un sequestro osseo;

- stadio 3: >2,5 cm di osso interessato, senza altre manifestazioni di ORN, il paziente è sintomatico nonostante il trattamento medico; è consigliata la sequestrectomia o il debridement dell'ORN e chiusura per prima intenzione con lembo pedunculato locale;
- stadio 4: >2,5 cm di osso interessato; frattura patologica, coinvolgimento del nervo alveolare inferiore o fistola oro-cutanea o una combinazione di questi; è consigliato il trattamento con lembo libero se le condizioni generali del paziente lo permettono.(60)

3.11.15 He et al, 2015

Questa classificazione si basa su criteri radiologici "bone Necrosis" (B) e su criteri clinici "mucosa and skin integrity" (S). Quello radiologico, da solo, è sufficiente per la diagnosi di ORN mandibolare:

- stadio 0:
 - B0S0: nessun segno clinico evidente, oppure è apprezzabile esclusivamente l'osteolisi alla radiografia; tuttavia, il paziente lamenta di sintomi tipici correlati all'ORN (esposizione ossea o dolore);
- stadio I:
 - B1S0: radiograficamente il diametro massimo della lesione è <2 cm e non vi è alcun difetto della mucosa o della pelle;
 - B1S1: radiograficamente il diametro massimo della lesione è <2 cm e vi è solo un difetto della mucosa intra orale o una fistola cutanea esterna;

- B1S2: radiograficamente il diametro massimo della lesione è <2 cm e vi è un difetto che attraversa la mucosa e la cute;
- stadio II:
 - B2S0: radiograficamente il diametro massimo della lesione è >2 cm e non vi è alcun difetto della mucosa o della pelle;
 - B2S1: radiograficamente il diametro massimo della lesione è >2 cm e vi è solo un difetto della mucosa intraorale o una fistola cutanea esterna;
 - B2S2: radiograficamente il diametro massimo della lesione è >2 cm e vi è un difetto che attraversa la mucosa e la cute;
- stadio III:
 - B3S0: radiograficamente si identifica una frattura patologica e non vi è alcun difetto della mucosa o della pelle;
 - B3S1: radiograficamente si identifica una frattura patologica ed è presente un difetto della mucosa intraorale o una fistola cutanea;
 - B3S2: radiograficamente si identifica una frattura patologica e vi è un difetto che attraversa la mucosa e la cute.(61)

3.11.16 Caparrotti et al, 2017

Sistema di classificazione in 5 gradi, adatto per entrambi i mascellari, che si basa sul criterio clinico della persistenza di un'esposizione ossea intra orale associando i possibili trattamenti indicati:

- grado 1: difetto mucoso con esposizione ossea per una durata ≤ 3 mesi che richiede trattamento antibiotico o sequestrectomia;
- grado 2: difetto mucoso con esposizione ossea per una durata >3 mesi e ≤ 6 mesi che richiede trattamento antibiotico o la necessità di sequestrectomia;
- grado 3: difetto mucoso con esposizione ossea per una durata di >6 mesi che richiede trattamento antibiotico o la necessità di sequestrectomia, la necessità di terapia con ossigeno iperbarico (HBO), o gestione medica con pentossifillina e tocoferolo;
- grado 4: difetto mucoso con esposizione ossea per una durata di >12 mesi che richiede trattamento antibiotico o la necessità di sequestrectomia, la necessità di intervento chirurgico, o frattura ossea patologica;
- grado 5: morte da ORN.(62)

3.11.17 Shaw et al, 2017

Questa classificazione supera i limiti della classificazione di Notani et al., definendo l'ORN come un'esposizione ossea presente per più di sei mesi e maggiore di 20 mm²; inoltre integra in tutti i 3 gradi di ORN anche i riscontri clinici, tuttavia mantiene la limitazione di essere applicabile esclusivamente laddove in mandibola sia presente il canale alveolare inferiore (**Fig.14**):

- ritardo di guarigione (non diagnostico per ORN): nel caso in cui l'esposizione ossea per un tempo inferiore a sei mesi;
- spicole ossee (non diagnostiche per ORN): l'esposizione ossea misura <20 mm² in assenza di alterazioni radiografiche;

- Notani 1: esposizione ossea $\geq 20 \text{ mm}^2$ e alterazioni radiografiche, entrambe confinate al processo dentale alveolare;
- Notani 2: esposizione ossea $\geq 20 \text{ mm}^2$ e alterazioni radiografiche al di sotto del processo alveolare ma al di sopra del canale del nervo alveolare inferiore;
- Notani 3: esposizione ossea $\geq 20 \text{ mm}^2$ e alterazioni radiografiche che interessano la mandibola a tutto spessore, o frattura patologica, o fistola cutanea.(63)

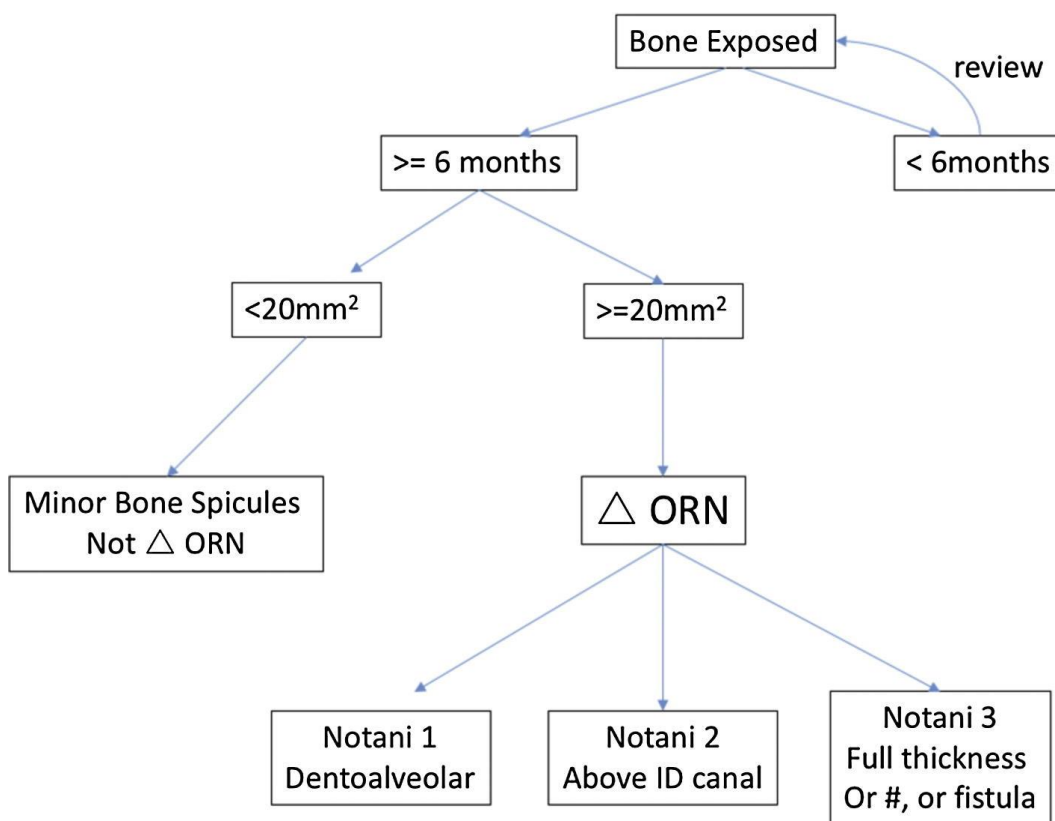


Figura 14: schema riassuntivo della classificazione di Shaw et al. (63).

3.11.18 Clinrad, 2024

Questa nuova classificazione proposta da Watson et al., è stata recentemente formulata con l'intento di superare i limiti dei precedenti sistemi classificativi, prendendone solo i punti di forza. Essa si basa su 4 stadi di malattia (0-1-2-3), riprendendo la struttura della stadiazione AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) per la MRONJ (64). È stato aggiunto uno stadio iniziale non diagnostico di ORN, ossia le "spicole ossee" che riprende la classificazione di Shaw et al.

Questa classificazione si basa sia su criteri clinici, che su criteri radiologici per descrivere l'ORN in entrambi i mascellari, proponendo altresì delle soluzioni terapeutiche. (8)

- Spicole ossee:
 - segni radiologici: nessuno, tranne sequestri superficiali;
 - segni clinici: spicole ossee superficiali mobili con mucosa intatta;
 - trattamento: non indicato;
- stadio 0: segni radiologici di necrosi limitati al processo alveolare in assenza di segni clinici i ORN:
 - segni radiologici: Necrosi ossea limitata al processo alveolare (osteolisi, osteosclerosi, allargamento dello spazio del legamento parodontale, permanenza di alveolo post-estrattivo);
 - segni clinici: mucosa intatta;
 - trattamento: non indicato;

- stadio 1: segni clinici di ORN con o senza segni radiologici di necrosi ossea limitati al processo alveolare;
 - segni radiologici: nessuno o come nello stadio 1;
 - segni clinici: esposizione ossea, inclusa fistola mucosa intra orale sondante osso;
 - trattamento: interventi chirurgici minori (es. sequestrectomia), terapia medica (ad esempio ossigeno terapia iperbarica o pentossifillina e tocoferolo) con o senza trattamento conservativo (ad esempio sciacqui con collutorio con clorexidina o terapia antibiotica);
- stadio 2: segni di necrosi che coinvolgono il processo basale, con o senza segni clinici;
 - segni radiologici: necrosi ossea che coinvolge il processo basale della mandibola o il seno mascellare;
 - segni clinici: mucosa intatta o esposizione ossea (inclusa fistola mucosa intra orale sondante osso);
 - trattamento: intervento chirurgico intermedio (ad esempio alveoloplastica, mandibulectomia marginale), con o senza terapia medica (ad esempio ossigeno terapia iperbarica o pentossifillina e tocoferolo) e trattamento conservativo (ad esempio sciacqui con collutorio con clorexidina o terapia antibiotica);
- stadio 3: ORN avanzata:
 - uno o più delle seguenti condizioni clinico-radiologiche: frattura patologica, fistola cutanea, fistola orosinusale o oronasale);
 - trattamento: chirurgia ricostruttiva (mandibulectomia o maxillectomia segmentale e ricostruzione mediante lembi liberi vascolarizzati), con o senza terapia medica

(ad esempio ossigeno terapia iperbarica, pentossifillina e tocoferolo) e trattamento conservativo (ad esempio sciacqui con collutorio con clorexidina o terapia antibiotica) (**Tab. III**).

Tabella III: *riassunto della classificazione "Clinrad"*

STADIO	SEGNI RADIOLOGICI	SEGNI CLINICI	TRATTAMENTO
Spicole ossee	Nessuno, tranne sequestri superficiali	Spicole ossee superficiali mobili con mucosa intatta	Non indicato
0	ORN limitata al processo alveolare	Mucosa intatta	Non indicato
1	Nessuno stadio 0	o Esposizione ossea, fistola mucosa	Sequestrectomia o con/senza terapia medica con/senza trattamento conservativo
2	Estensione al processo basale mandibolare o seno mascellare	Nessuno stadio 1	o Mandibulectomia marginale, alveoloplastica con/senza terapia medica con/senza trattamento conservativo
3	frattura patologica, fistola cutanea, fistola oronasale	fistola orosinusale o	Chirurgia ricostruttiva con/senza terapia medica con/senza trattamento conservativo

3.11.19 Classificazione Sipmo/Sicmf (MRONJ), Bedogni Campisi et al., 2024

Questa classificazione nasce dall'esigenza di descrivere e stadiare la MRONJ sulla base di criteri clinici e radiologici. In Italia, essa rappresenta il gold standard per la classificazione dell'osteonecrosi farmaco indotta. La MRONJ e l'ORN sono due patologie con eziopatogenesi diversa, tuttavia i segni e sintomi con le quali si manifestano clinicamente e radiograficamente sono sovrapponibili.

(Tab.4)

Grado 1, MRONJ focale, almeno 1 segno clinico e segni radiologici confinati al processo dento-alveolare:

- segni e sintomi clinici: ascesso, esposizione ossea, alitosi, fistola intraorale, dolore ai mascellari di origine ossea, infiammazione della mucosa, mancata guarigione di alveolo post-estrattivo, gonfiore dei tessuti molli, perdita spontanea di frammenti ossei, improvvisa mobilità dentale/implantare, secrezione purulenta, odontalgia e trisma;
- segni radiologici alla TC: ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale, erosione corticale, osteolisi, ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale, formazione di sequestro osseo, inspessimento del canale alveolare inferiore;
- stadio 1a: asintomatico (senza dolore), stadio 1b: sintomatico (presenza di dolore e/o suppurazione).

Grado 2, MRONJ diffusa: presenza di almeno un segno/sintomo clinico e un aumento della densità ossea estesa al processo basale alla TC, con o senza segni radiologici aggiuntivi:

- segni e sintomi clinici: i medesimi dello Stadio 1, in aggiunta deformazione del profilo mandibolare e intorpidimento delle labbra (segno di Vincent);
- segni radiologici alla TC: sclerosi diffusa del midollo osseo, con o senza erosione corticale, cambiamenti osteolitici, ispessimento della cresta alveolare, ispessimento della lamina dura, persistenza di alveolo post-estrattivo, slargamento dello spazio parodontale, ispessimento del canale del nervo alveolare inferiore, formazione di sequestro osseo, reazione periostale e seno mascellare opacizzato;
- stadio 2a: asintomatico (senza dolore); stadio 2b: sintomatico (presenza di dolore e/o suppurazione).

Grado 3, MRONJ complicata: presenza di almeno un segno/sintomo clinico oltre a uno o più dei seguenti e un aumento della densità ossea esteso all'osso basale alla TC:

- segni e sintomi clinici: fistola cutanea, frattura della mandibola, fuoriuscita di liquido dal naso;
- segni radiologici alla TC: osteosclerosi delle ossa adiacenti (zigomo e palato duro), frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, fistola oro-antrale, oro-nasale, oro-cutanea;
- stadio 3a: asintomatico (senza dolore), stadio 3b: sintomatico (presenza di dolore e/o suppurazione).

Remissione: la classificazione Sipmo/Sicmf definisce “remission”: una stabile assenza di sintomi clinici pur in presenza di segni radiologici(3).

Tabella IV: riassunto della classificazione Sipmo/Sicmf.

GRADO	SEGN CLINICI	1	SEGN RADIOLOGICI	
1 (Focale)	Almeno segno clinico	1	Limitati al processo dento-alveolare	a)asintomatica b)dolore/ suppurazione
2 (diffusa)	Almeno segno clinico	1	Estesi al processo basale	a)asintomatica b)dolore/ suppurazione
3 (complicata)	Almeno segno clinico grave	1	Estesi al processo basale	a)asintomatica b)dolore/ suppurazione
Remission	Assenza stabile segni clinici		Qualsiasi riscontro di radiologico	

3.12 CLASSIFICAZIONI PER L'ORN DELLA BASE DEL CRANIO E DELL'OSSO TEMPORALE

3.12.1 Ramsden et al, 1975

L'osteoradionecrosi viene descritta in due stadi:

- localizzata: confinata al condotto uditivo esterno e all'osso timpanico; lieve otalgia e otorrea;
- diffusa: necrosi estesa dell'osso temporale con coinvolgimento delle strutture adiacenti; grave otalgia e abbondante otorrea.(65)

3.12.2 Morrissey and Grigg, 2011

Descrizione dell'ORN delle strutture dell'osso temporale e della base del cranio in quattro gradi sulla base di un criterio clinico:

- grado I: erosione della pelle del condotto uditivo esterno senza coinvolgimento osseo;
- grado II: erosione della pelle del condotto uditivo esterno con necrosi ossea;
- grado III: coinvolgimento dello spazio dell'orecchio medio e/o della mastoide;
- grado IV:
 - a: coinvolgimento dei nervi cranici;
 - b: coinvolgimento della base del cranio.(66)

3.12.3 Kammeijer et al, 2014

Classificazione che riprende quella proposta da Ramsden et al, suddividendo lo stadio di ORN diffusa in due sottoclassi che tengono conto della sintomatologia del paziente.

- localizzata: confinata al condotto uditivo esterno e all'osso timpanico; lieve otalgia e otorrea;
- diffusa:
 - A: necrosi estesa dell'osso temporale con coinvolgimento delle strutture adiacenti; poco dolore, assenza di infezione e udito integro;
 - B: necrosi estesa dell'osso temporale con coinvolgimento delle strutture adiacenti; dolore e infezione grave e/o perdita dell'udito.(67)

3.13 TERAPIA DELL'ORN

3.13.1 Terapia farmacologica

Le possibili terapie farmacologiche descritte per l'ORN sono:

Protocollo PENTO: come già descritto in precedenza, questo protocollo consiste nella somministrazione di una terapia farmacologica a base di pentossifillina (400 mg 2 volte al giorno) e tocoferolo (500 UI 2 volte al giorno). Essa è associabile inoltre all'assunzione di clodronato, un farmaco della classe dei bisfosfonati, (1600 mg al giorno per 5 giorni a settimana) (68). Si stima che circa il 62,8% dei pazienti traggono beneficio o giungono a remissione completa a seguito di questo trattamento; tuttavia, questi dati sono stati ricavati da studi prospettici e retrospettivi e su un numero limitato di casi. Sono necessari pertanto ulteriori test clinici controllati e randomizzati per stabilire con maggior certezza l'efficacia e la sicurezza di questa terapia.(69)

Terapia antibiotica: viene utilizzata in associazione con altri approcci terapeutici come la chirurgia o al fine di controllare un'infezione attiva causata dall'ORN. L'antibioticoterapia prescritta come soluzione esclusiva per l'ORN è fallimentare nel 100% dei casi.(70)

3.13.2 Terapia non chirurgica

Ossigenoterapia iperbarica (HBO): attualmente vi sono scarse evidenze che l'HBO possa avere un effetto terapeutico sull'ORN. Gli unici studi che riportano dati significativi in merito risalgono ormai agli anni '80 e '90. Attualmente l'utilità della HBO è discutibile, oltre al fatto che ha lo svantaggio di essere costosa e dispendiosa di tempo. Molti centri

oncologici, inoltre, ne sconsigliano l'esecuzione in quanto potrebbe compromettere il risultato di successive terapie riabilitative.(69)

Ultrasuoni: sono utilizzati in fisioterapia per accelerare la guarigione a seguito di traumi e contusioni: essi, infatti, hanno la proprietà di indurre l'angiogenesi tramite l'attivazione e la degradazione della membrana basale, la migrazione e la proliferazione delle cellule endoteliali dalle venule preesistenti e la formazione di nuovi capillari. L'angiogenesi terapeutica viene applicata nell'ORN per ridurre gli effetti tissutali sfavorevoli causati dall'ipossia locale e per migliorare la riparazione dei tessuti.(71) Gli studi sull'efficacia degli ultrasuoni sono limitati e i risultati risultano controversi.(68)

3.13.3 Terapia chirurgica

Gli interventi chirurgici per l'osteoradionecrosi (ORN) variano in base al grado estensione e localizzazione dell'ORN, alle complicanze presenti (ad esempio fratture, fistole cutanee) e alle caratteristiche individuali del paziente. Gli obiettivi principali della chirurgia includono il sollievo dal dolore, la gestione delle infezioni, il ripristino della continuità ossea, la riparazione dei difetti funzionali ed estetici e il miglioramento della qualità della vita.

Curettage/alveoloplastica: è un approccio minimamente invasivo eseguito in anestesia locale, che consiste nel rimuovere le zone di osso necrotico con conseguente chiusura di prima intenzione del tessuto molle sovrastante. Può essere accompagnata da misure mediche conservative. Questo metodo è spesso utilizzato per il trattamento dell'ORN in stadio iniziale.(1)

Sequestrectomia: il decorso dell'ORN prevede il progressivo isolamento di sequestri di osso necrotico al di sotto dei quali si forma tessuto di granulazione; nel caso in cui non si verifichi il sequestro osseo spontaneo, si può asportare chirurgicamente in anestesia locale.

3.13.4 Chirurgia resettiva mandibolare

Mandibulectomia marginale: consiste nell'asportazione dell'osso necrotico, mantenendo la continuità della mandibola, preservando pertanto il processo basale, normalmente si ottiene una guarigione per prima intenzione tramite un lembo di scorrimento mucoperiostale. Viene svolto solitamente in anestesia generale.

Mandibulectomia segmentale: si asporta nella sua interezza un segmento osseo, rappresenta la soluzione per un'ORN che coinvolge la mandibola tutto spessore o dell'ORN complicata. Per ricostruire il difetto osseo si può optare per diverse soluzioni:

- lembo libero peduncolato: fibula, cresta iliaca, scapola, radio;
- protesi customizzata in titanio;
- placche da ricostruzione.

Negli interventi di mandibulectomia segmentale è necessario prevedere, inoltre, un lembo libero peduncolato cutaneo per sopperire al difetto mucoso intraorale o cutaneo extraorale; pertanto, può essere previsto il prelievo contestuale di una padella cutanea con la fibula, del lembo anterolaterale di coscia (ALT) o del lembo radiale (RFF).

La ricostruzione tramite lembi liberi rappresenta una soluzione predicibile per i casi di ORN avanzati: una metanalisi del 2024, nella

quale sono stati studiati 1344 lembi liberi, ha rilevato che i fallimenti si attestano attorno al 3,6%.(72)

3.13.5 Chirurgia resettiva del mascellare superiore

La maxillectomia e la conseguente ricostruzione vengono eseguite in caso di malattia progressiva grave o fallimento del trattamento conservativo. Questo tipo di chirurgia mira a rimuovere tutta la porzione necrotica della mascella fino all'identificazione di margini di tessuto osseo sano. Gran parte della letteratura sulla chirurgia dell'ORN deriva dal trattamento della mandibola, la mancanza di criteri oggettivi per determinare una adeguata exeresi del tessuto necrotico nel mascellare contribuisce all'alto tasso di recidiva di ORN che si attesta attorno al 25%.

In difetti minimi è possibile provvedere alla chiusura per prima intenzione del sito chirurgico tramite un lembo di scorrimento mucoperiostale e l'eventuale interposizione della bolla di Bichat.

Laddove il difetto chirurgico sia più esteso è necessario pianificare una ricostruzione che mantenga la separazione tra cavità orale, nasale e seni mascellari, che ripristini l'integrità del pavimento della cavità orbitaria e che eventualmente permetta la riabilitazione protesica della dentizione.

Al fine della ricostruzione dei tessuti duri, il lembo di cresta iliaca presenta più versatilità nella riabilitazione, in alternativa possono essere considerati anche il lembo osteocutaneo di avambraccio, di scapola o di fibula.(73)

3.14 APPROCCI TERAPEUTICI PER L'ORN DELLA BASE DEL CRANIO E DELL'OSSO TEMPORALE

Il trattamento dell'ORN della base cranica e dell'osso temporale, a causa della bassa prevalenza complessiva della malattia, non gode di forti evidenze scientifiche che ne guidino l'iter, infatti pochi studi sono stati in grado di investigare gli effetti del trattamento con un campione di pazienti adeguato.

3.14.1 Trattamento farmacologico e trattamento non chirurgico

La maggioranza dei pazienti con ORN della base del cranio (82,6%) riceve un trattamento farmacologico come primo intervento. Il tasso di successo di questo trattamento è del 41,1%. Sembra che l'efficacia della terapia con il protocollo PENTO assieme alla terapia antibiotica, sia superiore a tutti gli altri trattamenti non chirurgici (antibiotici esclusivi e HBO).

3.14.2 Trattamento chirurgico

I pazienti con malattia più avanzata (moderata o grave) probabilmente non trarranno beneficio dal solo trattamento farmacologico pertanto è consigliabile optare per una terapia chirurgica. L'operazione d'elezione in questa sede anatomica è il debridement endoscopico della necrosi. A seconda della gravità dell'ORN e del difetto creato con il debridement, la ricostruzione può avvenire mediante lembo locale oppure attraverso un lembo libero (ad esempio utilizzando il lembo libero di fascia lata).(74,75)

CAPITOLO 4

SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio si propone di valutare retrospettivamente i criteri diagnostici e classificativi che portano all'identificazione dell'ORN in una popolazione che ha sviluppato questa complicanza (outcome primario), analizzandone altresì l'iter terapeutico (outcome secondario).

In dettaglio sono stati messi a confronto i limiti e le potenzialità di tre classificazioni: due ideate per l'ORN (Notani et al. e ClinRad) e una ideata per l'osteonecrosi farmaco-relata dalla SIPMO/SICMF (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale/Società Italiana di Chirurgia Maxillofacciale) che attualmente rappresenta il gold standard classificativo per l'osteonecrosi farmaco-relata (MRONJ) in Italia;

Lo studio inoltre analizza l'assegnazione dei trattamenti, confrontando l'esito della terapia (chirurgica e non chirurgica) con la severità dell'ORN iniziale espressa nelle tre classificazioni (outcome secondario).

In particolare, verrà valutato l'esito in termini di guarigione, remissione, persistenza o progressione dell'ORN in un arco temporale complessivo di un anno dall'inizio della terapia.

CAPITOLO 5

MATERIALI E METODI

5.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio longitudinale prospettico di coorte. Gli eventi esaminati sono: la diagnosi, la classificazione e il trattamento dell'ORN.

5.2 SETTING DELLO STUDIO

Il reclutamento è avvenuto tra i pazienti afferiti presso il "Centro regionale veneto per la diagnosi e terapia delle patologie ossee radiofarmaco correlate" (DGR 2707, 12/2014) dell'UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Azienda Ospedale Università di Padova, nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2011 e il 1° giugno 2024.

I dati anamnestici e clinico-strumentali sono stati ricavati dall'analisi delle cartelle cliniche ambulatoriali e di degenza di tutti i pazienti con una diagnosi di osteoradionecrosi delle ossa facciali acceduti all'UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Azienda Ospedale Università di Padova.

Il monitoraggio clinico-radiologico e terapeutico dei soggetti inclusi, è avvenuto attraverso visite ambulatoriali presso l'ambulatorio del Centro regionale veneto per la diagnosi e terapia delle patologie ossee radiofarmaco correlate, UOC di Chirurgia Maxillo-Facciale, Azienda Ospedale Università di Padova.

Lo studio si è svolto nel rispetto dei principi etici enunciati nella dichiarazione di Helsinki della *World Medical Association*, il presente studio ha inoltre ricevuto l'approvazione del comitato etico locale dell'Azienda Ospedale Università di Padova (protocollo numero

24435-AOP 1814, aprile 2019) e tutti i pazienti hanno acconsentito alla sperimentazione tramite la sottoscrizione del consenso informato

5.3 POPOLAZIONE DI STUDIO

Tutti i pazienti acceduti al Centro regionale veneto per la diagnosi e terapia delle patologie ossee radio-farmaco correlate, per una visita ambulatoriale a causa di un'osteoradionecrosi delle ossa facciali in possesso di una tomografia computerizzata (TC) che consenta una diagnosi clinica e radiologica di ORN.

5.3.1 Criteri di eleggibilità

I criteri di inclusione dello studio sono:

- una pregressa esecuzione di una radioterapia (EBR o adroterapia);
- diagnosi clinica e radiologica di ORN;
- documentazione anamnestica e clinico-radiologica completa per la raccolta dati dello studio;
- acquisizione del consenso informato scritto alla partecipazione allo studio e al trattamento sperimentale proposto in accordo con la International Conference on Harmonisation for Good Clinical Practice.

5.3.2 Criteri di esclusione

- pregressa terapia con farmaci coinvolti nella patogenesi della MRONJ come anti riassorbitivi (bisfosfonati, denosumab), inibitori di Tirosin-Kinasi (sunitinib, sorafenib, cabozantinib, regorafenib, axitinib) e inibitori di m-TOR (temsirolimus, everolimus);
- età inferiore ai 18 anni;

5.4 PROTOCOLLO DI STUDIO

5.4.1 Valutazione alla diagnosi di ORN

Durante la prima visita ambulatoriale viene effettuata la raccolta dei dati anamnestici (anamnesi patologica prossima e remota) al fine di inquadrare la storia clinica del paziente. Si è posta particolare attenzione alla storia oncologica e ai trattamenti effettuati a causa della patologia neoplastica.

Successivamente viene effettuato un esame obiettivo locale intraorale e extraorale finalizzato ad individuare:

- causa scatenante dell'osteoradionecrosi;
- localizzazione di insorgenza: mandibola, mascellare superiore, base cranica (temporale e sfenoide), zigomo;
- stato di salute degli elementi dentari e impianti (lesioni cariose, parodontopatia, perimplantite, mobilità dentaria o implantare);
- dolore percepito;
- infezioni attive (ascessi, suppurazione);
- tramiti fistolosi mucosi, oronasali, oronasali, orocutanei;
- esposizioni ossee, presenza di sequestri spontanei;
- alterazioni della morfologia ossea e frattura patologica mandibolare;
- segni neurologici di danno al nervo alveolare inferiore.

Al fine di diagnosticare correttamente l'ORN e valutarne l'estensione e la severità, si è reso necessario corredare l'esame obiettivo con esami radiologici. Si procede pertanto alla visione degli esami in possesso del paziente (essendo pazienti oncologici, effettuano spesso dei controlli routinari). Nel caso in cui non fossero in possesso di una TC recente (meno di sei mesi) che permetta di visualizzare correttamente

la zona interessata da segni e sintomi, si procede alla prescrizione di una nuova TC del massiccio facciale.

Una volta visionati gli esami radiologici, è possibile porre la diagnosi di ORN e proporre al paziente un trattamento che può essere chirurgico o non chirurgico.

5.4.2 Trattamenti non chirurgici

Tra i trattamenti non chirurgici prescritti si annoverano: HBO (ossigenoterapia iperbarica), protocollo PENTO (pentossifillina 400 mg e tocoferolo 500 UI, 2 volte al giorno) e antibioticoterapia.

5.4.3 Valutazione e programmazione pre-operatoria

Oltre a un esame obiettivo locale, è stata valutata una TC pre-operatoria, eventualmente integrata con una risonanza magnetica, per definire l'estensione scheletrica del processo patologico mediante determinazione del limite tra tessuto osseo sano e ORN. Tramite la classificazione dei difetti mandibolari di Jewer (1989) si definisce la porzione ossea da rimuovere e, eventualmente, il difetto che necessita di una ricostruzione.

5.4.4 Trattamenti chirurgici

Le procedure chirurgiche sono state attuate in anestesia loco-regionale o generale in base all'entità della fase demolitiva ossea e della fase ricostruttiva. Le tipologie di trattamenti chirurgici effettuati sono:

- curettage/sequestrectomia;
- resezione marginale;
- resezione segmentale.

La ricostruzione dei tessuti duri, ove richiesta, è stata effettuata tramite lembo libero di fibula, protesi mandibolari customizzate o placche di ricostruzione. Eventuali procedure chirurgiche aggiuntive, come le estrazioni dentarie, sono state eseguite contestualmente alla fase di demolizione e ricostruzione ossea. La chiusura del sito chirurgico è stata raggiunta mediante una guarigione di prima intenzione, ottenuta tramite lembi di scorrimento locali o lembi liberi cutanei, in assenza di tensione.

5.4.5 Valutazione dei follow-up

Sono stati eseguiti dei richiami periodici per valutare lo stato di malattia e l'efficacia della terapia con cadenza variabile (3-6-12 mesi) a seconda della gravità dell'ORN e delle necessità del paziente.

In ognuna di queste visite di controllo è stato effettuato un esame obiettivo locale ed eventualmente la visione di esami radiologici, quando prescritti.

5.5 DEFINIZIONE DEGLI OUTCOME DELLO STUDIO

5.5.1 Outcome primario: valutazione dei criteri diagnostico-classificativi dell'ORN

L'outcome primario consiste nel confrontare tre classificazioni (Notani et al., Sipmo/Sicmf e ClinRad) attraverso gli stadi di malattia assegnati in ogni visita ambulatoriale che riportano una valutazione clinica e radiologica. Questo confronto permette di evidenziare la risposta delle classificazioni alle varie manifestazioni di ORN e di individuarne limiti e punti di forza.

5.5.2 Outcome secondario: valutazione dei trattamenti

L'outcome secondario consiste nel valutare la prognosi clinico-radiologica, riassunta nelle tre classificazioni (Notani et al., Sipmo/Sicmf, ClinRad) in termini di guarigione, remissione (per Sipmo/Sicmf), persistenza o progressione clinico-radiologica di ORN in un arco temporale complessivo di 12 mesi dall'inizio della terapia (chirurgica o non chirurgica).

5.6 VARIABILI CHE COSTITUISCONO L'OUTCOME PRIMARIO

5.6.1 Esame obiettivo del cavo orale e rilevamento di segni/sintomi clinici di ORN

- percezione del dolore attraverso la scala VAS;
- alitosi;
- presenza di carie;
- ascesso;
- gonfiore dei tessuti molli;

- suppurazione;
- fistola mucosa;
- esposizione ossea;
- fistola cutanea;
- sequestro osseo spontaneo;
- trisma.

Per le localizzazioni mandibolari:

- orostoma;
- asimmetria mandibolare;
- frattura mandibolare;
- segno di Vincent;

per le localizzazioni mascellari:

- fistola oro-sinusale o oro-nasale.

5.6.2 Raccolta dei segni radiologici di ORN (per ogni TC eseguita)

- ispessimento trabecolare;
- osteosclerosi della midollare ossea;
- osteolisi;
- interruzione corticale;
- formazione di un sequestro osseo;
- frattura patologica;
- persistenza di un alveolo post-estrattivo;
- reazione periostale.

Per le sedi di ORN al mascellare superiore sono stati raccolti anche i seguenti segni radiologici:

- sinusite (opacizzazione completa del seno mascellare);
- inspessimento della mucosa del seno mascellare.

Tutte le TC sono state analizzate mediante il software per la visualizzazione avanzata dell'imaging radiologico: "Synapse 3D" (Fujifilm-Healthcare).

5.6.3 Classificazioni

- Notani (grado): I, II, III (si veda paragrafo 3.11.11);
- Sipmo/Sicmf (stadio): 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b (si veda paragrafo 3.11.19);
- ClinRad (stadio): 0,1,2,3 (si veda paragrafo 3.11.18).

In una sede di ORN sulla quale viene intrapreso un trattamento, possono venir meno uno o più criteri classificativi. Notani et al, Sipmo/Sicmf e ClinRad definiscono la guarigione dalla malattia come un'assenza di segni/sintomi clinici e segni radiologici.

A seguito di una diagnosi clinico-radiologica, la classificazione Sipmo/Sicmf descrive inoltre come "remission" (remissione) uno stato di assenza stabile di segni clinici in presenza di segni radiologici.

(1).

5.7 VARIABILI CHE COSTITUISCONO L'OUTCOME SECONDARIO

Le variabili che influenzano l'outcome secondario sono le medesime utilizzate per l'outcome primario (si veda paragrafo 4.6), con l'aggiunta delle variabili che descrivono la tipologia di trattamento eseguito dal paziente:

- trattamento chirurgico:
 - curettage/sequestrectomia;
 - resezione marginale;
 - resezione segmentale;
- trattamento non chirurgico:
 - ossigenoterapia iperbarica (HBO);
 - protocollo PENTO;
 - terapia antibiotica.

L'esito del trattamento è valutato in base a:

- guarigione: quando classificato come "healing" in Notani, Sipmo/Sicmf e ClinRad;
- remissione "remission" solo per Sipmo/Sicmf;
- persistenza di malattia se lo stadio/grado è rimasto stabile;
- progressione: se vi è un peggioramento nello stadio/grado di patologia.

5.8 VARIABILI DESCRITTIVE DEL CAMPIONE DI STUDIO

Dati anagrafici generali:

- data di nascita;
- sesso;
- etnia.

Fattori di rischio e comorbidità: diabete mellito di tipo II, insufficienza renale cronica, ipertensione, patologie cardiovascolari, altre comorbidità.

Patologia tumorale:

- tipologia di tumore, sede di insorgenza;
- tipologia di trattamento chirurgico sulla patologia primaria (eventuali resezioni, ricostruzioni e svuotamenti laterocervicali);
- trattamenti adiuvanti/neoadiuvanti sulla patologia primaria (chemioterapia, radioterapia, chemioradioterapia);
- dati del trattamento radioterapico (tipologia di radioterapia, dose, bersaglio, frazionamento, complicanze pre e post RT);
- esecuzione della prevenzione odontoiatrica pre RT e se il paziente ha subito delle estrazioni dentarie preventive;
- eventuale recidiva tumorale e il relativo trattamento.

Valutazione dei fattori eziopatogenetici di ORN:

- localizzazione di insorgenza (nella raccolta dati sono state incluse come sedi anatomiche: mandibola, mascellare superiore, base cranica (temporale e sfenoide), zigomo;
- tempo intercorso tra la radioterapia e l'esordio di ORN;
- trigger di osteoradionecrosi (estrazione dentaria, parodontopatia, perimplantite, decubito protesico, altre cause, cause sconosciute).

Segni clinici alla diagnosi: (si veda paragrafo 4.6.1 "Esame obiettivo del cavo orale e rilevamento di segni/sintomi clinici di ORN").

Segni radiologici alla diagnosi: (si veda paragrafo 4.6.2 "Raccolta dei segni radiologici di ORN (per ogni TC eseguita)").

Eventuale prescrizione di terapia antibiotica.

Accertamento di stadio di malattia alla diagnosi e classificazione secondo le classificazioni:

- Notani et al (si veda paragrafo 3.11.11);
- ClinRad (si veda paragrafo 3.11.18);
- Sipmo/Sicmf (si veda paragrafo 3.11.19).

Trattamento non chirurgico:

- HBO (ossigenoterapia iperbarica):
 - data di inizio e fine del trattamento;
 - numero di sessioni eseguite;
- protocollo PENTO (pentossifillina 400 mg e tocoferolo 500 UI):
 - Data di inizio e fine del trattamento;
- prescrizione di un ciclo di terapia antibiotica.

5.9 ANALISI STATISTICA

È stata eseguita un'analisi statistica di tipo descrittivo. Le variabili continue sono riportate come 50° percentile (mediana) e 25° e 75° percentile (range interquartile). Le variabili categoriche sono riportate come numero e percentuale dei soggetti aventi la caratteristica di interesse. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software R 4.4.1 (R Core Team- R Foundation for Statistical Computing).

5.10 BIAS

Non sono stati reclutati tutti i soggetti che hanno avuto una storia di assunzione di farmaci coinvolti nella MRONJ per evitare questo bias di confondimento.

Nel confronto tra le varie classificazioni, sono state scartate tutte le sedi di ORN insorte alla base del cranio e allo zigomo, in quanto, nessuna delle tre classificazioni è in grado di descrivere questa localizzazione, evitando così un errore sistematico.

Il bias di selezione in questo tipo di coorte, ossia l'eccessivo abbandono della coorte di studio, è autolimitato dal fatto che tutti i pazienti arruolati necessitano di un follow-up al fine di monitorare la patologia o l'esito del trattamento.

Per limitare il bias di informazione, ovvero la distorsione dei risultati dovuta a dati mancanti, nei criteri di eleggibilità è stato stabilito come criterio necessario per il reclutamento, la presenza di una documentazione completa. Nel presente studio, la documentazione di tutti i pazienti era disponibile all'interno delle cartelle cliniche. (76)

CAPITOLO 6

RISULTATI

Nel presente studio sono stati reclutati 72 pazienti che hanno sviluppato 95 siti di ORN indipendenti. L'insorgenza di una nuova sede di ORN si manifesta con tempistiche e fattori scatenanti diversi rispetto alla prima sede di esordio, pertanto queste nuove sedi di ORN sono state incluse come se fossero nuovi pazienti, ossia con la stessa anamnesi ma con sede di malattia, trigger, trattamento e follow up specifici.

6.1 SELEZIONE DEL CAMPIONE PER L'OUTCOME PRIMARIO:

Al fine di valutare l'efficacia classificativa delle tre stadiazioni prese in esame, sono state prese in considerazione tutte le visite ambulatoriali (prime visite e follow-up) eseguite presso il Centro regionale veneto per la diagnosi e terapia delle patologie ossee radiofarmaco correlate (n = 1223). La classificazione è stata assegnata solo in quelle visite che riportavano una valutazione clinica ed un esame radiologico (n = 416), scartando pertanto gli altri follow up (n=807). Nella valutazione del numero delle ORN stadiate, sono state rimosse 16 valutazioni su ORN della base del cranio e dello zigomo, in quanto nessuna delle tre classificazioni è in grado di descrivere queste sedi di patologia.

Il campione valutabile per ogni stadiazione si attesta a n = 260 per la classificazione di Notani et al. e n = 400 per ClinRad e Sipmo/Sicmf (**Grafico A**).

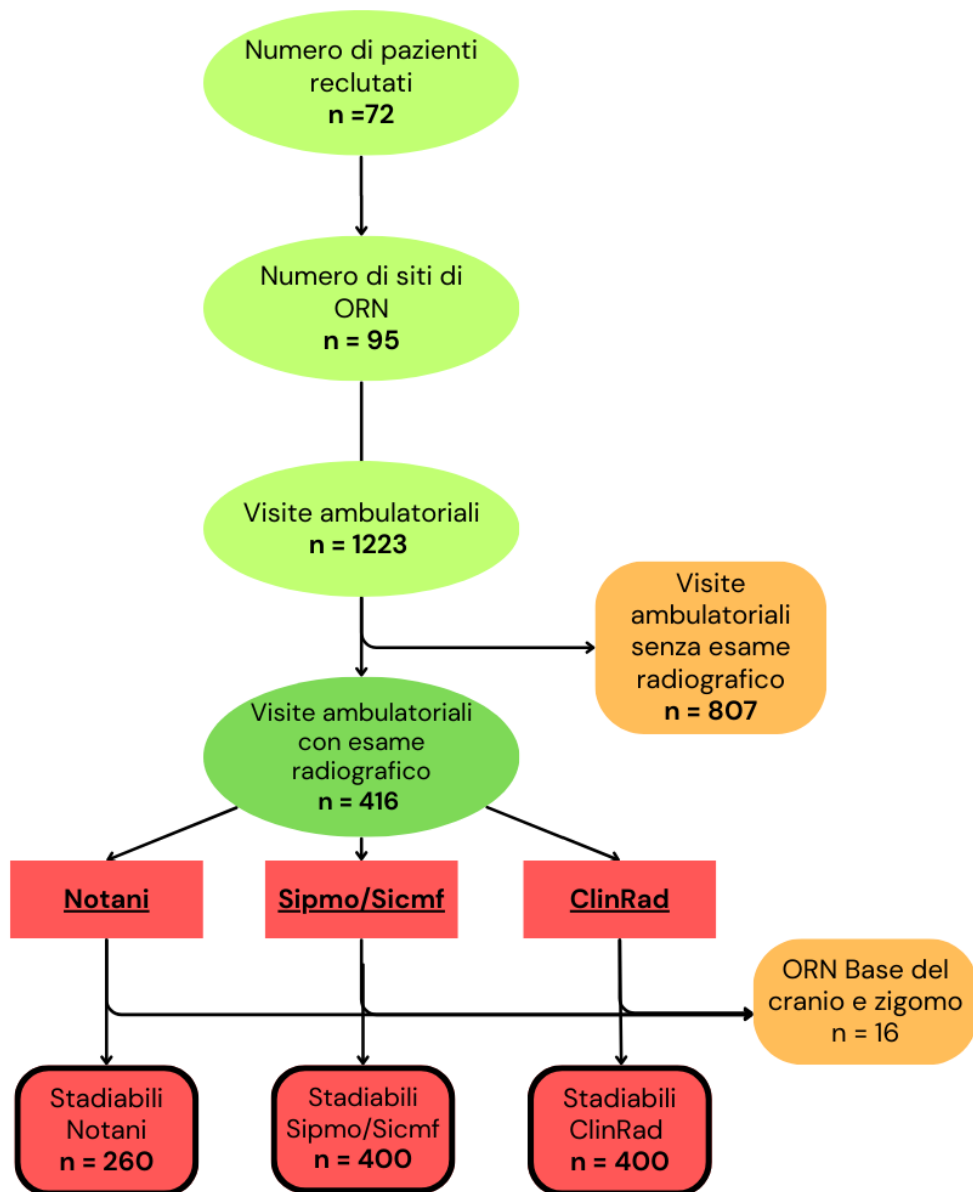


Grafico A: *descrizione dell' algoritmo decisionale per il reclutamento del campione (outcome primario).*

6.2 DESCRIZIONE DEL CAMPIONE OUTCOME PRIMARIO

6.2.1 Dati anagrafici e comorbidità

Il campione reclutato è composto per il 97% da soggetti di etnia caucasica e per il 2,8% da soggetti di etnia asiatica, nati tra il 1933 e il 1989. Si registra una prevalenza di soggetti di sesso maschile (50 M; 22 F). (Tab.V).

Tabella V: *dati anagrafici e demografici della popolazione di studio.*

Characteristic	N = 72 ¹
Birth Date	1933 to 1989
Ethnicity	
Asian	2 (2.8%)
Caucasian	70 (97%)
Gender	
Male	50 (69%)
Female	22 (31%)
	<i>Range; n (%)</i>

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo della patologia primaria, si è riscontrato che il 65% dei pazienti (2 su 3) è un fumatore attivo o un ex fumatore, mentre il 35% dei soggetti sono forti bevitori (3 o più unità alcoliche giornaliere) (Tab. VI).

Tabella VI: *fattori di rischio della popolazione di studio.*

Risk factors	N = 72 ¹
Smoke	
<i>Ex smoker</i>	22 (31%)
<i>No</i>	27 (38%)
<i>Yes</i>	23 (32%)
Alcohol	
<i>Yes</i>	25 (35%)
<i>No</i>	47 (65%)
	¹ n (%)

Tra le comorbidità presenti nella popolazione di studio spicca l'ipertensione arteriosa (38%, n =27). Altre comorbidità presentate sono: patologie cardio-vascolari (26%, n =19), diabete mellito di tipo 2 (19%, n =14) e insufficienza renale cronica (4,2%, n =3). La maggior parte della popolazione reclutata inoltre soffre almeno di un'altra comorbidità (69%, n =49). (Tab. VII)

Tabella VII: *comorbidità della popolazione di studio.*

Comorbidities	N = 72 ¹
Hypertension	27 (38%)
Cardiopathy / Vasculopathy	19 (26%)
Diabetes	14 (19%)
CRF	3 (4.2%)
Others	49 (69%)
	¹ n (%)

6.2.2 Patologia primaria

La patologia tumorale primaria che ha colpito maggiormente il campione di studio è il carcinoma squamocellulare (SCC) (83%, n = 60), in linea con i dati epidemiologici dei tumori della testa e del collo. Seguono per frequenza i tumori delle ghiandole salivari, come il carcinoma adenoidocistico (6,9%, n = 5) e il carcinoma mucoepidermoide (2,8%, n = 2). Tra le patologie primarie si annovera anche un caso di carcinoma basocellulare (1,4%) e casi isolati di tumori più rari, come adenocarcinoma polimorfo (1,4%), emangioendotelioma polimorfo (1,4%) e carcinoma indifferenziato (1,4%). È stato incluso in questa lista un caso di cheratocisti odontogena (1,4%) particolarmente aggressiva, che è stata conseguentemente trattata con radioterapia. (**Tab. VIII**)

Tabella VIII: *istotipo della patologia primaria.*

Cancer Type	N = 72 ¹
Squamous cell carcinoma (SCC)	60 (83%)
Adenoid cystic carcinoma (AdCC)	5 (6.9%)
Mucoepidermoid carcinoma	2 (2.8%)
Basal cell carcinoma (BCC)	1 (1.4%)
Odontogenic keratocyst	1 (1.4%)
Polymorphous adenocarcinoma	1 (1.4%)
Polymorphous hemangioendothelioma	1 (1.4%)
Undifferentiated Carcinoma	1 (1.4%)
	¹ n (%)

I dati raccolti si riferiscono a 84 sedi, in quanto nei casi più gravi il tumore ha coinvolto più strutture adiacenti. Le sedi anatomiche di insorgenza del tumore rilevate nel presente studio non rispecchiano quelle dell'epidemiologia generale dei tumori testa-collo, poiché le

strutture ossee a rischio di ORN, sono incluse nel campo di radioterapia solamente per alcune tipologie di tumore. Ad esempio, non si sono rilevate ORN a partire da una patologia primaria laringea, ma il 52% delle strutture affette da neoplasia, sulle quali successivamente è insorta l'ORN, sono all'interno della cavità orale. In particolare, si registra una maggiore frequenza del tumore della lingua. (Tab. IX)

Tabella IX: sede di insorgenza del tumore primario.

Site of disease	N = 84 ¹
Tongue	20 (24,2%)
Oropharynx	18 (21%)
Floor of mouth (FOM)	7 (8.3%)
Soft palate	7 (8.3%)
Base of tongue	4 (4,8%)
Hypopharynx	4 (4.8%)
Retromolar area	4 (4.8%)
Gingiva - Mandible	3 (3.6%)
Mandible	2 (2.4%)
Parotid gland	2 (2.4%)
Submandibular gland	2 (2.4%)
AGP	1 (1.2%)
Ear	1 (1.2%)
Maxilla	1 (1.2%)
Nasal cavity	1 (1.2%)
Nasopharynx	1 (1.2%)
Pharynx	1 (1.2%)
Preauricular skin	1 (1.2%)
Sublingual gland	1 (1.2%)
Unknown	3 (3.6%)
	<i>n (%)</i>

La patologia primaria dei pazienti arruolati in questo studio è stata trattata mediante: chirurgia, radioterapia (RT), chemioterapia (CHT), chemio-radioterapia (CHT-RT) o una combinazione di queste. In particolare, il trattamento più frequente è stato quello chirurgico seguito da radioterapia adiuvante (35%, n = 25), secondo per frequenza è il trattamento chirurgico seguito da chemio-radioterapia adiuvante (15%, n = 11). (Tab. X)

Tabella X: *trattamento effettuato sulla patologia primaria.*

Treatment	N = 72 ¹
Surgery and RT	25 (35%)
Surgery and CHT-RT	11 (15%)
Surgery exclusive	9 (13%)
CHT-RT exclusive	6 (8.3%)
CHT Systemic and CHT-RT	6 (8.3%)
RT exclusive	6 (8.3%)
Surgery and CHT systemic and RT	6 (8.3%)
CHT Systemic and RT	2 (2.8%)
Surgery and CHT systemic and CHT-RT	1 (1.4%)
	¹ n (%)

Tutti coloro che hanno subito una chirurgia sul tumore primario ammontano a 52 soggetti (72%). Il trattamento chirurgico ha previsto, nel 25% dei casi, una resezione ossea, con conseguente ricostruzione nel 9,6% dei casi. Contestualmente all'operazione chirurgica sulla neoplasia, il 75% dei pazienti (n = 39) ha subito anche uno svuotamento latero-cervicale. (Tab. XI)

Tabella XI: *tipologia di trattamento chirurgico effettuata sul tumore primario.*

Type of surgery	N = 52 ¹
Mucosa resection	44 (85%)
Gland resection	2 (3.8%)
Skin resection	13 (25%)
Bone resection	13 (25%)
Bone reconstruction	5 (9.6%)
Soft tissue reconstruction	21 (40%)
Neck dissection N	39 (75%)
¹ n (%)	

La mediana della dose del trattamento radioterapico è pari a 65,5 Gy nel caso in cui il target sia esclusivamente la massa tumorale (T). Nel caso in cui la radioterapia coinvolgesse anche le stazioni linfonodali laterocervicali, la mediana della dose erogata sul T è di 68,3 Gy e la dose erogata sull'N è di 60 Gy (Tab. XII).

Tabella XII: *mediana delle dosi di RT erogate sul T e sul T+N (Gy).*

RT dose	T Only, N = 17 ¹	T+N, N = 45 ¹
RT Dose T Gy	65.5 (60.0, 70.0)	68.3 (60.0, 70.0)
Unknown	0	1
RT Dose N Gy	-	60.0 (60.0, 70.0)
Unknown	-	1
¹ Median (IQR)		

La gran parte dei pazienti che sono stati sottoposti a RT, sono stati trattati mediante fotoni o elettroni (EBR) (94%). I pazienti che sono stati trattati con adroterapia, invece, rappresentano meno del 4% del campione (Tab. XII).

Tabella XIII: *Tipologia di radioterapia effettuata.*

Type of RT	N = 63 ¹
EBR	59 (94%)
Proton beam therapy	1 (1.5%)
Carbon ions therapy	2 (3%)
Brachytherapy	1 (1.5%)
	¹ n (%)

All'inizio della RT, solo il 7,1% della popolazione studiata lamentava complicanze nella sede di target del trattamento radioterapico, solitamente a causa di ritardi nella guarigione della chirurgia del tumore primario.

L'86% dei pazienti ha riportato al termine della radioterapia complicanze acute quali radiodermite, mucosite, ulcere intraorali e odinofagia. Per quanto riguarda questo dato, è importante considerare che più della metà del campione ha effettuato il trattamento radioterapico in altri centri oncologici italiani, pertanto non è stato possibile reperire il diario clinico radioterapico in più della metà dei casi. (Tab. XIV).

Tabella XIV: complicanze del target di RT pre e post trattamento.

Complications	N = 63 ¹
Local Soft tissue complications POST RT	25 (86%)
Unknown	34
Local Soft tissue complications at the start of RT	2 (7.1%)
Unknown	35
	¹ n (%)

Il 75% dei pazienti che hanno subito radioterapia non ha effettuato una valutazione odontoiatrica preventiva. Dei 14 soggetti che hanno effettuato questa visita specialistica, 10 hanno necessitato di estrazioni dentarie prima di intraprendere la radioterapia (Tab. XV).

Tabella XV: prevenzione odontoiatrica pre RT.

ORN prevention	N = 62 ¹
Dental examination pre RT	
<i>Yes</i>	14 (26%)
<i>No</i>	39 (74%)
<i>Unknown</i>	9
Dental extraction pre RT	10 (19%)
Unknown	9
	¹ n (%)

6.2.3 Recidiva tumorale

Il 36% del campione analizzato (n = 26) ha sviluppato una recidiva locale di tumore; la distribuzione delle sedi di malattia ricalca approssimativamente quelle del tumore primario, confermando una maggiore incidenza delle neoplasie del cavo orale anche nelle recidive (51%). (Tab. XVI).

Tabella XVI: *sede di insorgenza della recidiva tumorale.*

Site of recurrent disease	N = 27 ¹
Tongue	6 (22%)
Oropharynx	3 (11%)
Retromolar area	3 (11%)
Base of tongue	2 (7%)
Ear	2 (7%)
Floor of mouth (FOM)	2 (7%)
Parotid gland	2 (7%)
AGP	1 (4%)
Gingiva - Mandible	1 (4%)
Gingiva - Maxilla	1 (4%)
Stensen duct	1 (4%)
Sublingual gland	1 (4%)
Temporal Fossa	1 (4%)
Unknown	1 (4%)
	¹ n (%)

Il trattamento della recidiva tumorale, in questa popolazione, vede come scelta più frequente il trattamento chirurgico esclusivo (46%, n = 12), seguita dalla combinazione di chirurgia e RT (15%, n = 4) e chirurgia e CHT-RT (15%, n = 4). (Tab. XVII).

Tabella XVII: *trattamento recidiva tumorale.*

Treatment on recurrent disease	N = 26
Surgery exclusive	12 (46%)
Surgery and RT	4 (15%)
Surgery and CHT-RT	4 (15%)
RT exclusive	4 (15%)
Surgery and CHT systemic	1 (4%)
CHT systemic exclusive	1 (4%)
	<i>1 n (%)</i>

Dei 12 trattamenti radioterapici, 4 hanno avuto come target esclusivo la massa tumorale con una dose mediana di 66 Gy, mentre 8 hanno coinvolto anche i linfonodi laterocervicali con una dose mediana di 63 Gy su entrambe le sedi. (Tab. XVIII).

Tabella XVIII: *mediana delle dosi di RT erogate sul T e sul T+N (Gy) della recidiva tumorale.*

Recurrence RT dose	RT Only, N = 4 ¹	T+N, N = 8
RT Dose T Gy	66 Gy (60.0, 70.0)	63 Gy (60.0, 70.0)
RT Dose N Gy	-	63 Gy (60.0, 70.0)
		¹ Median (IQR)

Nel trattamento radioterapico della recidiva, l'EBR continua ad essere la prima scelta nella tipologia di radioterapia; tuttavia, la percentuale relativa dei soggetti sottoposti ad adroterapia è maggiore rispetto alla patologia primaria (25%, n = 3) (Tab. XIX).

Tabella XIX: *tipologia di trattamento radioterapico eseguito sulla recidiva tumorale.*

Type of RT on cancer recurrence	N = 12 ¹
EBR	9 (75%)
Proton beam therapy	2 (17%)
Carbon ions therapy	1 (8%)
	n (%) ¹

Le complicanze relative al trattamento radioterapico sulla recidiva tumorale si sono presentate nell'86% dei soggetti e nel 14% erano presenti delle complicanze locali anche prima di iniziare il trattamento radiante. Come già descritto per il dato corrispondente della patologia primaria, questi valori sono influenzati dal fatto che per circa la metà dei pazienti i diari radio-oncologici non sono disponibili. (Tab. XX).

Tabella XX: *mediana delle dosi di RT erogate sul T e sul T+N (Gy).*

RT complications on cancer recurrence	N = 12 ¹
Local Soft tissue complications POST RT	6 (86%)
Unknown	5
Local Soft tissue complications at the start of RT	1 (14%)
Unknown	5
	¹ n (%)

La prevenzione odontoiatrica pre-RT è stata eseguita in proporzioni paragonabili alla patologia primaria, con conseguente bonifica dentaria in uno solo dei 2 pazienti valutati (Tab. XXI).

Tabella XXI: *complicanze del target di RT sulla recidiva tumorale pre e post trattamento.*

ORN prevention for RT on recurrence		N = 12 ¹
Dental examination pre RT		
	<i>Yes</i>	2 (18%)
	<i>No</i>	11 (82%)
	Unknown	0
Dental extraction pre RT		1 (9%)
	Unknown	0
		¹ n (%)

6.2.4 Diagnosi di ORN

L'età mediana alla diagnosi di ORN nel campione si aggira intorno ai 60 anni, con un primo quartile (25° percentile) di 53 anni e un terzo quartile (75° percentile) di 67 anni. Ciò significa che la metà dei pazienti ha un'età compresa tra 53 e 67 anni al momento della diagnosi di osteoradionecrosi (Tab. XXII., Grafico B).

Tabella XXII: età mediana, 25° e 75° percentile.

N = 95 ¹	
Age at ORN diagnosis	60 (53, 67)
¹ Median (IQR)	

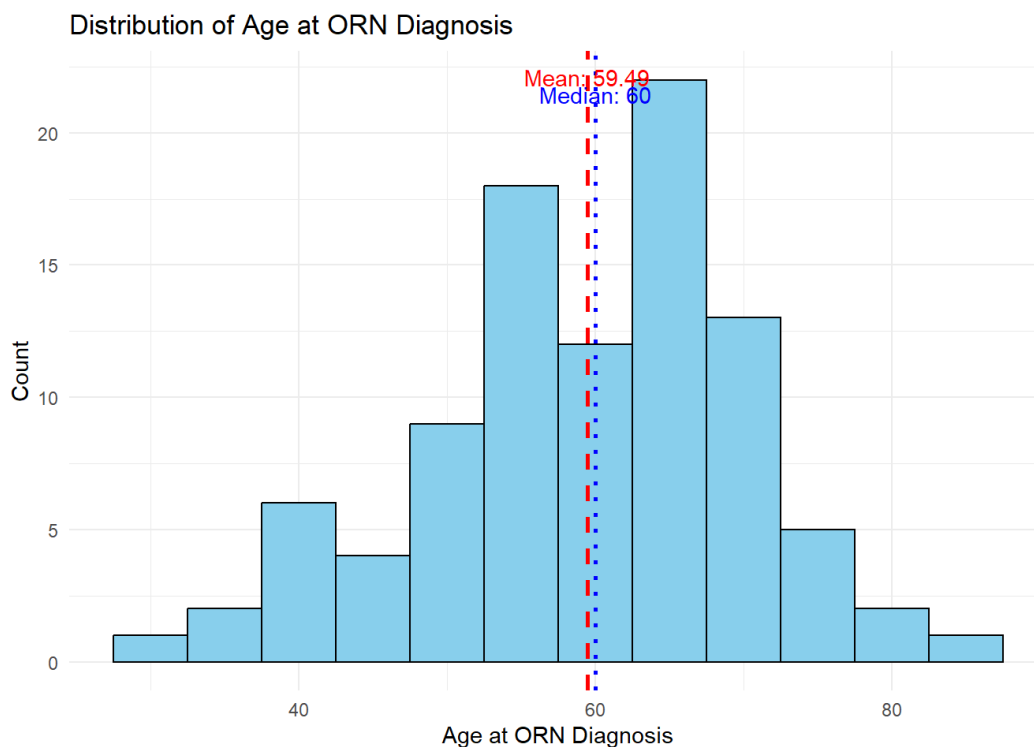


Grafico B: in ordinate l'età alla diagnosi, in ascisse il numero di diagnosi di ORN

Per ogni paziente arruolato è stato calcolato il tempo intercorso tra la fine della radioterapia e la diagnosi di sospetto di ORN in mesi (Δ RT-ORN). Per calcolare questo dato nei pazienti che hanno subito più di un trattamento radioterapico (per recidiva), si è considerato l'ultimo trattamento radiante come riferimento per il calcolo.

La mediana del tempo intercorso tra la RT e la diagnosi di sospetto di ORN si attesta a 39 mesi ovvero poco più di tre anni.

Il primo quartile (25° percentile) è di 15 mesi, il che indica che il 25% dei pazienti ha sviluppato ORN entro 15 mesi dalla radioterapia. Il terzo quartile (75° percentile) è di 88 mesi, il che significa che il 75% dei pazienti ha sviluppato ORN entro 88 mesi (circa 7 anni) dalla radioterapia (**Tab. XXIII**).

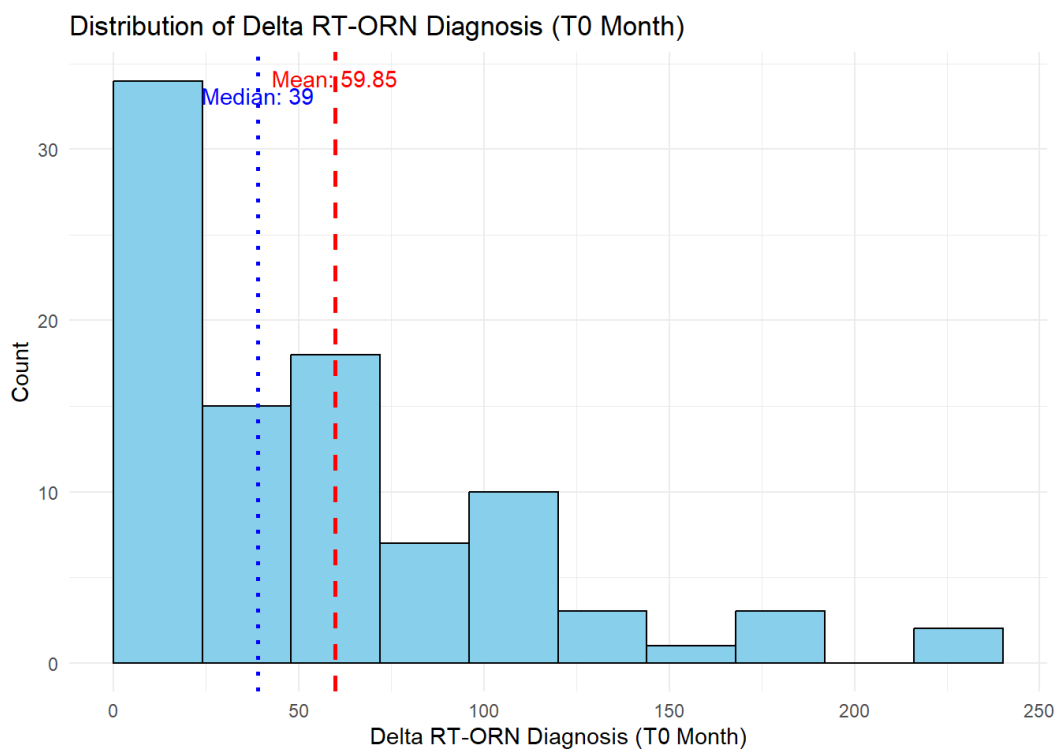
Tabella XXIII: *mediana Δ RT-ORN, 25° e 75° percentile.*

Delta RT-ORN diagnosis	N = 95 ¹
months	39 (15, 88)

¹ Median (IQR)

Osservando il grafico della distribuzione temporale del Δ RT-ORN (**Grafico C**), si può notare come la maggior parte delle nuove diagnosi di ORN avviene nei primi 2 anni dalla radioterapia, il numero di esordi inoltre aumenta nuovamente nella fascia tra 4-6 anni e nella fascia 8-10 anni.

Grafico C: *distribuzione di Δ RT-ORN (in ascissa) descritto con colonne di 24 mesi (2 anni), sull'asse delle ordinate è descritto il numero di diagnosi.*



La sede di insorgenza più frequente di ORN è risultata essere la mandibola, rappresentando l'80% di tutte le sedi di patologia (n = 76). Seguono il mascellare superiore con il 17% dei casi (n= 16), la base del cranio con il 2,1% (n = 2) e lo zigomo con l'1,1% (n = 1) (Tab. XXIV).

Tabella XXIV: *sede di insorgenza di ORN.*

Sites of ORN	N = 95 ¹
Mandible	76 (80%)
Maxilla	16 (17%)
Skull base	2 (2.1%)
Zygoma	1 (1.1%)
¹ n (%)	

Il fattore scatenante più frequente è rappresentato dalla malattia parodontale (34%), seguito dalle estrazioni dentarie (27%). Nel 28% dei casi non si è individuato il fattore scatenante (**Tab. XXV**).

Tabella XXV: *triggers orali di ORN.*

Trigger ORN	N = 95¹
Tooth extraction	27 (28%)
Periodontal disease	34 (36%)
Perimplant infection	2 (2.1%)
Pressure sore	3 (3.2%)
Other factor	2 (2.1%)
Unknown	27 (28%)
	¹ n (%)

I segni clinici più frequentemente rilevati alla diagnosi variano a seconda della sede di insorgenza: l'ORN mandibolare si manifesta nel 48% dei casi con esposizione ossea, seguito dal gonfiore dei tessuti molli e dalla suppurazione. L'ORN al mascellare superiore è caratterizzato nel 44% dalla presenza alla diagnosi di una fistola oro-sinusale o oro-nasale. L'ORN alla base del cranio e allo zigomo, invece, si manifesta attraverso una fistola cutanea o un'esposizione ossea nella cute del volto (**Tab. XXVI.**, **Tab. XXVII**).

Tabella XXVI: Segni/sintomi clinici di ORN per sede.

Clinical signs/symptoms	Mandible, N = 76 ¹	Maxilla, N = 16 ¹	Skull base, N = 2 ¹	Zygoma, N = 1 ¹
Halitosis	3 (3.9%)	1 (6.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Tooth decay	10 (13%)	3 (19%)	0 (0%)	0 (0%)
ToothImplant loss	7 (9.2%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
ToothImplant mobility	23 (30%)	6 (38%)	0 (0%)	1 (100%)
Softtissue swelling	37 (49%)	5 (31%)	0 (0%)	0 (0%)
Suppuration	26 (34%)	5 (31%)	2 (100%)	0 (0%)
Coutaneous fistula	12 (16%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)
Mucosal fistula	25 (33%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)
Orostoma	4 (5.3%)	0 (NA%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Oronasal oroantral fistula	0 (NA%)	7 (44%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Bone exposure	44 (58%)	3 (19%)	1 (50%)	1 (100%)
Mandible Asimmetry	22 (29%)	0 (NA%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Mandible fracture	22 (29%)	0 (NA%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Sequester formation	16 (21%)	1 (6.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Trismus	16 (21%)	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (100%)
Vincent's sign	21 (28%)	0 (NA%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Other Signs	3 (3.9%)	2 (13%)	0 (0%)	0 (0%)

¹ n (%)

Tabella XXVII: *segni/sintomi clinici di ORN complessivi di ORN di tutte le sedi espressi in numero assoluto di osservazioni e percentuale. Le percentuali relative a segni/sintomi specifici di una sede anatomica sono pesate in base al numero di ORN insorte in quella sede anatomica.*

c	N = 95 ¹
Bone exposure	49 (52%)
Softissue swelling	42 (44%)
Suppuration	33 (35%)
ToothImplant mobility	30 (32%)
Mucosal fistula	27 (28%)
Mandible Asimmetry	22 (29%)
Mandible fracture	22 (29%)
Vincent's sign	21 (28%)
Trismus	18 (19%)
Sequester formation	17 (18%)
Cutaneous fistula	14 (15%)
Tooth decay	13 (14%)
Oronasal oroantral fistula	7 (44%)
ToothImplant loss	9 (9.5%)
Other Signs	5 (5.3%)
Orostoma	4 (5.3%)
Halitosis	4 (4.2%)
	¹ n (%)

Alla diagnosi i pazienti reclutati nel 40 % riferiscono di non provare alcun dolore, nel caso in cui sia presente una sintomatologia algica essa è di entità lieve/moderata (**Tab. XXVIII**).

Tabella XXVIII: *dolore percepito (VAS) in numero assoluto di osservazioni, percentuale e mediana.*

VAS 0-10	N = 95 ¹
10	1 (1.4)
9	1 (1.4%)
8	2 (2.8%)
7	4 (5.7%)
6	4 (5.7%)
5	14 (20%)
4	3(4.3%)
3	5 (7.2%)
2	2 (2.8%)
1	5 (7.2%)
0	28 (40%)
N/A	26
	¹ n (%)
Median (IQR)	2 (0;5)

Alla diagnosi di ORN, il segno radiologico più comune a tutte le sedi di patologia è l'ispessimento trabecolare (96%), ossia l'aspetto della midollare ossea a "vetro smerigliato". Seguono i segni litici dell'osso: erosione corticale (82%) e osteolisi (85%). Nell'ORN mandibolare, il secondo segno radiologico più evidente alla diagnosi è l'osteosclerosi. (Tab. XXIX., Tab. XXX).

Tabella XXIX: segni radiologici di ORN per sede.

CT signs	Mandible, N = 76 ¹	Maxilla, N = 16 ¹	Skull base, N = 2 ¹	Zygoma, N = 1 ¹
Trabecular thickening	72 (95%)	16 (100%)	2 (100%)	1 (100%)
Bone sclerosis	64 (84%)	10 (63%)	2 (100%)	0 (0%)
Osteolysis	63 (83%)	16 (100%)	1 (50%)	1 (100%)
Cortical erosion	61 (80%)	15 (94%)	1 (50%)	1 (100%)
Sequester formation	31 (41%)	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Pathologic fracture	21 (28%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Persistent postextraction socket	19 (25%)	4 (25%)	0 (0%)	0 (0%)
Periosteal reaction	6 (7.9%)	7 (44%)	1 (50%)	0 (0%)
Opacified Maxillary sinus	0 (NA%)	5 (31%)	0 (0%)	0 (0%)
Sinus mucosa thickening	0 (NA%)	11 (69%)	1 (50%)	0 (0%)
				¹ n (%)

Tabella XXX: *prevalenza di segni radiologici di ORN complessivi di tutte le sedi espressi in numero assoluto di osservazioni e percentuale. Le percentuali relative a segni specifici di una sede anatomica sono pesate in base al numero di ORN insorte in quella sede anatomica.*

CT signs	N = 95 ¹
Trabecular thickrning	91 (96%)
Osteolysis	81 (85%)
Cortical erosion	78 (82%)
Bone sclerosis	76 (80%)
Sequester formation	35 (37%)
Persistent postextraction socket	23 (24%)
Pathologic fracturea	21 (22%)
Periosteal reaction	14 (15%)
Sinus mucosa thickening	12 (63%)
Opacified Maxillary sinus	5 (26%)
	¹ n (%)

Il grado di malattia alla diagnosi è stato valutato in base alle tre classificazioni. Secondo la classificazione di Notani et al., alla diagnosi la maggior parte delle ORN si presenta già in uno stadio avanzato, con un coinvolgimento radiologico dell'osso mandibolare al di sotto del canale alveolare o con sintomi clinici rilevanti come frattura o fistola cutanea. Le classificazioni Sipmo/Sicmf e ClinRad distribuiscono la severità dell'ORN in maniera più omogenea tra i vari stadi, con una prevalenza maggiore negli stadi medio-avanzati (Tab. XXXI).

Tabella XXXI: *classificazione di ORN alla diagnosi, secondo le classificazioni di: Notani et al, Sipmo/Sicmf e ClinRad espressi in numero di stadiazioni e percentuale.*

ORN stage at diagnosis	N = 95 ¹
Notani et al	
I	7 (7.4%)
II	12 (13%)
III	55 (58%)
N/A	21 (22%)
Sipmo/Sicmf	
1a	14 (15%)
1b	6 (6.3%)
2a	20 (21%)
2b	14 (15%)
3a	13 (14%)
3b	25 (26%)
N/A	3 (3.2%)
ClinRad	
0	1 (1.1%)
1	19 (20%)
2	35 (37%)
3	37 (39%)
N/A	3 (3.2%)
	¹ n (%)

6.3 OUTCOME PRIMARIO: VALUTAZIONE DELLA DIAGNOSI E CLASSIFICAZIONE DELL'ORN

Osservando il numero delle ORN stadiate, è rilevante il fatto che la classificazione di Notani et al. non sia stata in grado di classificare il 35% dei casi, mentre le classificazioni Sipmo/Sicmf e ClinRad hanno descritto tutti i 400 casi di ORN dei mascellari presi in esame. (Tab. XXXII).

Tabella XXXII: *ORN stadiate per classificazione.*

Classification	classified	missed	N=400
Notani et al.	260	140	35%
Sipmo/Sicmf	400	0	0%
ClinRad	400	0	0%

¹ n (%)

6.3.1 Confronto tra classificazione secondo Notani et al. e Sipmo/Sicmf

Dal confronto tra questi sistemi classificativi, si può rilevare ancora una volta il grande numero di ORN non descrivibili attraverso la classificazione di Notani et al., inoltre prendendo in considerazione solo la malattia attiva (distribuita nei gradi I, II e III) si può notare come nel grado I siano descritte 9 ORN, nel grado II, 19 e nel grado III 154 ORN, circa l'85% di tutti i siti di malattia attiva.

Si può notare che il grado Notani I e Notani II, in 18 casi su 19 confluiscono nel grado 1 Sipmo/Sicmf distribuiti in 1a e 1b a seconda della presenza di dolore o suppurazione, fa eccezione un solo caso in cui è presente un coinvolgimento radiologico superiormente al canale del nervo alveolare inferiore (Notani II), ma essendo presente una reazione periostale è classificato come 2 Sipmo/Sicmf per definizione.

Il grado Notani III, presentato in 153 sedi patologiche, si suddivide equamente tra il grado 2 Sipmo/Sicmf (77 casi, tra 2a e 2b) e il grado 3 Sipmo/Sicmf (76 casi, tra 3a e 3b) (Tab. XXXIII).

Poiché la classificazione secondo Notani et al. non prevede una remissione dopo il trattamento dell'ORN, tutte le categorie di "remission" della classificazione Sipmo/Sicmf (n = 87) non possono essere classificate.

Tabella XXXIII: confronto tra la classificazione secondo Notani et al. e la classificazione Sipmo/Sicmf.

Sipmo/Sicmf vs Notani et al.	Notani et al.					
	N/A	Healing	I	II	III	Total
Sipmo/Sicmf						
N/A	-	-	-	-	-	-
Healing	15 (3.8%)	78 (20%)	-	-	-	93 (23%)
Remission	87 (22%)	-	-	-	-	87 (22%)
1a	4 (1.0%)	-	8 (2.0%)	12 (3%)	-	24 (6%)
1b	2 (0.5%)	-	1 (0.3%)	6 (1.5%)	-	9 (2.3%)
2a	15 (3.8%)	-	-	1 (0.5%)	54 (14%)	70 (17.5%)
2b	2 (0.5%)	-	-	-	24 (6%)	26 (6.5%)
3a	9 (2.3%)	-	-	-	40 (10%)	49 (12%)
3b	6 (1.5%)	-	-	-	36 (9.0%)	42 (11%)
Total	140 (35%)	78 (20%)	9 (2.3%)	19 (4.7%)	154 (38%)	400 (100%)

6.3.2 Confronto tra classificazione Sipmo/Sicmf e ClinRad

Entrambe le classificazioni sono in grado di classificare tutte le sedi di ORN della mandibola e del mascellare superiore. Le due classificazioni sono simili nell'intendere per grado 1 una ORN focale, per grado 2 una ORN diffusa e per grado 3 una ORN complicata,

tuttavia presentano anche molteplici differenze. Queste sono dovute principalmente al fatto che l'esito di un trattamento sull'ORN è valutabile solo tramite la Sipmo/Sicmf attraverso il concetto di "remission". Altre differenze sono la presenza dello stadio 0 solo nella ClinRad e la diversa inclusione di segni clinico-radiologici nei vari stadi.

Si può notare come le 87 remissioni classificate tramite Sipmo/Sicmf si distribuiscano:

- 45 nel grado 2 ClinRad;
- 29 nel grado 0 ClinRad;
- 13 come "healing", ossia guarigioni (poiché non tutti i segni radiologici della Sipmo/Sicmf sono inclusi nella ClinRad, alcune remissioni sono considerate guarigioni secondo una e remissioni secondo l'altra).

Anche nel confronto delle guarigioni (healing) vi sono 5 casi che rimangono nel grado 0 ClinRad e 3 casi che rimangono nello stadio 1 per la presenza di segni radiologici o clinici dovuti alla terapia: a causa di segni radiologici o clinici residui dovuti alla terapia: poiché la ClinRad non considera gli esiti della terapia, questi casi sono classificati come siti di malattia attiva.

Lo stadio 0 ClinRad si distribuisce nella maggior parte dei casi all'interno della "remission" Sipmo/Sicmf, complessivamente in 8 casi invece si distribuisce nei vari gradi di questa classificazione perché si è in presenza di segni clinici minori diversi dall'esposizione ossea e dalla fistola mucosa, gli unici previsti dalla classificazione ClinRad. (es. suppurazione, ascesso etc.).

Complessivamente, nonostante i concetti di "healing" e "remission", vi è una corrispondenza nella stadiazione della patologia nei gradi 1, 2 e 3. In particolare, lo stadio 3 di ClinRad si distribuisce uniformemente tra 3a e 3b della Sipmo/Sicmf a seconda della presenza di dolore o suppurazione. (Tab. XXXIV). Fanno eccezione:

- 1 caso su 28 che partendo da uno stadio 1 ClinRad è classificato stadio 2a Sipmo/Sicmf per la presenza della reazione periostale, che come detto precedentemente stabilisce uno stadio 2 Sipmo/Sicmf;
- 1 caso su 94 che partendo dal grado 2 ClinRad è stadiato come 3a Sipmo/Sicmf: si tratta di una ORN al mascellare superiore che coinvolge radiograficamente anche l'osso zigomatico, classificandola pertanto è classificato come stadio 3 Sipmo/Sicmf.

Tabella XXXIV: confronto tra la classificazione Sipmo/Sicmf e la classificazione ClinRad.

Sipmo/Sicmf vs ClinRad	ClinRad						Total
	N/A	Healing	0	1	2	3	
Sipmo/Sicmf							
N/A	-	-	-	-	-	-	-
Healing	-	85 (21%)	5 (1.3%)	3 (0.8%)	-	-	93 (23%)
Remission	-	13 (3.3%)	29 (7.3%)	-	45 (11%)	-	87 (22%)
1a	-	-	4 (1.0%)	20 (5%)	-	-	24 (6%)
1b	-	-	1 (0.3%)	8 (2.0%)	-	-	9 (2.3%)
2a	-	-	3 (0.8%)	1 (0.3%)	66 (17%)	-	70 (18%)
2b	-	-	-	-	26 (6.5%)	-	26 (6.5%)
3a	-	-	-	-	1 (0.3%)	48 (12%)	49 (12%)
3b	-	-	-	-	-	42 (11%)	42 (11%)
Total	-	98 (25%)	42 (11%)	32 (8%)	138 (35%)	90 (23%)	400 (100%)

6.3.3 Confronto tra classificazione secondo Notani et al. e ClinRad

Come già descritto nel confronto tra la classificazione di Notani et al, e Sipmo/Sicmf, anche in questo caso emerge che la classificazione secondo Notani et al. non è stata in grado di descrivere il 35% dei siti patologici. Per la maggior parte dei casi, vi è una corrispondenza nella categoria di "healing", mentre i gradi Notani I e II confluiscono nello stadio 1 di ClinRad, mentre il grado III Notani si distribuisce uniformemente tra lo stadio 2 e lo stadio 3 di ClinRad.

Le incongruenze derivano dal fatto che i criteri clinici e radiologici definiti dalla ClinRad sono molto restrittivi, mentre nella Notani et al sono generalmente definiti come "segni clinici e radiologici di ORN". In particolare, si nota: (Tab. XXXV):

- partendo dallo stadio 0 ClinRad, la maggior parte delle sedi di ORN non possono essere classificate secondo la classificazione di Notani et al. poiché, per l'ORN è definita come la compresenza di segni clinici e radiologici. Fanno eccezione 2 casi classificati come grado Notani II secondo e uno come grado Notani III, in quanto sono stati identificati dei segni clinici validi per la classificazione di Notani et al. ma non per la ClinRad.
- Partendo dallo stadio 1 ClinRad sono riportati 3 pazienti che sono classificati come "Healing" nella classificazione di Notani et al, Questo perché il grado 1 ClinRad è definito esplicitamente come "segni clinici con/senza segni radiologici di ORN", mentre per la classificazione di Notani et al. sono necessari entrambi: questi sono casi in cui, a seguito di un trattamento

chirurgico risolutivo, non sono più presenti segni radiologici di ORN. Pertanto, secondo la classificazione di Notani et al., questi sintomi clinici sono non sono collegabili all'ORN, che risulta appunto guarita.

Tabella XXXV: confronto tra la classificazione secondo Notani et al. e la classificazione ClinRad

Notani et al vs ClinRad	ClinRad						Total
	N/A	Healing	0	1	2	3	
Notani et al.							
N/A	-	23 (5.8%)	39 (9.8%)	3 (0.8%)	61(15%)	14 (3.5%)	140 (35%)
Healing	-	75 (19%)	-	3 (0.8%)	-	-	78 (20%)
I	-	-	-	9 (2.3%)	-	-	9 (2.3%)
II	-	-	2 (0.5%)	17 (4.0%)	-	-	19 (4.8%)
III	-	-	1 (0.3%)	-	77 (19%)	76 (19%)	154 (39%)
Total	-	98 (25%)	42 (11%)	32 (8%)	138 (35%)	90 (23%)	400 (100%)

Comparison of Clinical Staging Systems

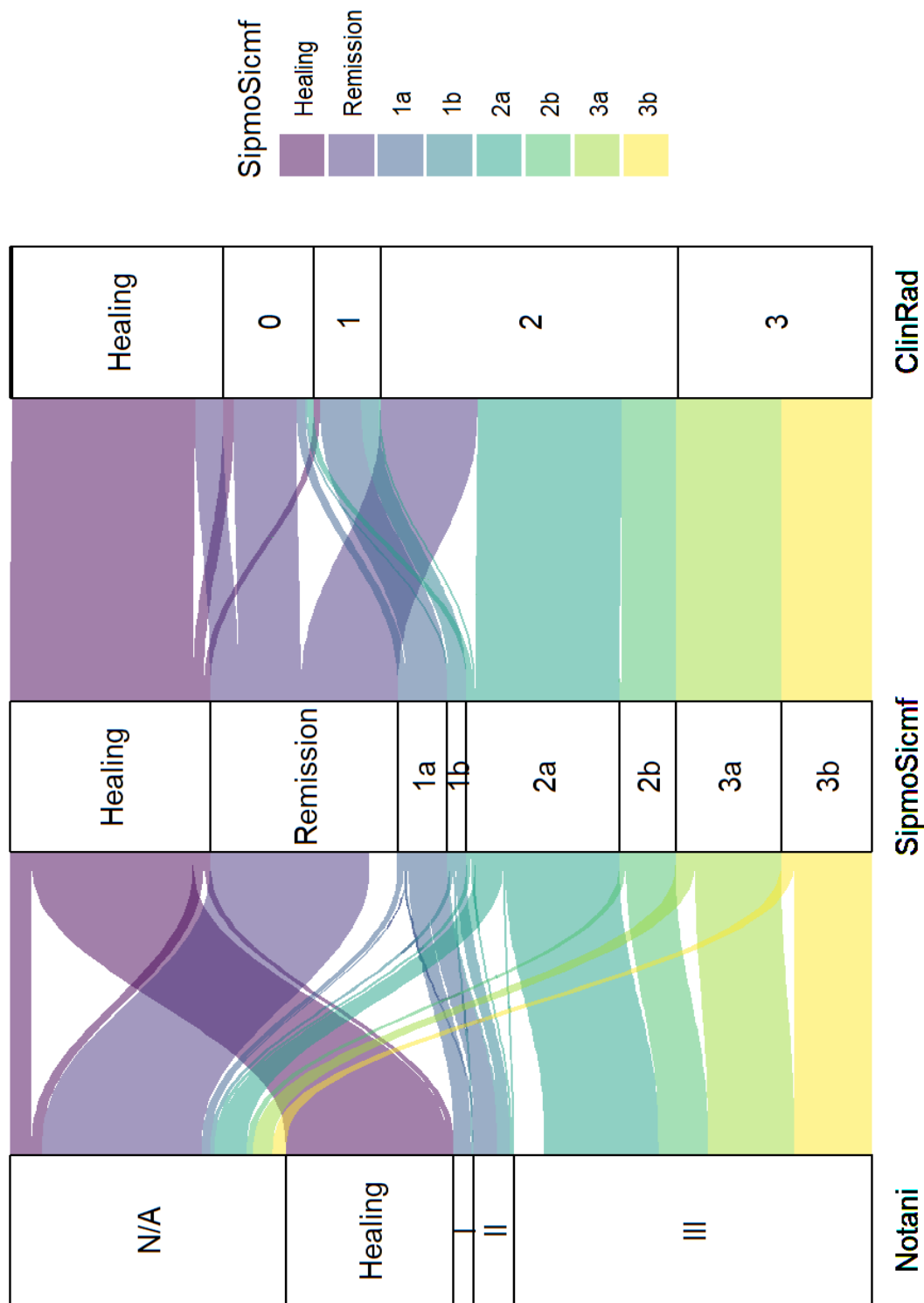


Grafico D: Confronto tra I tre sistemi classificativi studiati.

6.4 SELEZIONE DEL CAMPIONE PER L'OUTCOME SECONDARIO

Al fine di valutare l'assegnazione e l'esito dei trattamenti, sono stati inclusi nello studio solamente quei pazienti verso i quali si è portato a termine il follow-up di un anno sulla sede di malattia, affinché si possa valutare efficacemente l'esito della terapia (n= 64) escludendo 31 siti di malattia.

In questo secondo outcome nel quale si valutano gli esiti dei trattamenti, non sono stati esclusi i pazienti con ORN della base del cranio come nel primo outcome, nonostante non fosse possibile fornire una stadiazione alla patologia.

Di questi 64 siti di malattia, 41 hanno effettuato un trattamento chirurgico e sono stati ulteriormente suddivisi in base alla tipologia di trattamento effettuato:

- n = 9 curettage/sequestrectomia;
- n = 9 resezione marginale;
- n = 23 resezione segmentale.

I restanti 23 hanno effettuato un trattamento non chirurgico venendo suddivisi in base ai trattamenti:

- n = 4 Ossigenoterapia iperbarica (HBO);
- n = 5 Protocollo PENTO;
- n = 14 terapia antibiotica.

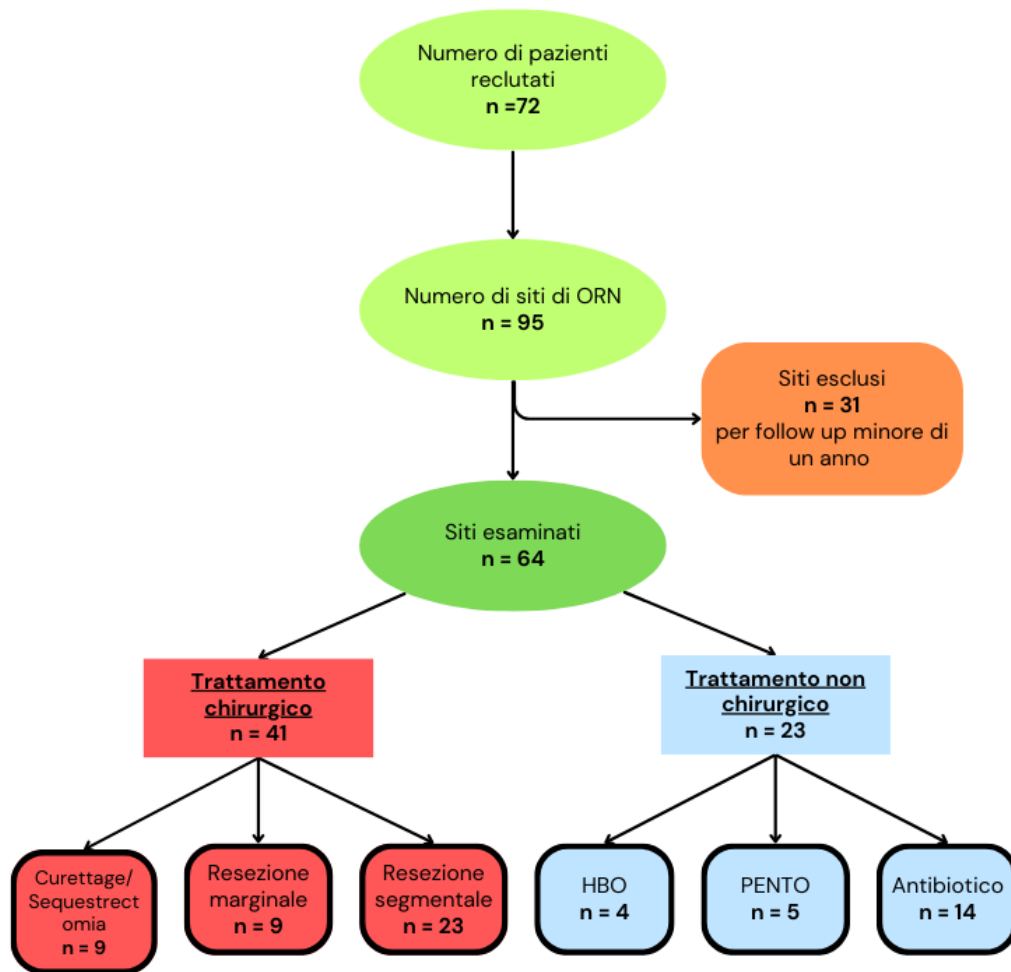


Grafico E: *descrizione dell' algoritmo decisionale per il reclutamento del campione (outcome secondario).*

6.5 ANALISI DEL CAMPIONE OUTCOME SECONDARIO

Il campione selezionato per l'outcome secondario è un sottoinsieme di quello già descritto, con l'esclusione di 31 pazienti. Di seguito vengono brevemente descritte le caratteristiche.

6.5.1 Dati anagrafici e comorbidità

I soggetti arruolati sono nati tra il 1933 e il 1975, quasi tutti di etnia caucasica, con solo un paziente di etnia asiatica, in prevalenza maschi (M =33; F = 14). Tra i fattori di rischio, il 66% dei pazienti sono fumatori attivi o ex fumatori, mentre presentano potus il 34% (n=16) dei pazienti.

Tra le comorbidità, spicca la presenza di ipertensione nel 36% (n = 16) del campione, seguita da patologie cardiovascolari (28%, n = 13), diabete mellito tipo II (19%, n = 9) e insufficienza renale cronica (4,3%, n = 2). Il 65% dei pazienti reclutati (n = 30) presenta almeno un'altra comorbidità non elencata precedentemente.

6.5.2 Patologia oncologica primaria

Il tipo di tumore più frequente è il carcinoma squamocellulare, presente nel 77% dei pazienti (n = 36). Seguono in ordine di frequenza le neoplasie delle ghiandole salivari come il carcinoma adenoidocistico (8,5%, n = 4), il carcinoma mucoepidermoide (4,3%, n = 2), l'adenocarcinoma polimorfo (2,1%, n = 1). Tre pazienti presentano tumori rari di altre strutture della testa e del collo, tra cui emangioendotelioma polimorfo (n = 1), cheratocisti odontogena (n = 1) e carcinoma basocellulare (n = 1).

Per quanto riguarda la sede di insorgenza, si evidenzia una maggiore prevalenza di tumori dell'orofaringe, tuttavia la somma delle strutture della cavità orale rappresenta il 45% delle strutture colpite dalla patologia primaria. (Tab. XXXVI).

Tabella XXXVI: sede della patologia tumorale primaria.

Site of disease	N = 57 ¹
Oropharynx	13 (23%)
Tongue	10 (18%)
Soft palate	5 (8.8%)
Floor of mouth (FOM)	4 (7.0%)
Hypopharynx	4 (7.0%)
Retromolar area	3 (5.3%)
Gingiva - Mandible	2 (3.5%)
Mandible	2 (3.5%)
Parotid gland	2 (3.5%)
Submandibular gland	2 (3.5%)
Base of tongue	2 (2.6%)
AGP	1 (1.8%)
Ear	1 (1.8%)
Nasal cavity	1 (1.8%)
Pharynx	1 (1.8%)
Sublingual gland	1 (1.8%)
Unknown	3 (5.3%)
	¹ n (%)

Il trattamento più eseguito sulla patologia primaria rimane il trattamento chirurgico seguito da RT o CHT-RT adiuvante. (Tab. XXXVII)

Tabella XXXVII: trattamento effettuato sulla patologia primaria.

Treatment	N = 47 ¹
Surgery and RT	17 (36%)
Surgery and CHT-RT	8 (17%)
Surgery exclusive	6 (13%)
Surgery and CHT systemic and RT	5 (11%)
CHT-RT exclusive	2 (4.3%)
CHT Systemic and CHT-RT	3 (6.4%)
CHT Systemic and RT	1 (2.1%)
RT exclusive	4 (8.5%)
Surgery and CHT systemic and CHT-RT	1 (2.1%)
	¹ n (%)

Il trattamento chirurgico è stato eseguito dal 78% del campione, di cui il 27% (n = 10) ha subito anche una resezione ossea e nel 76% dei casi (n = 28) è stato necessario eseguire anche uno svuotamento laterocervicale.

Il trattamento radioterapico sulla patologia primaria, eseguito da 41 soggetti (87% del campione) ha previsto una dose media di 62,5 Gy nel caso in cui come target avesse esclusivamente la massa tumorale (T). Nel caso in cui la radioterapia coinvolgesse anche le stazioni linfonodali laterocervicali la mediana della dose erogata sul T è di 68,0 Gy e la dose mediana erogata sull'N è di 60Gy

Al termine della radioterapia, l'85% dei pazienti del campione lamentava una complicanza connessa al trattamento. La valutazione odontoiatrica pre RT è stata eseguita dal 31% del campione (n = 12) di cui 8 soggetti sono stati sottoposti contestualmente ad estrazioni dentarie.

6.5.3 Recidiva di tumore

Il 40% dei soggetti reclutati (n = 19) ha sviluppato una recidiva tumorale, di cui il 42% si è verificato nel cavo orale (lingua 16% (n = 3), trigono retromolare 10,5% (n = 2), gengiva 5,2% (n = 1), pavimento della bocca 5,2% (n = 1) e dotto di Stenone 5,2% (n = 1)). In 3 casi la recidiva ha coinvolto l'orofaringe (16%, n = 3), mentre nel 10,5% casi la parotide (n = 2) e la base della lingua (n = 2). Sono riportati casi isolati di recidiva al solco amigdaloglosso (n = 1), orecchio (n = 1), ghiandola sottolinguale (n = 1) e alla fossa temporale (n = 1).

Per quanto riguarda i trattamenti, il 24% dei pazienti affetti da recidiva (n = 8) ha subito un trattamento chirurgico esclusivo, nel 16% con terapia radioterapia adiuvante (n = 3) e nel 10,5% una chemioradioterapia adiuvante (n = 2). Il 21% dei pazienti hanno invece eseguito esclusivamente radioterapia (n = 4) e nel 10,5% esclusivamente chemioterapia (n = 2).

Il trattamento chirurgico, eseguito nel 69% delle recidive (n = 13), ha compreso anche in 5 casi uno svuotamento laterocervicale.

Il trattamento radioterapico sulla recidiva, eseguito da 9 soggetti (47% del campione) ha previsto una dose mediana di 66 Gy nel caso in cui come target avesse esclusivamente la massa tumorale (T) (n = 4). Nel caso in cui la radioterapia coinvolgesse anche le stazioni linfonodali laterocervicali la mediana della dose erogata sul T e su N è di 66,0 Gy (n = 5). Solo 4 pazienti hanno riportato delle complicanze acute post RT; nessuno del campione selezionato ha effettuato una valutazione odontoiatrica prima del trattamento radioterapico sulla recidiva tumorale.

6.5.4 Diagnosi di ORN

L'età mediana alla diagnosi di ORN si attesta a 60 anni (25° = 53, 75° = 67), mentre la mediana del Δ RT-ORN è pari a 46 mesi, quasi 4 anni (25° = 16, 75° = 98).

La sedi di insorgenza vedono la maggioranza di ORN mandibolare (80%, n = 51), seguita dall'ORN al mascellare superiore (17% n = 11) e dall'ORN alla base del cranio (3,1%, n = 2). I trigger di ORN rilevati sono riportati in tabella (Tab. XXXVIII).

Tabella XXXVIII: *trigger intraorali di ORN.*

Trigger factor	N = 64 ¹
Tooth extraction	13 (20%)
Periodontal disease	22 (34%)
Perimplant infection	2 (3.1%)
Pressure sore	3 (4.7%)
Other factor	2 (3.1%)
Unknown	22 (34%)
	¹ n (%)

I segni e i sintomi clinici presenti in questo campione sono simili a quelli descritti nel campione primario, nelle seguenti tabelle (Tab. XXXIX, Tab. XL) sono indicati i segni clinici rilevati per sede anatomica con frequenza e percentuale.

Tabella XXXIX: Segni/sintomi clinici di ORN per sede.

Clinical signs and symptoms	Mandible, N = 51 ¹	Maxilla, N = 11 ¹	Skull base, N = 2 ¹
Halitosis	2 (3.9%)	0 (0%)	0 (0%)
Tooth decay	7 (14%)	2 (18%)	0 (0%)
ToothImplant loss	5 (9.8%)	1 (9.1%)	0 (0%)
ToothImplant mobility	14 (27%)	3 (27%)	0 (0%)
Softissue swelling	23 (45%)	4 (36%)	0 (0%)
Suppuration	16 (31%)	3 (27%)	2 (100%)
Coutaneous fistula	7 (14%)	0 (0%)	2 (100%)
Mucosal fistula	16 (31%)	1 (9.1%)	0 (0%)
Orostoma	3 (5.9%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Oronasal oroantral fistula	0 (NA%)	4 (36%)	0 (NA%)
Bone exposure	31 (61%)	2 (18%)	1 (50%)
Mandible Asimmetry	19 (37%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Mandible fracture	18 (35%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Sequester formation	12 (24%)	0 (0%)	0 (0%)
Trismus	8 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
Vincent's sign	14 (27%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Other Signs	2 (3.9%)	1 (9.1%)	0 (0%)

¹ n (%)

Tabella XL: *segni/sintomi clinici di ORN complessivi di ORN di tutte le sedi, espressi in numero assoluto di osservazioni e percentuale. Le percentuali relative a segni/sintomi specifici di una sede anatomica sono pesate in base al numero di ORN insorte in quella sede anatomica.*

Clinical signs	N = 64¹
Bone exposure	34 (53%)
Softtissue swelling	27 (42%)
Suppuration	21 (33%)
Mandible Asimmetry	19 (37%)
Mandible fracture	18 (35%)
ToothImplant mobility	17 (27%)
Mucosal fistula	17 (27%)
Vincent's sign	14 (27%)
Sequester formation	12 (19%)
Tooth decay	9 (14%)
Coutaneous fistula	9 (14%)
Trismus	8 (13%)
Oronasal oroantral fistula	4 (36%)
Halitosis	2 (3.1%)
ToothImplant loss	6 (9.4%)
Orostoma	3 (5.9%)
Other Signs	3 (4.7%)
	¹ n (%)

La mediana del dolore riferito alla diagnosi dai pazienti e quantificato mediante VAS, è pari a 2 (25°=0, 75°=5).

I segni radiologici presenti in questo campione sono simili a quelli descritti nel campione primario, di seguito si riporta in tabella (Tab. XLI, Tab. XLII) i segni radiologici rilevati per sede anatomica.

Tabella XLI: segni radiologici di ORN per sede.

CT signs	Mandible, N = 51 ¹	Maxilla, N = 11 ¹	Skull base, N = 2 ¹
Trabecular thickrning	48 (94%)	11 (100%)	2 (100%)
Bone sclerosis	44 (86%)	5 (45%)	2 (100%)
Osteolysis	45 (88%)	11 (100%)	1 (50%)
Cortical erosion	41 (80%)	10 (91%)	1 (50%)
Sequester formation	26 (51%)	2 (18%)	0 (0%)
Pathologic fracturea	17 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
Persistent postextraction socket	13 (25%)	3 (27%)	0 (0%)
Periosteal reaction	5 (9.8%)	4 (36%)	1 (50%)
Opacified Maxillary sinus	0 (NA%)	3 (27%)	0 (0%)
Sinus mucosa thickening	0 (NA%)	7 (64%)	1 (50%)
			¹ n (%)

Tabella XLII: *segni radiologici di ORN complessivi di ORN di tutte le sedi, espressi in numero assoluto di osservazioni e percentuale. Le percentuali relative a segni specifici di una sede anatomica sono pesate in base al numero di ORN insorte in quella sede anatomica.*

CT signs	N = 64 ¹
Trabecular thickrning	61 (95%)
Bone sclerosis	51 (80%)
Osteolysis	57 (89%)
Cortical erosion	52 (81%)
Sequester formation	28 (44%)
Pathologic fracturea	17 (27%)
Persistent postextraction socket	16 (25%)
Periosteal reaction	10 (16%)
Opacified Maxillary sinus	3 (23%)
Sinus mucosa thickening	8 (62%)
	¹ n (%)

All'esordio di ORN la maggior parte dei pazienti del campione si presenta con uno stadio di ORN medio-avanzato in tutte le classificazioni (Tab. XLIII).

Tabella XLIII: *classificazione di ORN alla diagnosi, secondo le classificazioni di: Notani et al, Sipmo/Sicmf e ClinRad espressi in numero di stadiazioni e percentuale.*

ORN stage at diagnosis		N = 64 ¹
Notani et al		
I		4 (6.3%)
II		9 (14%)
III		37 (58%)
N/A		14 (22%)
Sipmo/Sicmf		
1a		10 (16%)
1b		4 (6.3%)
2a		13 (20%)
2b		8 (13%)
3a		10 (16%)
3b		17 (27%)
N/A		2 (3.1%)
ClinRad		
0		1 (1.6%)
1		13 (20%)
2		22 (34%)
3		26 (41%)
N/A		2 (3.1%)
		¹ n (%)

6.6 OUTCOME SECONDARIO: VALUTAZIONE DELL'ESITO E DELL'ASSEGNAZIONE DEI TRATTAMENTI

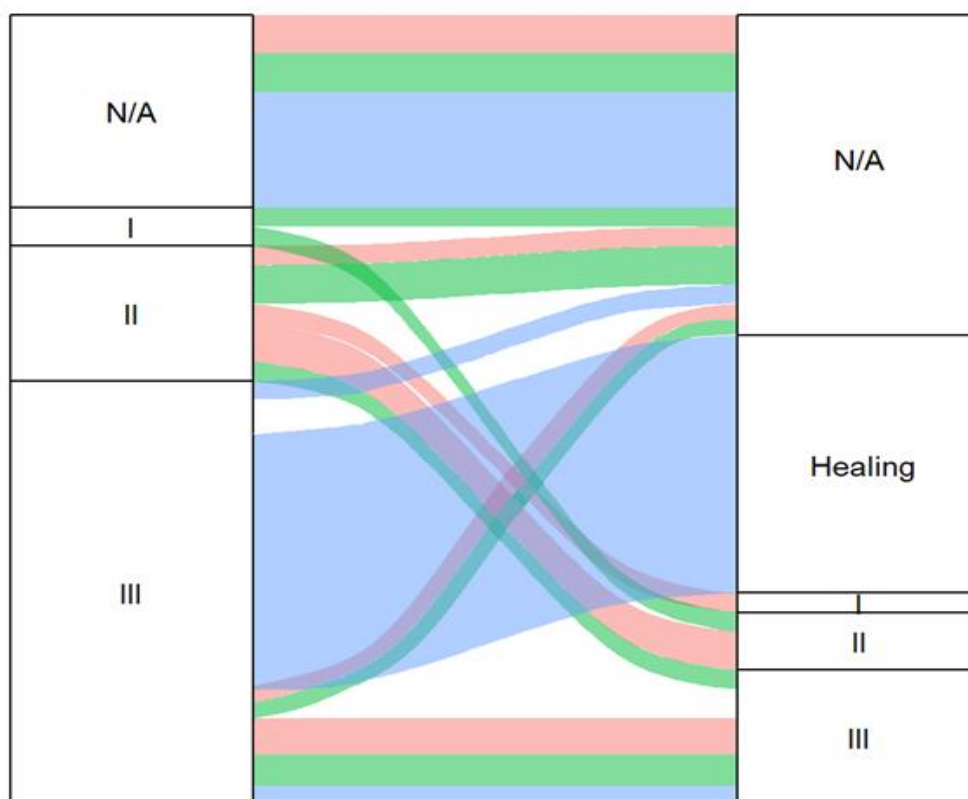
6.6.1 Classificazione secondo Notani et. al.

Trattamento chirurgico: sono inseriti nei primi due gradi 9 sedi, su cui verranno effettuati 2 interventi di resezione marginale nel grado I, mentre nel grado II 4 curettage/sequestrectomia e 3 resezioni marginali. Il grado Notani III riporta invece una prevalenza di sedi trattate con una resezione segmentale. Inficiano il risultato il 27% del campione che non è classificabile con questa stadiazione (Tab. XLIV).

Tabella XLIV: *Assegnazione dei trattamenti chirurgici in relazione con il grado di ORN secondo Notani et al.*

Notani et al surgical treatment	Surgical treatment			Total
	Curettage/ sequestrctomy	Marginal resection	Segmental resection	
Notani et al				
I	-	2 (4.9%)	-	2 (4.9%)
II	4 (9.8%)	3 (7.3%)	-	7 (17%)
III	3 (7.3%)	2 (4.9%)	16 (39%)	21 (51%)
N/A	2 (4.9%)	2 (4.9%)	7 (17%)	11 (27%)
Total	9 (21%)	9 (21%)	23 (56%)	41 (100%)

Nella valutazione degli esiti dei trattamenti (**Grafico F**), sembra che solo alcuni interventi di resezione segmentale (n = 15) siano in grado di portare a guarigione, questo, è dovuto al grande numero di ORN non classificabili, nel rimanente dei casi l'esito descrive una persistenza di malattia.



Treatment

- Curettage Sequestrectomy
- Marginal resection
- Segmental resection

Grafico F: *esito della terapia chirurgica ad un anno dal trattamento, confrontato con lo stadio iniziale mediante classificazione secondo Notani et. al: lo spessore dei flussi corrisponde alla numerosità campionaria*

Trattamento non chirurgico: l'assegnazione del trattamento non chirurgico è stata riassunta nella tabella seguente (**Tab. XLV.**), si può notare una maggior frequenza di somministrazione di antibiotico al progredire del grado di ORN.

Tabella: XLV *Assegnazione dei trattamenti non chirurgici in relazione con il grado di ORN secondo Notani et al.*

Notani et al non surgical treatment	Treatment			
	Pento	Antibiotic	HBO	Total
Notani et al				
I	1 (4%)	1 (4%)	-	2 (8%)
II	-	2 (9%)	-	2 (9%)
III	3 (13%)	9 (39%)	3 (13%)	15(61%)
N/A	1 (4%)	2 (9%)	1 (4%)	4 (17%)
Total	5 (22%)	14 (61%)	4 (17%)	23 (100%)

Nella valutazione dell'esito della terapia non chirurgica (**Grafico G**) si può notare come non si registri alcuna variazione o l'esito non sia classificabile.

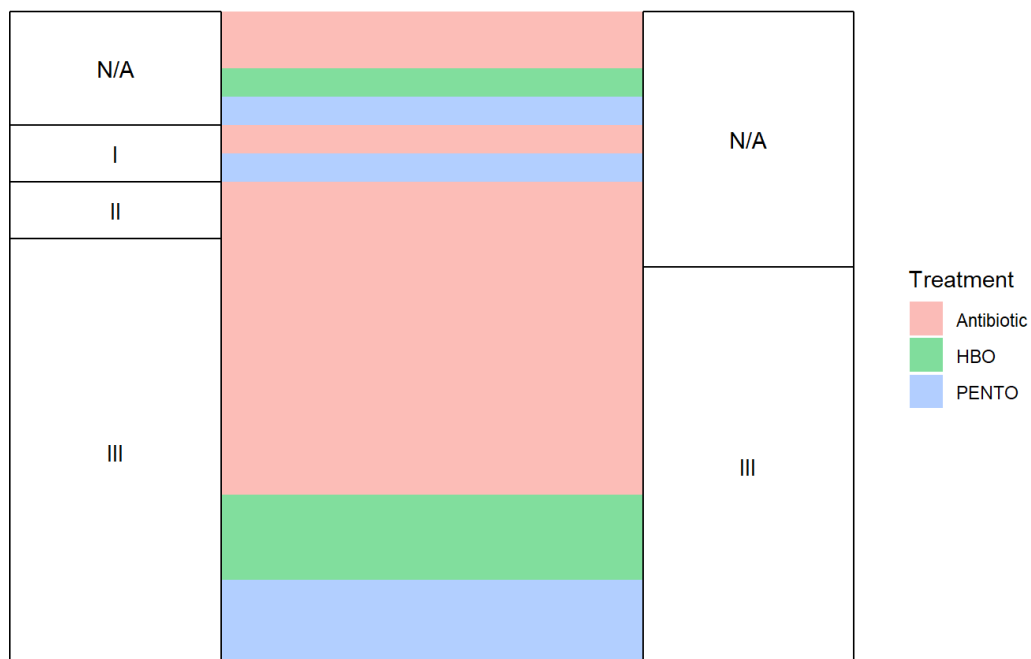


Grafico G: *esito della terapia non chirurgica ad un anno dal trattamento, confrontato con lo stadio iniziale mediante classificazione secondo Notani et. al: lo spessore dei flussi corrisponde alla numerosità campionaria*

6.6.2 Classificazione Sipmo/Sicmf

Trattamento chirurgico: nell'assegnazione del trattamento chirurgico (Tab. XLVI), si può notare una certa corrispondenza tra la severità dell'ORN e l'invasività del trattamento chirurgico: il rapporto tra i tre trattamenti infatti è:

- 1:1:0 per gli stadi 1a e 1b;
- 0.5:1:2 per gli stadi 2a e 2b;
- 1:0:5 per gli stadi 3a e 3b.

Tabella XLVI: *Assegnazione dei trattamenti chirurgici in relazione con il grado di ORN secondo la classificazione Sipmo/Sicmf.*

Sipmo/Sicmf surgical treatment	Surgical treatment			Total
	Curettage/sequestrctomy	Marginal resection	Segmental resection	
Sipmo/Sicmf				
1a/1b	5 (12%)	6 (15%)	-	11 (27%)
2a/2b	1 (2.4%)	3 (7.3%)	6 (15%)	10(24%)
3a/3b	3 (7.3%)	-	16 (39%)	19 (46%)
N/A	-	-	1 (2.4%)	1 (2.4%)
Total	9 (21%)	9 (21%)	23 (56%)	41 (100%)

Nella valutazione degli esiti ad un anno dall'inizio della terapia (Grafico H), si può notare come la maggior parte dei trattamenti chirurgici portino o a guarigione o a remissione, vi sono alcuni casi di persistenza di malattia a seguito soprattutto ad interventi di curettage/sequestrectomia e resezione marginale.

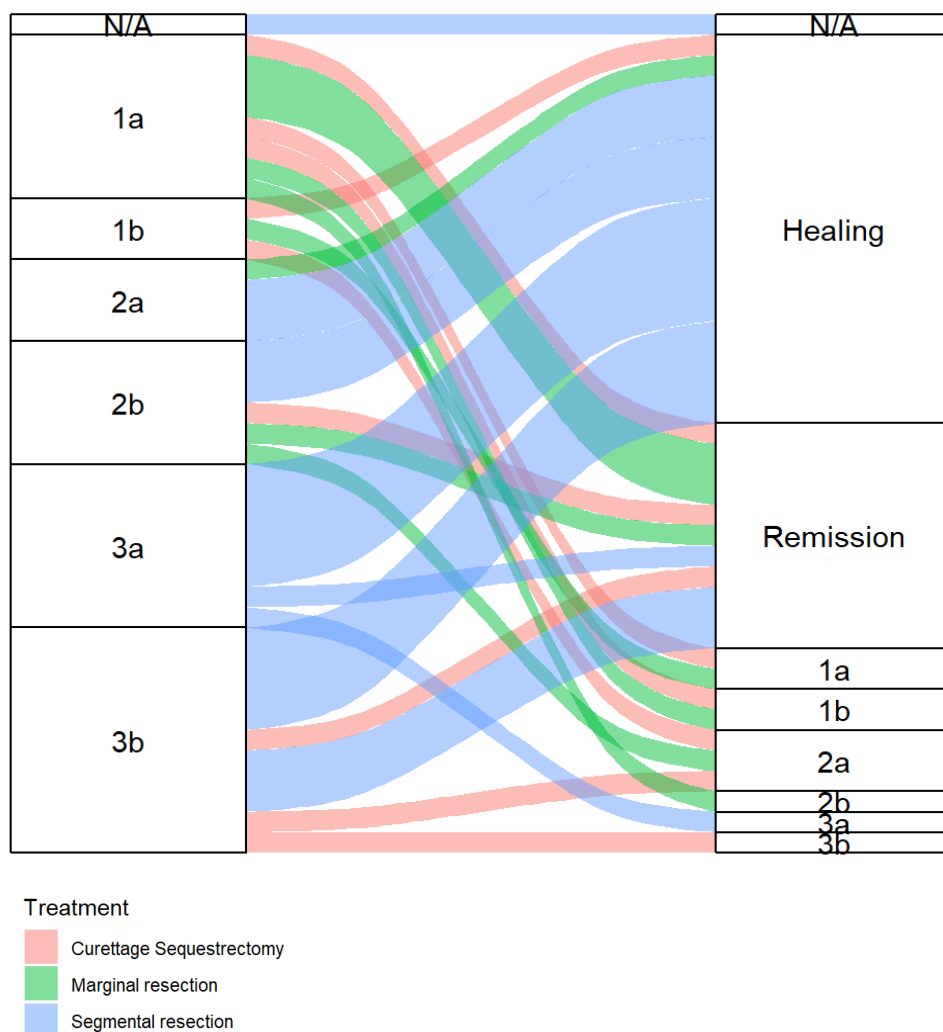


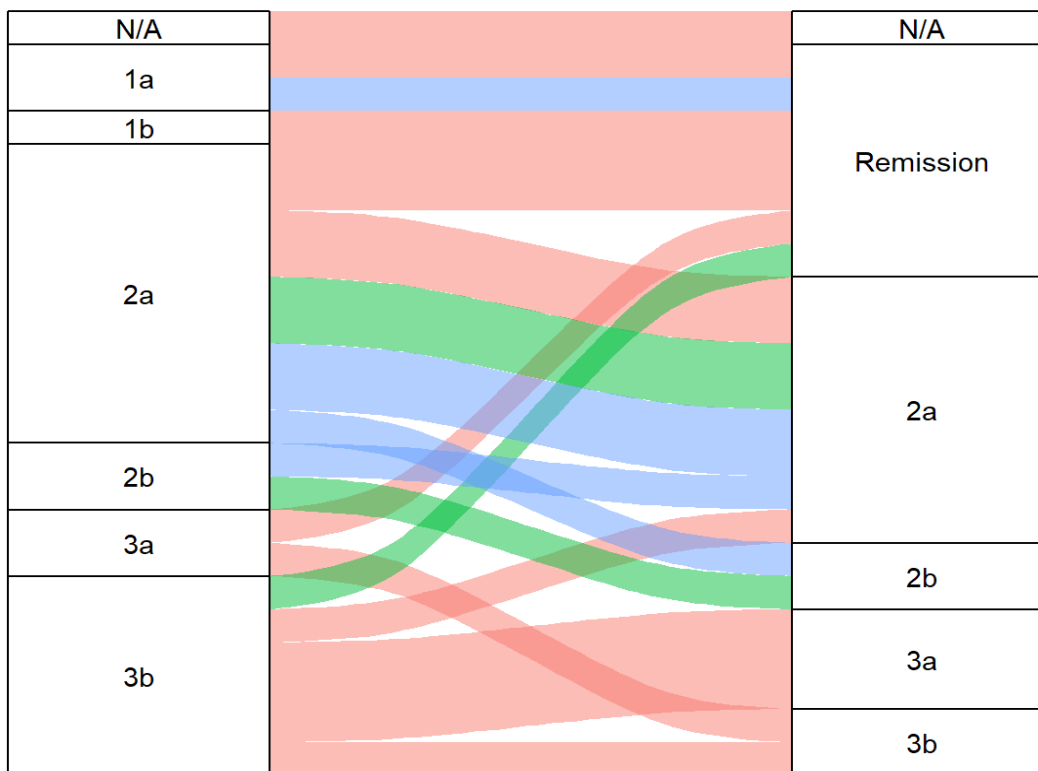
Grafico H: *esito della terapia chirurgica ad un anno dal trattamento, confrontato con lo stadio iniziale mediante classificazione Sipmo/Sicmf: lo spessore dei flussi corrisponde alla numerosità campionaria.*

Trattamento non chirurgico: si può notare dai dati riassunti in questa tabella (Tab. XLVII) che più grave è lo stadio più necessita un trattamento con antibiotico. Si può notare inoltre che nello stadio 2 si concentrano quasi il 50% dei tentativi di terapia non chirurgica dell'ORN.

Tabella XLVII: *Assegnazione dei trattamenti non chirurgici in relazione con il grado di ORN secondo la classificazione Sipmo/Sicmf.*

Sipmo/Sicmf non surgical treatment	Treatment			
	Pento	Antibiotic	HBO	Total
Sipmo/Sicmf				
1a/1b	1 (4%)	2 (9%)	-	3 (13%)
2a/2b	4 (17%)	4 (17%)	3 (13%)	11 (48%)
3a/3b	-	7 (30%)	1 (4%)	8 (35%)
N/A	-	1 (4%)	-	1 (4%)
Total	5 (22%)	14 (61%)	4 (17%)	23 (100%)

Nel seguente grafico (**Grafico I**) sono riassunti altresì gli esiti dei trattamenti, in cui sono evidenziabili le 7 remissioni e le variazioni anche in base alla presenza di dolore o suppurazione espressi nelle categorie "a" e "b".



Treatment

- Antibiotic
- HBO
- PENTO

Grafico I: *esito della terapia non chirurgica ad un anno dal trattamento, confrontato con lo stadio iniziale mediante classificazione Sipmo/Sicmf: lo spessore dei flussi corrisponde alla numerosità campionaria.*

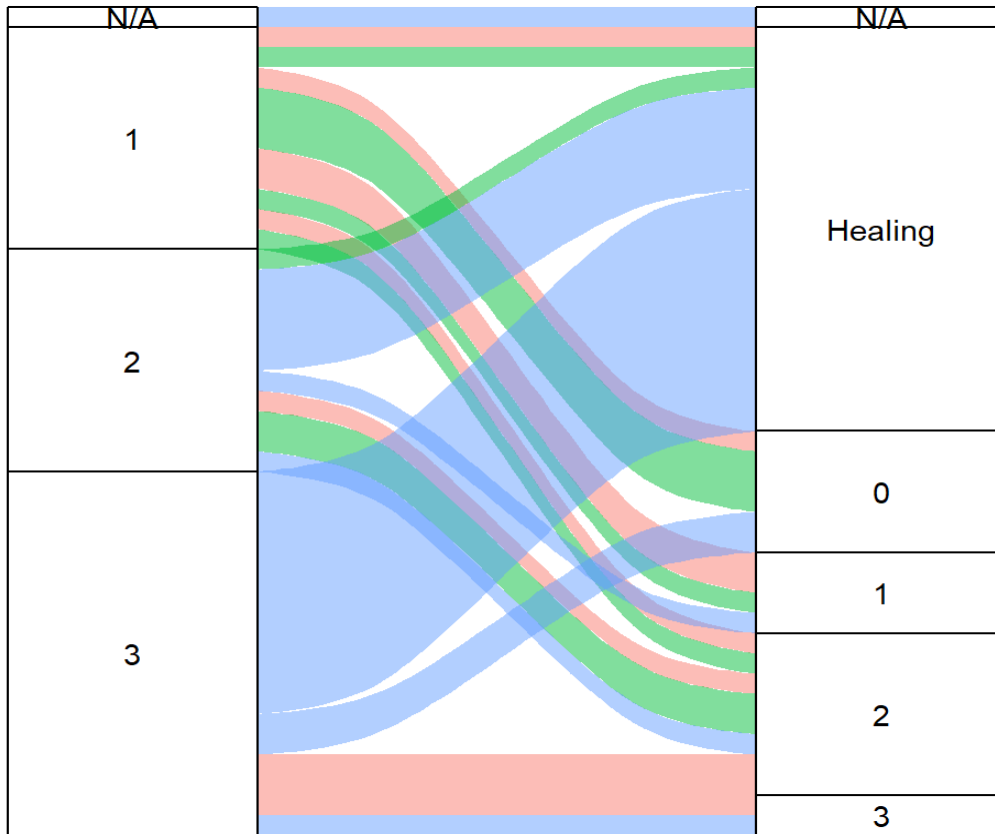
6.6.3 Classificazione ClinRad

Trattamento chirurgico: l'assegnazione dei trattamenti chirurgici di crescente invasività, è proporzionale alla severità del grado nella classificazione anche per la ClinRad. I rapporti tra i trattamenti nei vari stadi ricalcano quelli osservati nella Sipmo/Sicmf. Di seguito sono riportati in tabella (**Tab. XLVIII**) i dati riguardanti l'assegnazione dei trattamenti.

Nell'esito della terapia riassunto nel grafico inserito di seguito (**Grafico L**) si può notare che ad un anno dal trattamento sono valutate come persistenza di malattia, molte più sedi rispetto alle precedenti classificazioni.

Tabella XLVIII: *Assegnazione dei trattamenti chirurgici in relazione con il grado di ORN secondo la classificazione ClinRad.*

ClinRad surgical treatment	Surgical treatment			Total
	Curettage/ sequestrctomy	Marginal resection	Segmental resection	
ClinRad				
0	-	-	-	-
1	5 (12%)	6 (15%)		11 (27%)
2	1 (2.4%)	3 (7.3%)	7 (17%)	11 (27%)
3	3 (7.3%)	-	15 (37%)	18 (44%)
N/A	0	0	1 (2.4%)	1 (2.4%)
Total	9 (21%)	9 (21%)	23 (56%)	41 (100%)



Treatment

- Curettage Sequestrectomy
- Marginal resection
- Segmental resection

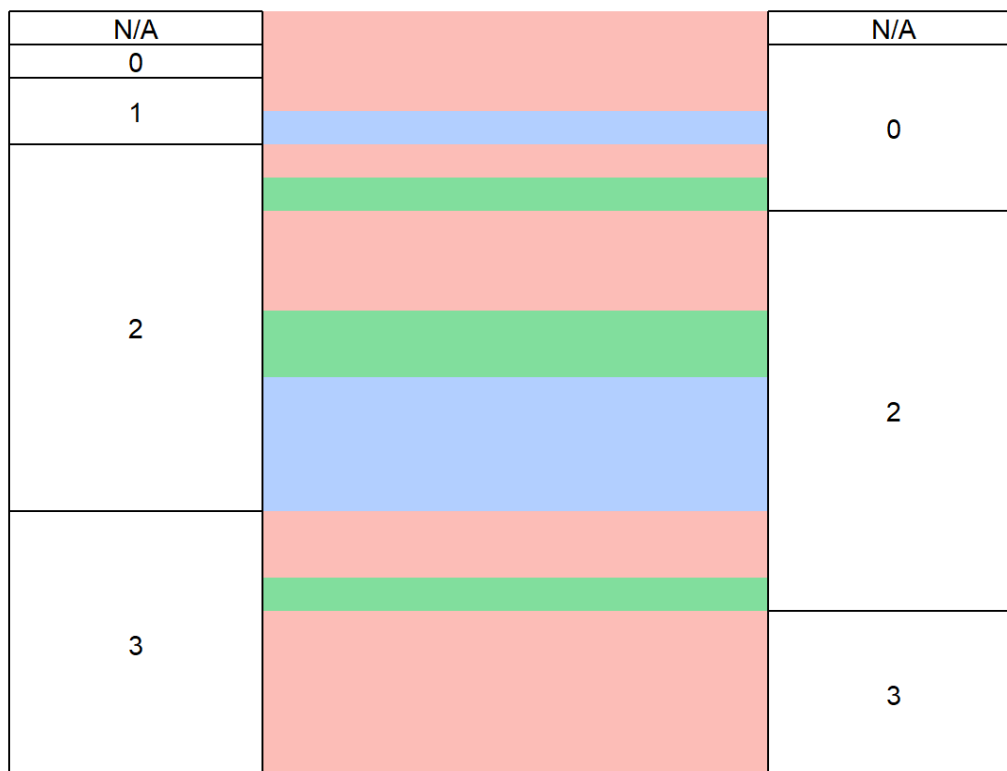
Grafico L: *esito della terapia chirurgica ad un anno dal trattamento, confrontato con lo stadio iniziale mediante classificazione ClinRad: lo spessore dei flussi corrisponde alla numerosità campionaria.*

Trattamento non chirurgico: nella tabella riportata di seguito (**Tab. XLIX**) sono riassunti i dati dell'assegnazione della terapia non chirurgica. anche in questo caso si può notare una maggior tendenza alla prescrizione di una terapia antibiotica al progredire dello stadio e che quasi la metà dei trattamenti non chirurgici sono stati prescritti per ORN al secondo stadio.

Tabella XLIX: *Assegnazione dei trattamenti non chirurgici in relazione con il grado di ORN secondo la classificazione ClinRad.*

ClinRad non surgical treatment	Treatment			
	Pento	Antibiotic	HBO	Total
ClinRad				
0	-	1 (4%)	-	1 (4%)
1	1 (4%)	1 (4%)	-	2 (9%)
2	4 (17%)	4 (17%)	3 (13%)	11 (48%)
3	-	7 (30%)	1 (4%)	8 (35%)
N/A	-	1 (4%)	-	1 (4%)
Total	5 (22%)	14 (61%)	4 (17%)	23 (100%)

Come si può osservare dal grafico (**Grafico M**), l'esito della terapia non chirurgica non è valutabile in quanto non vi sono particolari variazioni rispetto allo stadio iniziale, nei casi in cui si registra una variazione è comunque sempre una persistenza di malattia.



Treatment

- Antibiotic
- HBO
- PENTO

Grafico M: *esito della terapia non chirurgica ad un anno dal trattamento, confrontato con lo stadio iniziale mediante classificazione ClinRad: lo spessore dei flussi corrisponde alla numerosità campionaria.*

6.6.4 Confronto degli esiti del trattamento nelle tre classificazioni

Si è calcolato la percentuale di guarigioni, remissioni, persistenze e progressioni per ogni trattamento eseguito, in tutte le classificazioni esaminate.

Trattamenti chirurgici:

Nella valutazione dell'esito complessivo dei trattamenti chirurgici riassunti nel grafico riportato di seguito (**Grafico N**), si rileva quanto segue:

- Per la classificazione secondo Notani et al, nonostante il 36,59% di guarigioni, i dati sono inficiati da un alto numero di siti trattati non classificabili.
- La classificazione Sipmo/Sicmf, registrando il 46,34% di guarigioni e il 26,83% di remissioni, rivela che il trattamento chirurgico ha raggiunto un successo terapeutico nel 73% dei casi, limitando il numero delle persistenze al 14,63%. Le progressioni sono più alte rispetto alle altre classificazioni in quanto questa è sensibile alla presenza di dolore e suppurazione che determina un passaggio da un tipo "a" a un tipo "b": un peggioramento che le altre classificazioni non rilevano.
- La classificazione ClinRad presenta un numero di persistenze ben più alto (43.9%), classificando come patologici tutti i siti trattati con la presenza di segni radiologici.

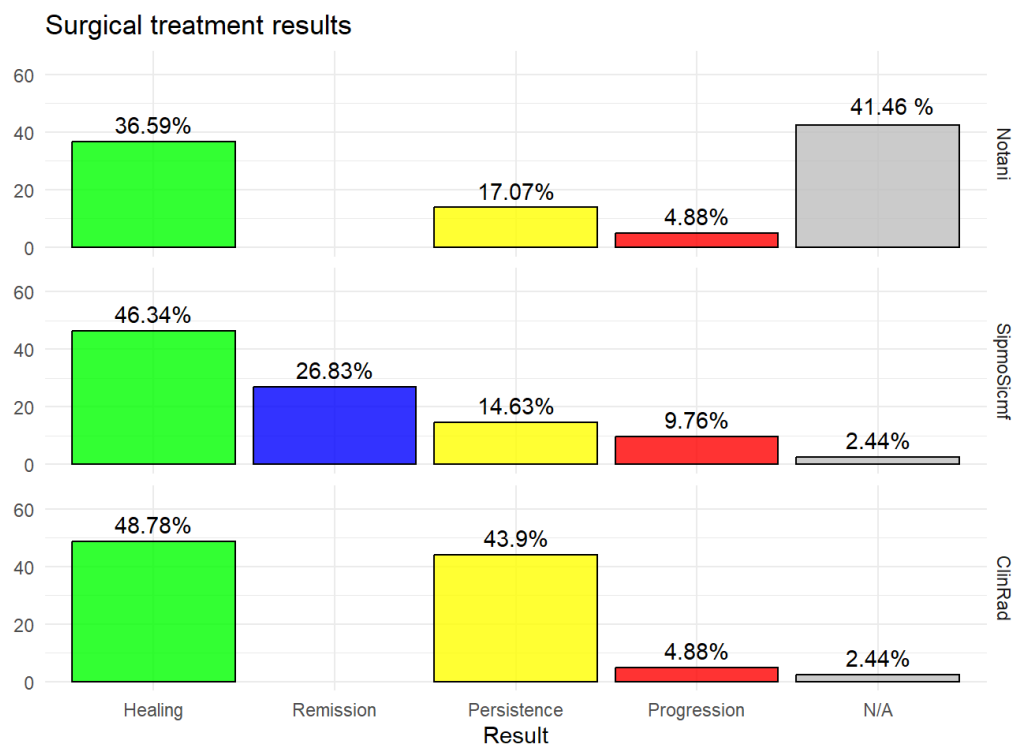


Grafico N: *confronto dell'esito complessivo dei trattamenti chirurgici descritti tramite le classificazioni secondo Notani et al., Sipmo/Sicmf e ClinRad.*

Curettage e sequestrectomia:

L'esito di questo trattamento viene descritto nella classificazione Sipmo/Sicmf con il 44,44% (n = 4) ottenuto sommando "healing" (11,11%, n = 1,) e "remission" (33,33%, n = 3) di esito favorevole contro il 33,33% (n = 3) di persistenza e il 22,22% (n = 2) di progressione. Anche in questo caso, nella classificazione ClinRad si registrano, a parità di esiti, molte più persistenze (77,78%, n = 7), dovute al motivo descritto in precedenza. La classificazione secondo Notani et al. nel 55,56% dei casi (n = 5) registra una persistenza di malattia, mentre nel 44,44% dei casi (n = 4) non riesce a definire lo stato dell'ORN a seguito del trattamento. (**Grafico O**).

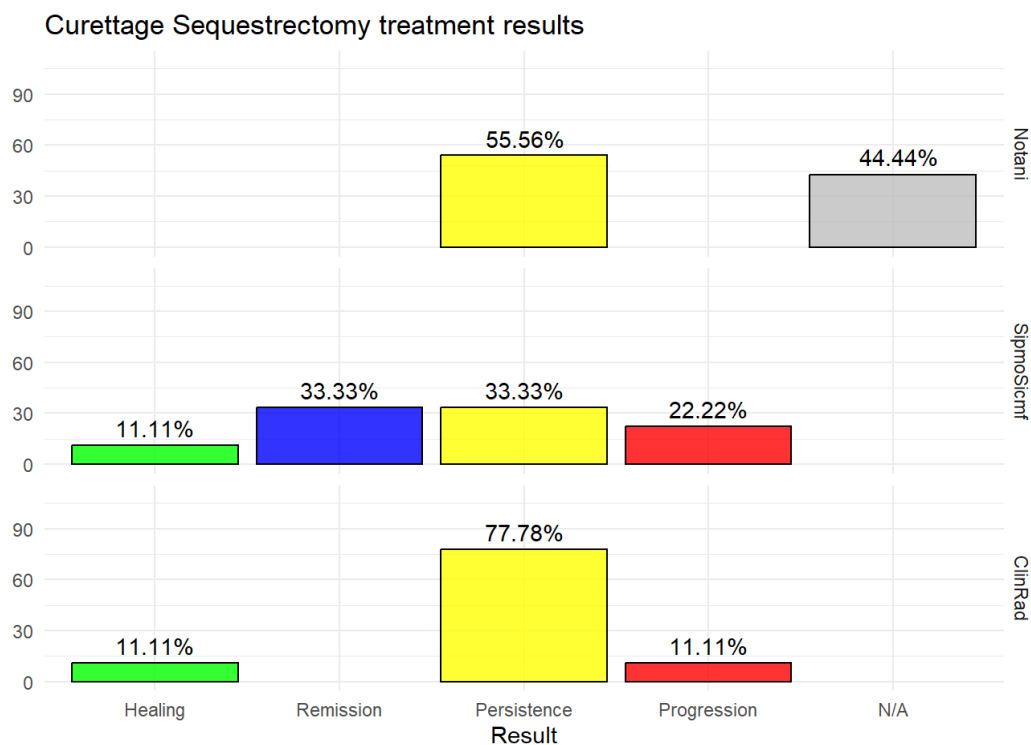


Grafico O: confronto degli esiti del trattamento di curettage/sequestrectomia descritto tramite le classificazioni secondo Notani et al., Sipmo/Sicmf e ClinRad.

Resezione marginale:

Gli esiti del trattamento chirurgico di resezione marginale per la classificazione di Notani et al, per la maggior parte sono non classificabili (66,66%, n = 6). Tramite la classificazione Sipmo/Sicmf si comprende che l'11% dei pazienti (n = 1) sono guariti completamente, il 44,44% dei pazienti (n = 4) hanno una remissione dall'ORN mentre il 22,22% (n = 2) ha una persistenza di patologia e, con la stessa percentuale, una progressione (22,22%, n = 2). Nella classificaione Clinrad ancora una volta si rileva che una maggioranza di persistenze nell'esito della terapia (66,7%, n = 6) sempre dovuto al fatto che, in presenza di segni radiologici, questa classificazione traccia una persistenza. Il numero maggiore di progressioni nella Sipmo/Sicmf è dovuto al peggioramento stadiato nelle sottoclassi "a" e "b". (**Grafico P**).

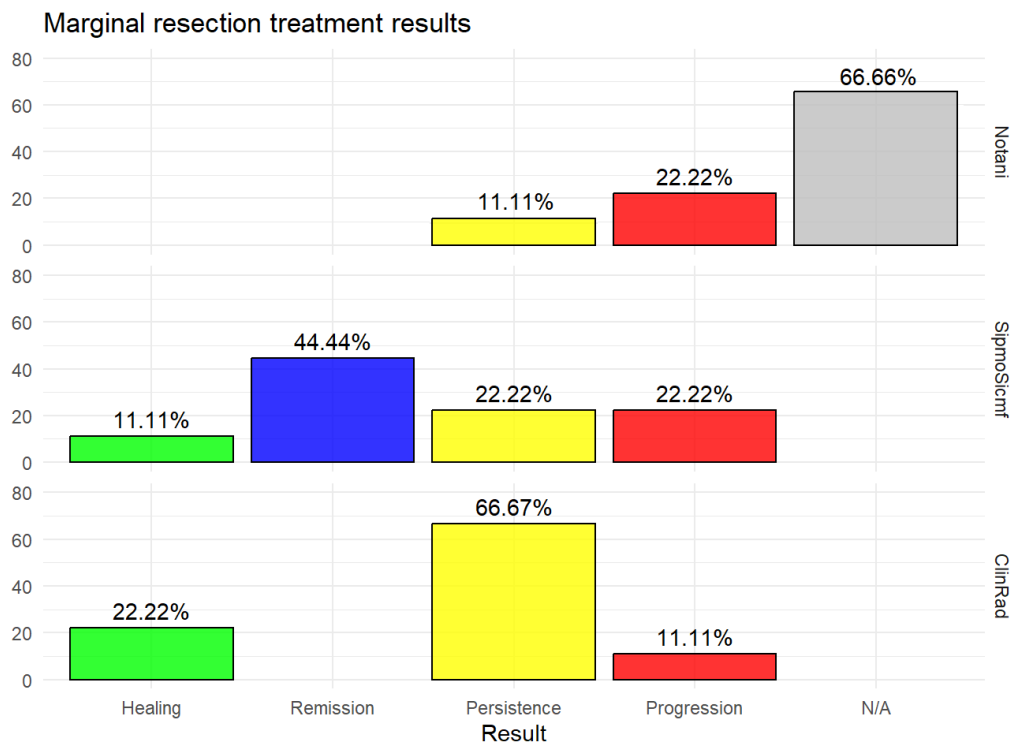


Grafico P: *confronto degli esiti del trattamento resettivo marginale descritto tramite le classificazioni secondo Notani et al., Sipmo/Sicmf e ClinRad.*

Resezione segmentale:

per questo trattamento chirurgico le 3 classificazioni sono generalmente concordi nell'esito della terapia che riporta una guarigione nel 73,91 % dei casi (n = 17) per Sipmo/Sicmf e Clinrad, inoltre si registra una sede di ORN non valutabile per ogni stadiazione in quanto situata nella base del cranio (4,35% n = 1). Si evidenziano tuttavia alcune differenze: la classificazione di Notani et al. si rivela ancora una volta inefficace in un numero considerevole di stadiazioni di esito (30,43%, n = 8); inoltre il 17,39% di remissioni (n = 4) rilevate dalla Sipmo/Sicmf confluiscono interamente nella persistenza di malattia della ClinRad. (21,74%, n = 5)

Secondo la classificazione Sipmo/Sicmf la somma tra le guarigioni e le remissioni riporta un successo nella terapia del 91,3% (n = 21 su n = 22 campioni stadiabili) (**Grafico Q**).

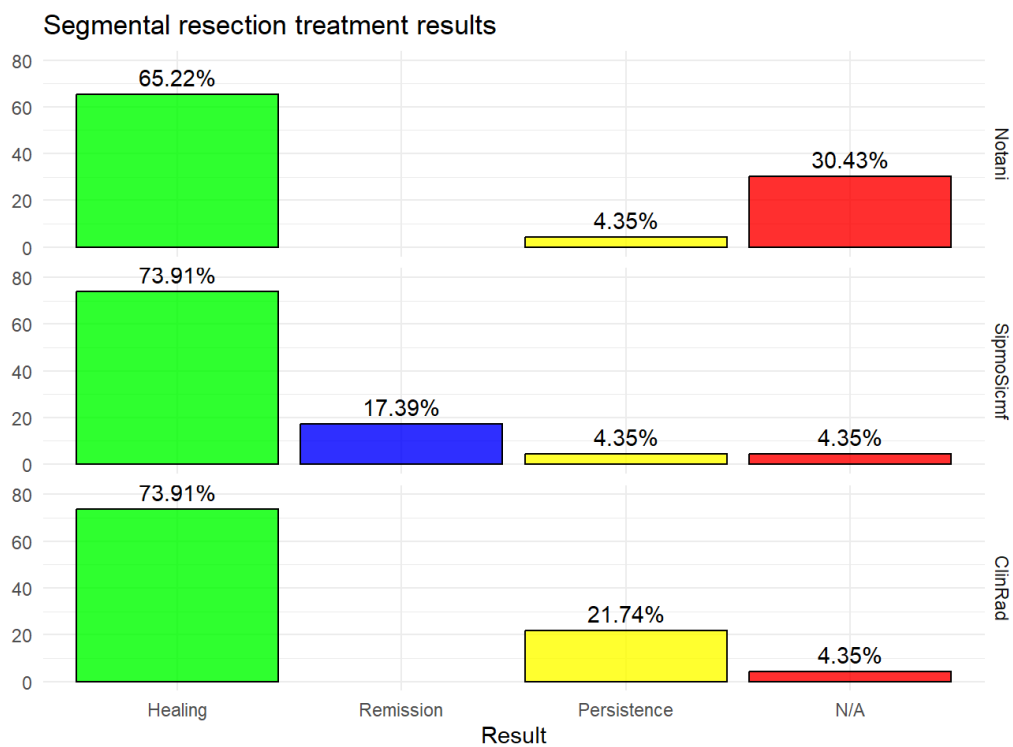


Grafico Q: confronto degli esiti del trattamento resettivo marginale descritto tramite le classificazioni secondo Notani et al., Sipmo/Sicmf e ClinRad.

Trattamenti non chirurgici:

Come si può evincere dal grafico sottostante (**Grafico R**), le stadiazioni Notani et al. e ClinRad descrivono tutto il campione del trattamento non chirurgico o come non classificabile o come una persistenza di malattia. In particolare, nella classificazione ClinRad si registra il 95,65% di persistenza di malattia (n = 22) e un caso non classificabile in quanto ORN della base del cranio (4,35%, n = 1). Valutando gli esiti tramite la classificazione Sipmo/Sicmf, nel campione sottoposto a terapia medica si è rilevato in particolare un 30,43% (n = 7) di remissioni di ORN, contro un 56% (n = 13) di persistenza di malattia. L'8,7% (n = 2) di progressione registrato nella classificazione Sipmo/Sicmf è dovuto alla presenza di dolore e suppurazione, peggioramento rilevato solo da questa classificazione.

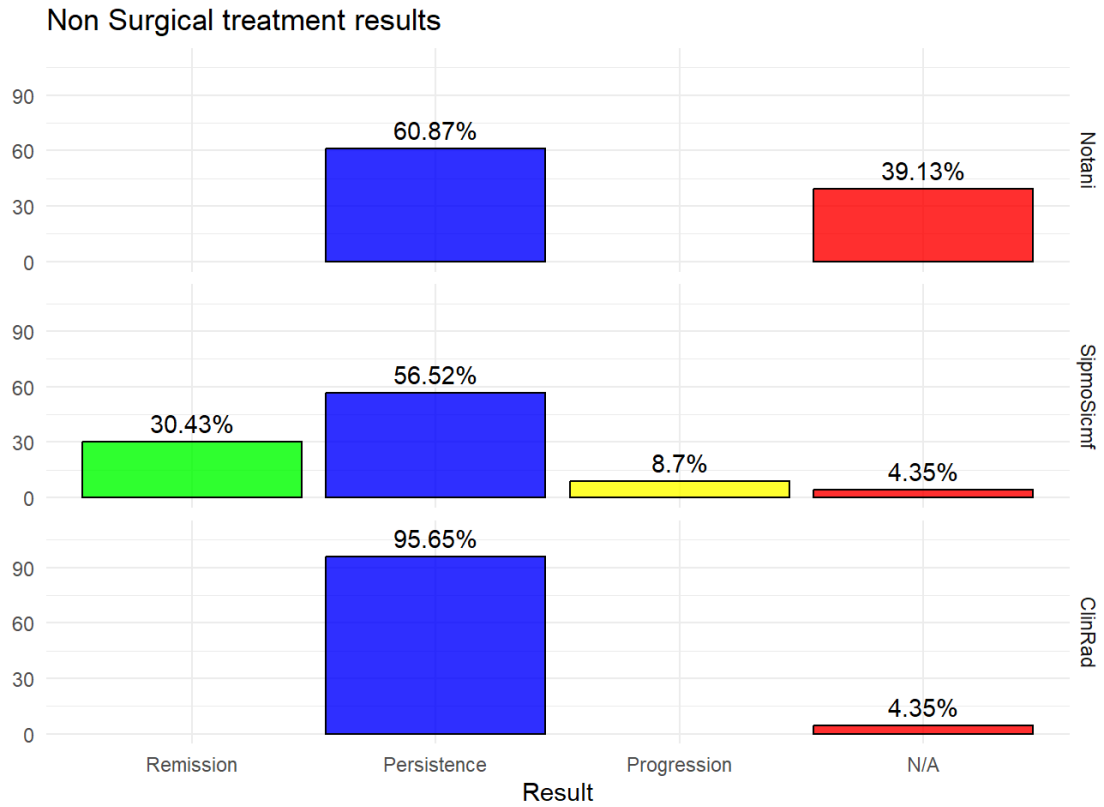


Grafico R: *confronto dell'esito complessivo dei trattamenti non chirurgici descritti tramite le classificazioni secondo Notani et al., Sipmo/Sicmf e ClinRad.*

Sono riportati qui di seguito gli esiti del trattamento non chirurgico (**Grafico S, Grafico T, Grafico U**). Sono descritti in base solo alla classificazione Sipmo/Sicmf in quanto i trattamenti valutabili dalla classificazione ClinRad sono pressoché al 100% delle persistenze mentre la classificazione di Notani et al. li distribuisce tra persistenze e esiti non valutabili, rendendo impossibile qualsiasi valutazione complessiva. Il trattamento non chirurgico più efficace risulta essere la somministrazione di antibioticoteraapia in caso di infezione e suppurazione nella quale si è riportato un 35,51% (n = 5) di remissione, tuttavia i sotto campioni che descrivono il singolo trattamento sono poco numerosi non consentendo una valutazione oggettiva della terapia.

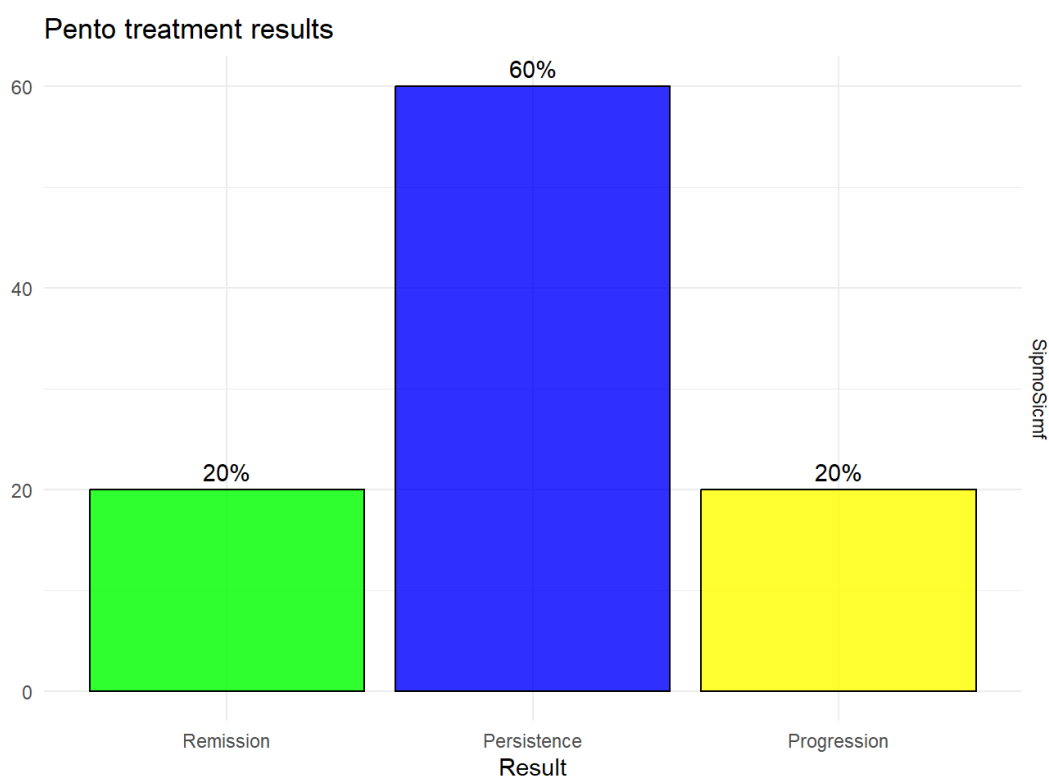


Grafico S: *confronto dell'esito complessivo del trattamento con protocollo PENTO, mediante la classificazione Sipmo/Sicmf.*

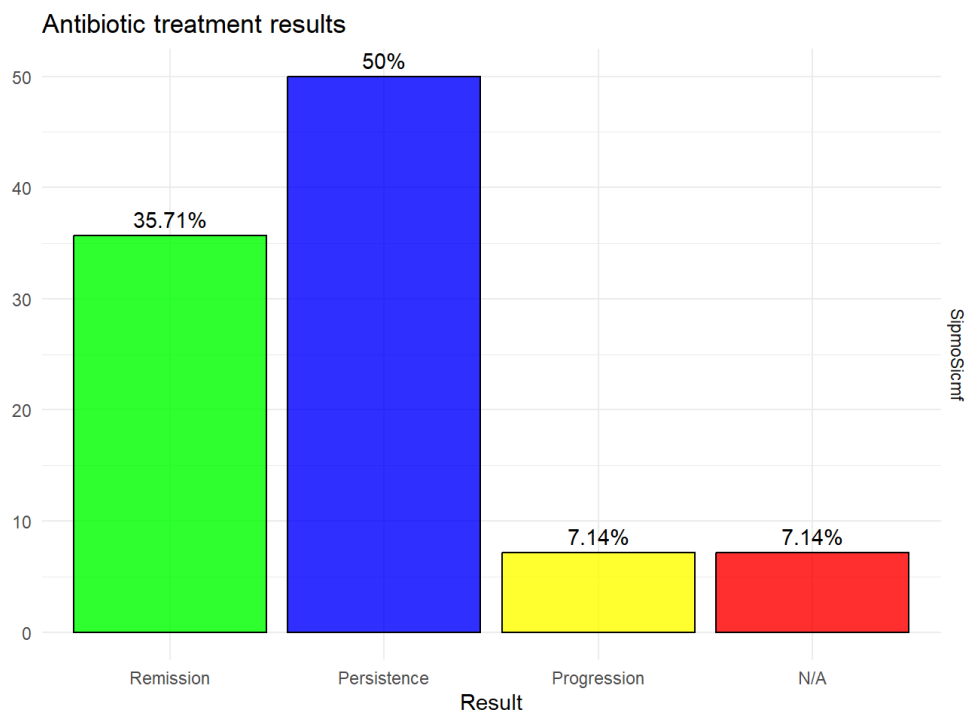


Grafico T: confronto dell'esito complessivo del trattamento con protocollo PENTO, mediante la classificazione Sipmo/Sicmf.

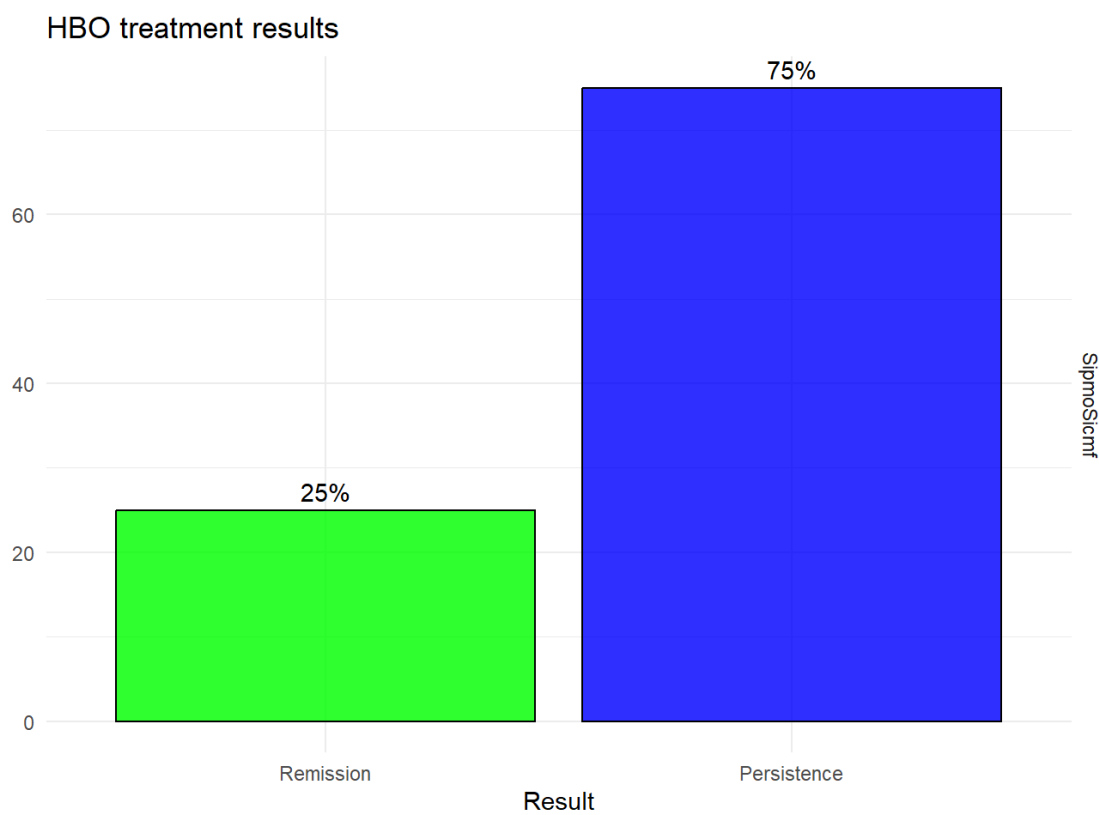


Grafico U: confronto dell'esito complessivo del trattamento con protocollo PENTO, mediante la classificazione Sipmo/Sicmf.

CAPITOLO 7

DISCUSSIONE

7.1 OUTCOME PRIMARIO

L'osteoradionecrosi del distretto testa-collo è una patologia che può colpire una molteplicità di strutture ossee, non solo la mandibola. Attualmente, non esiste un sistema classificativo che sia in grado di considerare tutti i siti di malattia; al contrario, molte classificazioni descrivono solo l'ORN mandibolare. Tra le tre classificazioni prese in considerazione, nessuna è in grado di classificare l'ORN della base del cranio e dello zigomo.

7.1.1 Classificazione secondo Notani et al.

Diagnosi

La classificazione secondo Notani et al. descrive una ORN diagnosticata a partire da segni clinici di ORN (non definiti specificamente), assegnando il grado in base a un criterio radiologico.

Classificazione

Secondo Notani et al., la necrosi è limitata esclusivamente al processo dento-alveolare nel grado I ed estesa fino al di sopra del canale alveolare nel grado II. Questi primi due gradi sono definiti senza fornire criteri clinici ma solo radiologici, a differenza dello stadio III dove, al criterio radiologico del coinvolgimento osseo al di sotto del canale alveolare inferiore, si aggiunge anche il criterio clinico della presenza di fistola cutanea o frattura patologica. In questa classificazione, inoltre, non vengono definiti i segni radiologici da

considerare per stabilire l'estensione di ORN, rendendo soggettivo questo criterio.

Il grado II e il grado III sono definiti prendendo come riferimento il canale alveolare inferiore, rendendo questa classificazione applicabile soltanto per l'ORN mandibolare. Un'ulteriore criticità si manifesta quando si tenta di descrivere una ORN insorta laddove anatomicamente nella mandibola non è presente il canale alveolare inferiore, ossia il ramo mandibolare, la sinfisi e il condilo. Pertanto, la classificazione di Notani et al. è limitata esclusivamente alla descrizione dell'ORN del corpo mandibolare. Questo grava ulteriormente sulla capacità di descrizione dell'ORN giustificando il grande numero di sedi non classificabili rilevati in questo studio.

Prendere come riferimento il canale alveolare inferiore espone inoltre al rischio che l'ORN descritta non sia confrontabile con altri soggetti a causa della variabilità anatomica soggettiva nella posizione e nella morfologia del canale alveolare inferiore.(77)

Dall'analisi dei dati emerge inoltre una bassissima frequenza di grado I. Questo è spiegabile per ragioni anatomiche: è difficile identificare una porzione ossea al di sopra del canale alveolare inferiore che non sia coinvolta nel processo dento-alveolare. Pertanto, il grado I spesso è sovrapponibile al grado II, venendo classificato come tale.

Al contrario, nel grado III si inseriscono tutte quelle ORN che, all'esame radiologico, coinvolgono la mandibola a tutto spessore. Rientrano quindi sia manifestazioni di ORN complicate come la frattura mandibolare o una fistola oro-cutanea (che vengono indicati esplicitamente come criteri clinici), sia quei pazienti paucisintomatici che tuttavia presentano un'estensione radiografica a tutto spessore.

Pertanto, nel grado III si accomunano manifestazioni cliniche minori come una fistola mucosa e situazioni critiche di ORN complicata che necessitano trattamenti di estensione e tempestività molto diversi.

7.1.2 Classificazione Sipmo/Sicmf

Diagnosi

Questa classificazione, ideata per classificare la MRONJ, si presta bene per descrivere anche l'ORN, in quanto le manifestazioni cliniche e radiografiche sono sovrapponibili, nonostante l'eziopatogenesi delle due patologie sia differente. Questo assunto è avvalorato dal fatto che, nel presente studio, questa classificazione è stata in grado di classificare tutti i siti di ORN presi in considerazione.

Essa si basa su un sistema diagnostico simile al concetto utilizzato per la classificazione secondo Notani et al., ossia la presenza almeno un segno clinico accompagnato da almeno un segno radiologico, definendo tuttavia un'ampia gamma di sintomi clinici che devono essere necessariamente accompagnati da almeno un segno radiologico legato all'ORN.

Classificazione

Questa classificazione stabilisce incontrovertibilmente una serie di segni clinici e radiologici per ogni stadio di malattia, differenziando nei tre gradi: focale, diffusa, complicata e specificando inoltre se la malattia è sintomatica o meno (si veda par. 3.11.19). Questa classificazione è in grado di descrivere tutti gli stadi di malattia in tutte le sedi del mascellare superiore e della mandibola, prevedendo dei segni clinico-radiologici specifici per entrambi i mascellari.

In ogni stadio di malattia, il criterio clinico e il criterio radiologico devono essere entrambi soddisfatti, fornendo un grado progressivo all'aumentare della gravità ed estensione di ORN.

Prevede inoltre che, a seguito di un trattamento, possa avvenire una remissione della malattia non annoverata tra gli stadi, ossia la "remission", che descrive un paziente totalmente asintomatico ma con la persistenza di segni radiologici. Ciò si verifica:

- 1) a seguito di una terapia chirurgica, come una resezione marginale o un curettage, dove rimane una porzione di osso in cui è possibile individuare ancora i segni radiologici tipici dell'ORN;
- 2) a seguito di un trattamento non chirurgico nel quale una porzione di osso necrotico va incontro ad un sequestro osseo spontaneo ottenendo così un'assenza di segni clinici di ORN.

Per questa classificazione, il termine "remission" è da considerarsi esclusivamente come un effetto di una terapia (chirurgica o non chirurgica) su una ORN diagnosticata secondo criteri clinici e radiologici. Questo concetto di "remission", pertanto, non è corretto applicarlo per una diagnosi, in quanto attualmente l'ORN è diagnosticabile a partire da un segno/sintomo clinico.

Sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere se effettivamente i segni radiologici in assenza di segni clinici siano un criterio sufficiente per una diagnosi di ORN e quindi degni di uno stadio classificativo.

7.1.3 Classificazione ClinRad

Diagnosi

Questa classificazione nasce con l'intento di superare tutte le criticità delle classificazioni precedentemente ideate per l'ORN, prendendo i pregi di ognuna. Essa si propone di descrivere l'ORN mandibolare e del mascellare superiore, definendo come unici segni clinici l'esposizione ossea o la fistola mucosa e come segni radiologici: osteolisi, osteosclerosi, allargamento dello spazio parodontale e persistenza dell'alveolo post-estrattivo.

Una caratteristica peculiare di questa classificazione risiede nel fatto che la diagnosi di ORN viene posta nello stadio 0 in presenza esclusiva di segni radiologici e in assenza di segni clinici; tuttavia, nello stadio 1, l'ORN viene definita anche come la presenza di segni clinici anche in assenza di segni radiologici.

Non è chiaro quindi se la condizione sufficiente per formulare una diagnosi di ORN sia il criterio radiologico, il criterio clinico o uno dei due indifferentemente: sembra infatti che in ogni stadio (tranne il terzo), l'uno potenzialmente escluda l'altro. Nel grado 0 sono i segni radiologici a determinare la patologia in assenza di segni clinici; nel grado 1 è il criterio clinico a prevalere (anche in assenza di segni radiologici), mentre nel grado 2 torna ad essere il criterio radiologico a determinare lo stadio, anche in assenza di segni clinici.

La diagnosi di ORN con soli segni radiologici (dento-alveolare in grado 0, a tutto spessore in grado 2) è concettualmente problematica in quanto si baserebbe su un reperto occasionale di una TC, svolta per un'altra motivazione (richiedere una TC in assenza di segni clinici si

configurerebbe infatti come una prescrizione di un esame non necessario). Non è chiaro anche come possa sussistere una necrosi ossea completamente asintomatica e completamente ricoperta dalla mucosa orale. Infatti, attualmente, il criterio diagnostico fondamentale per la diagnosi di ORN è clinico (esposizione ossea o affini). Inoltre, non è dimostrato che i segni radiologici da soli siano un fattore di rischio per lo sviluppo di sintomi clinici di ORN. Del resto, come illustrato nel paragrafo 3.4, la radioterapia da sola induce delle modificazioni nei tessuti irradiati.

Classificazione

Nella stadiazione, l'alternanza del criterio dirimente lo stadio, determina un'incoerenza tra l'aumentare del grado e la severità clinica: ad esempio, si può avere uno stadio 1 con esposizione ossea (con le ripercussioni cliniche che ne conseguono) e uno stadio 2 con una evidenza radiologica a tutto spessore ma potenzialmente senza segni clinici.

I limiti di questo sistema classificativo evidenziati da questo studio sono:

- stadio 0 (segni radiologici dento-alveolari in assenza di segni clinici), vengono classificati tali tutti i successi terapeutici su ORN focali, non è chiaro come possa essere definita una persistenza di malattia in base a segni radiologici residui.
- stadio 1 (segni clinici di ORN in presenza o in assenza di segni radiologici): si è evidenziato che sono classificati erroneamente in questo stadio di ORN tutti i pazienti che manifestano segni o sintomi clinici in una sede irradiata a prescindere dall'eziopatogenesi. Ad esempio in una mandibola irradiata in

cui è presente una ulcerazione con esposizione ossea (per decubito protesico) è classificabile come stadio 1 di ORN.

- stadio 2: (segni radiologici a tutto spessore in presenza o assenza di segni clinici) in questo stadio rientrano tutti i pazienti che hanno segni di ORN diffusi, anche a seguito di un trattamento chirurgico o non chirurgico di esito favorevole. Questi pazienti, trattati con successo e stabilmente asintomatici, vengono classificati in uno stadio medio-grave con l'indicazione ad un trattamento chirurgico invasivo, sovrastimando l'ORN.

7.2 OUTCOME SECONDARIO

7.2.1 Assegnazione dei trattamenti

Trattamenti chirurgici

Nell'assegnazione dei trattamenti è individuabile un pattern di terapie eseguite a seconda dello stadio iniziale di ORN, ma non è possibile individuare una netta corrispondenza tra terapia chirurgica e il grado classificativo. Ciò accade perché l'entità dell'intervento chirurgico viene stabilita anche in base allo stato di salute generale del paziente.

Attraverso i dati raccolti si evince che la stadiazione secondo Notani et al. non mostra corrispondenze tra i trattamenti eseguiti e la severità dell'ORN. Questo è dovuto sia all'alta percentuale di sedi non classificabili sia al fatto che i casi di ORN stadiabili nei gradi I e II sono esigui.

Nella classificazione Sipmo/Sicmf si può osservare che la severità dell'ORN e l'invasività del trattamento chirurgico sono generalmente corrispondenti. In particolare, nello stadio 1 si trova la percentuale maggiore di curettage/sequestrectomie, nello stadio 2 una prevalenza di resezioni marginali e segmentali, e nel grado 3 una netta maggioranza di resezioni segmentali.

Anche la classificazione ClinRad dimostra una corrispondenza tra lo stadio e l'entità del trattamento chirurgico. In particolare, si può notare come nello stadio 1 si raccolga la maggioranza di curettage/sequestrectomie, nello stadio 2 principalmente resezioni marginali e segmentali, e nello stadio 3 principalmente resezioni segmentali.

Trattamenti non chirurgici

La coorte dei pazienti che ha effettuato un trattamento non chirurgico è composta sia da soggetti non eleggibili alla chirurgia, sia da coloro che hanno rifiutato un trattamento più invasivo.

Nelle tre stadiazioni non è stato possibile individuare un pattern di assegnazione delle terapie non chirurgiche sulla base della severità classificativa. Tuttavia, emerge in tutti e tre i sistemi di stadiazione che a una maggiore severità di ORN corrisponde una maggiore frequenza del trattamento con antibioticoteraia. Ciò è collegato al fatto che, con l'aggravamento dell'ORN, possono manifestarsi più spesso complicanze infettive.

7.2.2 Interpretazione dell'esito

Utilizzando la classificazione di Notani et al. nella valutazione degli esiti delle terapie, il numero di ORN non classificabili aumenta ulteriormente rispetto al T0. Si aggiungono infatti tutte quelle sedi di ORN che, a seguito di un trattamento (chirurgico o non chirurgico), manifestano solo segni radiologici. Queste remissioni cliniche non possono essere stadiabili secondo la classificazione di Notani et al. Nella maggior parte dei casi, l'esito non risulta valutabile o registra una persistenza/progressione. In particolare, per le terapie non chirurgiche, si registra la totalità di persistenza di malattia nei siti valutabili.

Questa classificazione riporta una guarigione esclusivamente nel caso di una completa assenza di segni clinici e radiologici, che può avvenire solamente tramite trattamenti chirurgici resettivi di grande entità.

La classificazione Sipmo/Sicmf, grazie alla specifica definizione del concetto di "remission", permette la corretta identificazione del successo terapeutico, individuato nella somma tra "healing" e "remission". Questo consente di configurare correttamente, all'interno di un esito terapeutico favorevole, anche quelle terapie che hanno portato a una remissione clinica stabile della patologia, assimilabile a una guarigione. Tramite il concetto di "remission" è valutabile anche l'esito di tutti quei trattamenti non chirurgici nei quali rappresenta quasi sempre il miglior risultato ottenibile. In questo studio non sono state infatti rilevate guarigioni clinico-radiologiche a seguito di trattamenti non chirurgici, ma solo remissioni.

Questa classificazione definendo inoltre i sottogruppi "a" e "b", riesce a descrivere se una ORN è accompagnata da dolore o suppurazione, tracciando nel tempo la propensione di un soggetto alla complicanza infettiva.

La classificazione ClinRad classifica tutti i pazienti con una remissione clinica di patologia nel grado 0 (per le ORN ad estensione dento-alveolare) e nel grado 2 (per le ORN con una estensione radiografica a tutto spessore). Questo determina una limitata capacità di interpretazione dell'esito del trattamento che viene valutato nella maggior parte dei casi come una persistenza di malattia. In particolare, descrive tutti i casi l'esito della terapia non chirurgica del presente studio, come una persistenza di malattia, nonostante la remissione clinica stabile dei sintomi.

7.2.3 Esito delle terapie

Al fine di confrontare l'esito delle terapie si fa riferimento alla classificazione Sipmo/Sicmf, l'unica che ha dimostrato di interpretare correttamente gli esiti.

In questo studio il risultato delle terapie in termini di guarigione o remissione a 12 mesi, è considerevolmente più favorevole per la terapia chirurgica rispetto alla terapia non chirurgica, confermando i dati presenti negli studi scientifici già pubblicati.

Tra le terapie chirurgiche, registra un miglior successo nell'esito, è la resezione segmentale, anche considerando il fatto che nella maggior parte dei casi viene assegnata a ORN di grado avanzato (stadio 3). Non si rilevano dei pattern che permettano di definire una maggiore efficacia della resezione marginale e del curettage/sequestrectomia

negli stadi 1 e 2. Queste due operazioni chirurgiche meno invasive riportano tassi di guarigione e remissione inferiore alla resezione segmentale, infatti hanno riportato entrambe un successo terapeutico in circa la metà dei casi. Questo può essere dovuto ad una maggiore tendenza alla recidiva di ORN o al fatto che la guarigione per prima intenzione, su questa tipologia di chirurgie, è stata ottenuta tramite lembi locali di scorrimento muco-periostali, utilizzando quindi la mucosa circostante l'ORN.

Per quanto riguarda il trattamento non chirurgico, la maggior parte delle terapie ha dato come esito una persistenza di malattia che, seppur stabile, rimane presente sia dal punto di visita sia clinico che radiologico. I dati riguardanti l'efficacia di una singola terapia non chirurgica sono limitati e non permettono una valutazione specifica dell'effetto.

7.4 VARIABILI DESCRITTIVE DEL CAMPIONE DI STUDIO

Dall'anamnesi e dalla storia oncologica dei pazienti arruolati, si rileva che la maggior parte dei pazienti ha sofferto di un carcinoma squamocellulare e che la sede di insorgenza più frequente è il cavo orale. Essi arrivano alla diagnosi e al trattamento dell'ORN in condizioni di salute generali non ottimali: quasi la totalità dei pazienti soffre almeno di una comorbidity e, oltre al trattamento radioterapico, molto spesso sono stati sottoposti a terapie chemioterapiche e a chirurgie invasive estese all'area cervico-facciale. Anche i tessuti molli spesso risultano pertanto compromessi, motivo per il quale la terapia chirurgica non è sempre risolutiva.

La maggior parte del campione manifesta l'esordio di ORN nei primi due anni dalla radioterapia. La mediana di insorgenza dell'ORN dalla radioterapia è circa di tre anni (38 mesi), leggermente più prolungata rispetto a quanto indicato recentemente da de Almeida-Silva et al.(23) che riporta una mediana di 31 mesi.

L'esordio avviene più spesso con un'esposizione ossea intraorale in un quadro generalizzato di parodontite o a seguito di un'estrazione dentaria. Una cospicua parte delle diagnosi presenta tuttavia un trigger sconosciuto. Per questo gioca un importante ruolo la prevenzione odontoiatrica: nel presente campione di pazienti affetti da ORN, solo una percentuale esigua ha effettuato questo tipo di valutazione pre-radioterapia, rendendo evidente che l'approccio multidisciplinare alla prevenzione rimane poco praticato.

7.4.1 Limiti dello studio

Il presente studio è stato condotto sulla base di un gruppo di pazienti affetti da ORN afferiti presso il Centro regionale veneto per la diagnosi e la terapia delle patologie ossee radio-farmaco correlate, pertanto non è stato eseguito uno screening di tutta la popolazione che ha effettuato la radioterapia, rendendo impossibile la valutazione delle classificazioni in termini di sensibilità e di specificità. Questo limite può rappresentare anche un vantaggio in quanto il campione ha una provenienza geografica variegata, di conseguenza non ha eseguito la radioterapia presso un unico istituto oncologico.

L'esito dei trattamenti è stato valutato complessivamente su tutte le sedi anatomiche, anche sul mascellare superiore. Questa sede di ORN presenta delle caratteristiche ossee e di vascolarizzazione proprie, potrebbe rispondere in modo diverso ai trattamenti. Nel presente

studio le ORN al mascellare superiore sono troppo limitate per effettuare questo tipo di valutazione.

Nessuno dei sistemi classificativi presi in esame permette di valutare l'ORN della base del cranio e dello zigomo. Anche utilizzando le classificazioni specifiche ideate per queste sedi, gli stadi di malattia non sarebbero stati paragonabili a quelli dell'ORN dei mascellari.

7.4.2 Prospettive future

La quantità di dati raccolti in questo studio non è trascurabile, tuttavia si può raggiungere una migliore interpretazione dell'esito delle terapie in relazione al grado a cui sono assegnate, mediante l'ulteriore ampliamento del campione utilizzato, tramite il reclutamento di nuovi pazienti o attraverso uno studio multicentrico.

Ulteriori studi possono affrontare meglio il problema classificativo di questa patologia che, colpendo più strutture ossee adiacenti, necessita di un approccio diagnostico-classificativo globale di tutte le sedi e di indicazioni terapeutiche specifiche.

CAPITOLO 8

CONCLUSIONI

La diagnosi e la classificazione dell'osteoradionecrosi che permetta di definire un protocollo terapeutico, continua ad essere una sfida per il trattamento di questa patologia.

Il presente studio valutando tre sistemi classificativi, ha messo in luce che la classificazione di Notani et al., nonostante prenda in considerazione criteri clinici e radiologici, non è in grado di classificare un numero cospicuo di ORN, soprattutto nella valutazione dell'esito delle terapie. La classificazione ClinRad recentemente pubblicata, presenta delle criticità in fase di diagnosi, identificando l'ORN anche in assenza di sintomi clinici. Nella struttura classificativa emerge inoltre un'incoerenza tra l'aggravarsi dei sintomi clinico-radiologici e lo stadio di ORN assegnato. Nella valutazione dei trattamenti fallisce altresì assegnando uno stadio medio-grave a molti pazienti in remissione ponendo l'indicazione ad ulteriori trattamenti invasivi inutili.

Nel campione di studio la classificazione Sipmo/Sicmf non solo si è dimostrata applicabile all'ORN, ma è risultata essere la più specifica nella diagnosi e nella classificazione, dimostrandosi inoltre la più predittiva nella fase di assegnazione del trattamento e nella valutazione degli esiti. Questa classificazione, già familiare ai professionisti italiani, è l'unica che ha permesso di valutare correttamente i successi terapeutici fornendo dati precisi che corrispondono alla realtà clinica dei pazienti in oggetto.

In particolare emerge dai dati dello studio, che la terapia chirurgica ha riportato risultati nettamente positivi rispetto alla terapia non chirurgica in termini di guarigione e remissione a 12 mesi; il trattamento chirurgico che ha portato più frequentemente a guarigione è stata la resezione segmentale, considerando anche il fatto che è stata assegnata negli stadi più gravi di ORN. Anche il trattamento non chirurgico, con risultati meno significativi e una minor frequenza, ha condotto ad una remissione o ad una stabilità dell'ORN in un numero di casi non trascurabile. Questo risultato comunque non è paragonabile al successo terapeutico della chirurgia.

Questo studio dimostra infine che, grazie alle conoscenze maturate nel campo della MRONJ, è possibile integrare le lacune nella diagnosi e nel trattamento dell'ORN, dandone una nuova chiave di lettura. Ulteriori studi potrebbero essere condotti per approfondire e validare questi risultati, affinché i pazienti oncologici che incontrano questa complicanza nella lotta contro il cancro, dopo più di 100 anni, possano avere un iter terapeutico più predicibile e che permetta loro una migliore qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA

1. Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, Tang AL, Krishnan DG, Takiar V. Osteoradionecrosis: Exposing the Evidence Not the Bone. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. 1 aprile 2021;109(5):1206–18.
2. Notani K ichi, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head & Neck*. 2003;25(3):181–6.
3. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, Bertoldo F, Bettini G, Di Fede O, et al. Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis*. 5 febbraio 2024;
4. Watson EE, Hueniken K, Lee J, Huang SH, El Maghrabi A, Xu W, et al. Development and Standardization of an Osteoradionecrosis Classification System in Head and Neck Cancer: Implementation of a Risk-Based Model. *J Clin Oncol*. 1 giugno 2024;42(16):1922–33.
5. Licitra L, Olmi P. Tumori della testa e del collo: Integrazione terapeutica nella conservazione della funzione d'organo [Internet]. Milano: Springer Milan; 2011 [citato 1 giugno 2024]. Disponibile su: <https://link.springer.com/10.1007/978-88-470-1806-8>
6. AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica). I numeri del cancro in Italia 2023. Intermedia Editore; 2023.
7. Guzzinati S. Epidemiologia dei tumori testa-collo in Veneto. Registro Tumori del Veneto (RTV) Servizio Epidemiologico Regionale (SER); 2016.
8. Gallagher KPD, Vargas PA, Santos-Silva AR. The use of E-cigarettes as a risk factor for oral potentially malignant disorders and oral cancer: a rapid review of clinical evidence. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. gennaio 2024;29(1):e18–26.

9. Chhina MS. Are e-cigarettes a safer alternative to reduce incidences of oral cancer? *Evid Based Dent.* marzo 2024;25(1):13–4.
10. Chi AC, Day TA, Neville BW. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma--an update. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(5):401–21.
11. Lu Y, Clifford GM, Fairley CK, Grulich AE, Garland SM, Xiao F, et al. Human papillomavirus and p16INK4a in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 1 marzo 2024;154(5):830–41.
12. Ficarra G. *Manuale di patologia e medicina orale / Giuseppe Ficarra ; presentazione del prof. Giovan Paolo Pini Prato.* 3. ed. Milano: McGraw- Hill; 2006. xiii+627. (Collana delle specialità medico-chirurgiche e della medicina clinica).
13. AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica). *Linee guida per i tumori della testa e del collo.* 2021.
14. AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica). *Linee guida per i tumori della testa e del collo.* 2018.
15. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* marzo 2021;156:281–93.
16. Guzzi G. *La moderna radioterapia: aspetti pratici ed innovazioni tecnologiche / G. Guzzi ... [et al.].* S.l.: Radiologia & Futuro; 2014. 674 p.
17. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J.* febbraio 2018;68(1):22–30.

18. Marx RE. A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 giugno 1983;41(6):351–7.
19. Epstein JB, Rea G, Wong FL, Spinelli J, Stevenson-Moore P. Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg*. 1987;10(1):48–54.
20. Widmark G, Sagne S, Heikel P. Osteoradionecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg*. ottobre 1989;18(5):302–6.
21. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1 luglio 1997;84(1):16–21.
22. Støre G, Boysen M. Mandibular osteoradionecrosis: clinical behaviour and diagnostic aspects. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. ottobre 2000;25(5):378–84.
23. de Almeida-Silva LA, Lupp J dos S, Sobral-Silva LA, dos Santos LAR, Marques TO, da Silva DBR, et al. The incidence of osteoradionecrosis of the jaws in oral cavity cancer patients treated with intensity-modulated radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* [Internet]. 18 aprile 2024 [citato 4 giugno 2024]; Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440324001627>
24. Liu ZJ, Xiong XP, Zhao YF. Osteoradionecrosis of the Zygoma. *J Craniofac Surg*. settembre 2017;28(6):e577–9.
25. Herr MW, Vincent AG, Skotnicki MA, Ducic Y, Manolidis S. Radiation Necrosis of the Lateral Skull Base and Temporal Bone. *Semin Plast Surg*. novembre 2020;34(4):265–71.
26. Sharif KF, Baik FM, Yue LE, Qazi M, Brandwein-Weber M, Khorsandi AS, et al. Osteoradionecrosis of the hyoid bone

- complicated by pharyngocutaneous fistula: A case report and literature review. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(2):314–8.
27. Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, Ishihara T, Matsumura M, Hasegawa T, et al. Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol.* 5 gennaio 2021;16:1.
 28. Vahidi N, Lee TS, Daggumati S, Shokri T, Wang W, Ducic Y. Osteoradionecrosis of the Midface and Mandible: Pathogenesis and Management. *Semin Plast Surg.* novembre 2020;34(4):232–44.
 29. Dumoulin S, van Maanen A, Magremanne M. Dental prevention of maxillo-mandibular osteoradionecrosis: A ten-year retrospective study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* aprile 2021;122(2):127–34.
 30. Lambade PN, Lambade D, Goel M. Osteoradionecrosis of the mandible: a review. *Oral Maxillofac Surg.* dicembre 2013;17(4):243–9.
 31. Topkan E, Kucuk A, Somay E, Yilmaz B, Pehlivan B, Selek U. Review of Osteoradionecrosis of the Jaw: Radiotherapy Modality, Technique, and Dose as Risk Factors. *J Clin Med.* 21 aprile 2023;12(8):3025.
 32. Shuster A, Reiser V, Trejo L, Ianculovici C, Kleinman S, Kaplan I. Comparison of the histopathological characteristics of osteomyelitis, medication-related osteonecrosis of the jaw, and osteoradionecrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* gennaio 2019;48(1):17–22.
 33. Marx RE. Osteoradionecrosis: A new concept of its pathophysiology. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1 maggio 1983;41(5):283–8.
 34. Early cellular alterations in bone after radiation therapy and its relation to osteoradionecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1 agosto 2004;62(8):1045.

35. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 dicembre 2008;46(8):653–60.
36. De Felice F, Thomas C, Patel V, Connor S, Michaelidou A, Sproat C, et al. Osteoradionecrosis following treatment for head and neck cancer and the effect of radiotherapy dosimetry: the Guy's and St Thomas' Head and Neck Cancer Unit experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. luglio 2016;122(1):28–34.
37. van Dijk LV, Abusaif AA, Rigert J, Naser MA, Hutcheson KA, Lai SY, et al. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Prediction Model for Osteoradionecrosis of the Mandible in Patients With Head and Neck Cancer After Radiation Therapy: Large-Scale Observational Cohort. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 1 ottobre 2021;111(2):549–58.
38. Aarup-Kristensen S, Hansen CR, Forner L, Brink C, Eriksen JG, Johansen J. Osteoradionecrosis of the mandible after radiotherapy for head and neck cancer: risk factors and dose-volume correlations. *Acta Oncol*. ottobre 2019;58(10):1373–7.
39. DeLuke D, Carrico C, Ray C, Stilianoudakis S, Holler S, Padilla L, et al. Is Dose Volume a Better Predictor of Osteoradionecrosis Risk Than Total Dose for Patients Who Have Received Head and Neck Radiation? *J Oral Maxillofac Surg*. settembre 2022;80(9):1557–63.
40. Parliament M, Alidrisi M, Munroe M, Wolfaardt J, Scrimger R, Thompson H, et al. Implications of radiation dosimetry of the mandible in patients with carcinomas of the oral cavity and nasopharynx treated with intensity modulated radiation therapy. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 marzo 2005;34(2):114–21.
41. S N, N S. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery* [Internet].

marzo 2011 [citato 6 giugno 2024];40(3). Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21115324/>

42. Owosho AA, Tsai CJ, Lee RS, Freymiller H, Kadempour A, Varthis S, et al. The prevalence and risk factors associated with osteoradionecrosis of the jaw in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT): The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience. *Oral Oncol.* gennaio 2017;64:44–51.
43. Sathasivam HP, Davies GR, Boyd NM. Predictive factors for osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study. *Head & Neck.* 2018;40(1):46–54.
44. Liao PH, Chu CH, Tang PL, Wu PC, Kuo TJ. Preradiation tooth extraction and jaw osteoradionecrosis: Nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Clin Otolaryngol.* novembre 2020;45(6):896–903.
45. Corrao G, Mazzola GC, Lombardi N, Marvaso G, Pispero A, Baruzzi E, et al. Oral Surgery and Osteoradionecrosis in Patients Undergoing Head and Neck Radiation Therapy: An Update of the Current Literature. *Biomedicines.* 18 dicembre 2023;11(12):3339.
46. Khoo SC, Nabil S, Fauzi AA, Yunus SSM, Ngeow WC, Ramli R. Predictors of osteoradionecrosis following irradiated tooth extraction. *Radiat Oncol.* 14 luglio 2021;16(1):130.
47. AIFA. Foglio illustrativo: informazioni per il paziente Trental 400 mg compresse a rilascio modificato pentossifillina [Internet]. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_008055_022863_FI.pdf&sys=m0b113
48. Mallya SM, Tetradis S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. *Radiol Clin North Am.* gennaio 2018;56(1):77–89.

49. Jewer DD, Boyd JB, Manktelow RT, Zuker RM, Rosen IB, Gullane PJ, et al. Orofacial and mandibular reconstruction with the iliac crest free flap: a review of 60 cases and a new method of classification. *Plast Reconstr Surg.* settembre 1989;84(3):391-403; discussion 404-405.
50. Coffin F. The incidence and management of osteoradionecrosis of the jaws following head and neck radiotherapy. *Br J Radiol.* novembre 1983;56(671):851-7.
51. Morton ME, Simpson W. The management of osteoradionecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg.* ottobre 1986;24(5):332-41.
52. Epstein JB, Wong FLW, Stevenson-Moore P. Osteoradionecrosis: Clinical experience and a proposal for classification. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1 febbraio 1987;45(2):104-10.
53. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics.* 30 marzo 1995;31(5):1341-6.
54. Glanzmann Ch, Grätz KW. Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors. *Radiotherapy and Oncology.* 1 agosto 1995;36(2):94-100.
55. Clayman L. Clinical controversies in oral and maxillofacial surgery: Part two. Management of dental extractions in irradiated jaws: a protocol without hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* marzo 1997;55(3):275-81.
56. LENT SOMA tables table of contents. *Radiotherapy and Oncology.* 1 aprile 1995;35(1):17-60.

57. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol*. aprile 2002;25(2):168–71.
58. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and Radiation Dose to the Mandible in Patients With Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1 febbraio 2013;85(2):415–20.
59. Karagozoglu KH, Dekker HA, Rietveld D, de Bree R, Schulten EAJM, Kantola S, et al. Proposal for a new staging system for osteoradionecrosis of the mandible. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. settembre 2014;19(5):e433–7.
60. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis—A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 maggio 2014;52(5):392–5.
61. He Y, Liu Z, Tian Z, Dai T, Qiu W, Zhang Z. Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: proposing a novel clinical classification and staging system. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1 dicembre 2015;44(12):1547–57.
62. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, Bratman SV, Ringash J, Bayley A, et al. Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer*. 2017;123(19):3691–700.
63. Shaw R, Tesfaye B, Bickerstaff M, Silcocks P, Butterworth C. Refining the definition of mandibular osteoradionecrosis in clinical trials: The cancer research UK HOPON trial (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis). *Oral Oncology*. 1 gennaio 2017;64:73–7.
64. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Lyons CJ, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update.

65. Ramsden RT, Bulman CH, Lorigan BP. Osteoradionecrosis of the temporal bone. *J Laryngol Otol.* settembre 1975;89(9):941–55.
66. Morrissey D, Grigg R. Incidence of osteoradionecrosis of the temporal bone. *ANZ J Surg.* dicembre 2011;81(12):876–9.
67. Kammeijer Q, van Spronsen E, Mirck PGB, Dreschler WA. Treatment outcomes of temporal bone osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* aprile 2015;152(4):718–23.
68. MD JBM, MD EZ, MD MAF, MD PJC. Overview and Emerging Trends in the Treatment of Osteoradionecrosis. *Curr Treat Options in Oncol.* 13 novembre 2021;22(12):115.
69. Schroter GT, Stopiglia RMM, Carvalho GL, Morimoto S, Mota ME, Alves FA, et al. Osteoradionecrosis treatment in head and neck cancer patients: An overview of systematic reviews. *Spec Care Dentist.* 2024;44(3):621–35.
70. Camolesi GC, Ortega KL, Medina JB, Campos L, Lorenzo Pouso AI, Gándara Vila P, et al. Therapeutic alternatives in the management of osteoradionecrosis of the jaws. Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1 marzo 2021;26(2):e195–207.
71. Nadella KR, Kodali RM, Guttikonda LK, Jonnalagadda A. Osteoradionecrosis of the Jaws: Clinico-Therapeutic Management: A Literature Review and Update. *J Maxillofac Oral Surg.* dicembre 2015;14(4):891–901.
72. Kostares E, Kostares M, Kostare G, Tsakris A, Kantzanou M. Prevalence of free flap failure in mandibular osteoradionecrosis reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 15 maggio 2024;14(1):11087.
73. Shokri T, Wang W, Vincent A, Cohn JE, Kadakia S, Ducic Y. Osteoradionecrosis of the Maxilla: Conservative Management and Reconstructive Considerations. *Semin Plast Surg.* maggio 2020;34(2):106–13.

74. Shaikh N, Makary CA, Ryan L, Reyes C. Treatment Outcomes for Osteoradionecrosis of the Central Skull Base: A Systematic Review. *J Neurol Surg B Skull Base*. giugno 2022;83(Suppl 2):e521–9.
75. Sreenath SB, Grafmiller KT, Tang DM, Roof SA, Woodard TD, Kshetry VR, et al. Free Tissue Transfer for Skull Base Osteoradionecrosis: A Novel Approach in the Endoscopic Era. *Laryngoscope*. marzo 2023;133(3):562–8.
76. Barría RM. *Cohort Studies in Health Sciences*. BoD – Books on Demand; 2018. 73 p.
77. Asghar A, Priya A, Ravi KS, Iwanaga J, Tubbs RS, Naaz S, et al. An evaluation of mandibular canal variations: a systematic review and meta-analysis. *Anat Sci Int*. 1 marzo 2023;98(2):176–84.

Sitografia:

- a. <https://www.ioveneto.it/pathology/neoplasie-del-distretto-testa-collo/#:~:text=I%20tumori%20maligni%20delle%20ghiandole,%2D60%25%20dei%20casi>).

RINGRAZIAMENTI

Grazie alla dottoressa Giordana Bettini per il suo apporto in fase iniziale e la sua pronta disponibilità nei chiarimenti.

Grazie al dottor Gabriele Sala per il prezioso aiuto nell'interpretare i diari clinici di degenza e i verbali operatori.

Grazie alla dottoressa Federica Benetello, per essere sempre stata presente in questi due anni per qualsiasi consiglio o delucidazione.

Grazie anche ai miei genitori, Cristiana Trolio, Gabriele Levorin e a Elisa Gottardello per il sostegno in questi anni di università, e per la vicinanza durante la stesura di questo elaborato. Grazie anche per le correzioni al testo e per il supporto tecnico.